

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DİALİC 15 mg efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Pioglitazon HCl 16,54 mg (15 mg pioglitazona eş değer)

Yardımcı maddeler:

Potasyum hidrojen karbonat 159,20 mg

Sorbitol (E 420) 50 mg

Aspartam (E 951) 30 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Efervesan tablet.

Beyaz veya beyaza yakın renkte düz yüzeyli, yuvarlak efervesan tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

DİALİC, yalnızca diğer diyabet ilaçları ile kontrol altına alınamayan hastalarda tek başına veya diğer diyabet ilaçları ile birlikte kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

Pioglitazon tedavisine günde bir kez 15 veya 30 mg olarak başlanabilir. Doz kademeli olarak günde bir kez 45 mg'a kadar artırılabilir.

İnsülin ile kombine halde kullanımında, mevcut insülin dozu pioglitazon tedavisine başlanıncaya kadar devam edebilir. Hastalarda hipoglisemi bildirilirse insülin dozu azaltılmalıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

DİALİC Efervesan Tabletler günde bir kez oral yolla alınır.

Uygulama şekli:

DİALİC Efervesan Tabletler tek başına ya da yiyeceklerle birlikte alınmalıdır.

DİALİC Efervesan Tabletler bir bardak suda (150 ml) eritildikten sonra bekletilmeden içilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi >4 mL/dk) doz ayarlaması gerekli değildir (Bkz Bölüm 5.2.). Diyaliz hastalarına ilişkin yeterli bilgi bulunmadığından pioglitazon bu hastalarda kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Pioglitazon karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4.)

Pediyatrik popülasyon:

On sekiz yaş altındaki hastalarda pioglitazon kullanımına ilişkin hiçbir veri olmadığından, bu yaş grubunda kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar için doz ayarlamasına gerek yoktur (Bkz Bölüm 5.2.)

4.3. Kontrendikasyonlar

Pioglitazon aşağıda belirtilen hastalarda kontrendikedir:

- Pioglitazona ya da tabletin bileşenlerinden birine karşı aşırı duyarlı olan kişiler
- Kalp yetmezliği ya da kalp yetmezliği öyküsü olanlar (NYHA Sınıf I-IV)
- Karaciğer yetmezliği olanlar
- Diyabetik ketoasidoz

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tiyazolidindion 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.

Sıvı retansiyonu (tutulumu) ve kalp yetmezliği

Pioglitazon kalp yetmezliğini şiddetlendiren veya hızlandırabilen sıvı retansiyonuna neden olabilir. Konjestif kalp yetmezliği gelişimi açısından en az bir risk faktörü (örn. miyokard enfarktüsü öyküsü veya semptomatik koroner arter hastalığı) bulunan hastalarda tedaviye mevcut en düşük doz ile başlanmalı ve doz kademeli olarak arttırılmalıdır. Başta kardiyak rezervi azalmış olanlar olmak üzere tüm hastalar kalp yetmezliği belirti ve semptomları, kilo alımı veya ödem oluşumu yönünden gözlenmelidir. İlaç pazara sunulduktan sonra, pioglitazonun insülin ile kombine olarak verildiği veya kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda kalp yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Pioglitazon insülin ile birlikte kullanıldığında hastalar kalp yetmezliği, kilo artışı ve ödem belirti ve semptomları açısından gözlenmelidir. İnsülin ve pioglitazon sıvı retansiyonu ile ilişkili olduğundan birlikte kullanılmaları ödem riskini arttırabilir. Kardiyak durumda herhangi bir bozulma ortaya çıkarsa pioglitazon tedavisi sonlandırılmalıdır. Tip 2 diabetes mellituslu ve majör makrovasküler hastalığı bulunan 75 yaş altı hastalarda pioglitazon tedavisinin kardiyovasküler sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışma yapılmıştır. Mevcut antidiyabetik ve kardiyovasküler tedaviye 3,5 yıla kadar uzayan bir sürede pioglitazon ya da plasebo ilave edilmiştir. Bu çalışmada kalp yetmezliği bildiriminde bir artış olduğu, ancak bu durumun bir mortalite artışına yol açmadığı gösterilmiştir. 75 yaş üzerindeki hastalarda sınırlı deneyime sahip olunması dolayısıyla bu hasta grubunda dikkatle kullanılmalıdır.

Karaciğer fonksiyonu

Pazarlama sonrasında hepatoselüler fonksiyon bozukluğunun ortaya çıktığına dair nadir bildirimler mevcuttur (Bkz Bölüm 4.8.). Bu nedenle, pioglitazon ile tedavi edilen hastaların karaciğer enzimlerinin periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir. Pioglitazon tedavisine başlanmadan önce tüm hastaların karaciğer enzimleri kontrol edilmelidir. Başlangıçta karaciğer enzim seviyeleri yüksek olan (ALT seviyesinin normal üst sınırın 2,5 katından fazla

olması) veya bir başka karaciğer hastalığı bulgusu olan hastalarda pioglitazon tedavisine başlanmamalıdır.

Pioglitazon tedavisine başlandıktan sonra karaciğer enzimlerinin periyodik olarak klinik açıdan değerlendirilmesi önerilmektedir. Pioglitazon tedavisi sırasında ALT seviyeleri normal üst sınırın 3 katına yükselirse karaciğer enzim düzeyleri bir an önce yeniden değerlendirilmelidir. ALT seviyeleri normal üst sınırın 3 katı veya üstündeki bir düzeyde kalırsa tedavi kesilmelidir. Herhangi bir hastada açıklanamayan bulantı, kusma, karın ağrısı, halsizlik, anoreksi ve/veya koyu idrar gibi karaciğer fonksiyon bozukluğunu düşündüren semptomlar ortaya çıkarsa, karaciğer enzimleri kontrol edilmelidir. Pioglitazon tedavisine devam edip etmeme kararı laboratuvar sonuçları elde edilinceye kadar klinik değerlendirmeye göre yönlendirilmelidir. Sarılık gözlenirse ilaç tedavisine son verilmelidir.

Kilo alımı

Pioglitazon ile yapılan klinik çalışmalarda, yağ birikimine ve bazı vakalarda sıvı retansiyonuna bağlı olabilen doz uygulaması ile ilişkili kilo alımına dair kanıt elde edilmiştir. Bazı vakalarda kilo artışı kalp yetmezliğinin bir semptomu olabilir, bu nedenle pioglitazon tedavisi gören hastalarda kilo yakından takip edilmelidir. Diyabet tedavisinin bir bölümü beslenme rejiminin kontrolüdür. Hastaların kalori kontrollü bir diyetle kesin olarak uymaları önerilmektedir.

Hematoloji

Pioglitazon tedavisi sırasında hemodilüsyon ile uyumlu olarak hemoglobinde (%4 bağıl düşüş) ve hemotokritte (%4,1 bağıl düşüş) küçük bir düşüş görülmüştür. Pioglitazon ile karşılaştırmalı çalışmalarda metformin ile (hemoglobinde %3-4 ve hemotokritte %3,6-4,1 bağıl düşüş) ve daha az oranda sülfonilüre ve insülin ile (hemoglobinde %1-2, hemotokritte %1-3,2 bağıl düşüş) tedavi edilen hastalarda da benzer değişiklikler görülmüştür.

Hipoglisemi

İnsülin duyarlılığının artmasının bir sonucu olarak ikili ya da üçlü oral tedavide sülfonilüre ile birlikte ya da insülin ile ikili tedavi şeklinde pioglitazon kullanan hastalar doza bağlı hipoglisemi açısından risk altında olabilir ve bu durumda sülfonilüre ya da insülin dozunun azaltılmasına gerek duyulabilir.

Göz hastalıkları

Pazarlama sonrasında, pioglitazon da dahil olmak üzere tiyazolidindionlar ile görme keskinliğinde azalma ile birlikte diyabetik maküler ödem oluşması veya var olan maküler ödemde kötüleşme görüldüğü bildirilmiştir. Bu hastaların çoğunda eş zamanlı periferik ödem de bildirilmiştir. Pioglitazonun maküler ödem ile doğrudan ilişkisinin olup olmadığı kesin olarak bilinmemekle birlikte ilacı reçeteleyen doktorlar hastaların görme keskinliği ile ilgili rahatsızlık bildirmeleri durumunda maküler ödem olasılığına karşı dikkatli olmalıdır ve hastalar uygun oftalmolojik muayeneye yönlendirilmelidir.

Diğerleri

Randomize kontrollü çift kör klinik çalışmalarda 3,5 yıla kadar pioglitazon tedavisi alan 8100'ün üstünde ve komparatör ilaç tedavisi gören 7400 hastadan elde edilen advers etki bildirimlerinin toplu analizi sonucunda kadınlarda kemik kırıklarının insidansında artış gözlemlendiği belirtilmiştir.

Pioglitazon kullanan kadınların %2,6'sında kırık görülürken komparatör ile tedavi edilen kadınlarda bu oranın %1,7 olduğu bildirilmiştir. Erkeklerde komparatör (%1,5) ile karşılaştırıldığında pioglitazon (%1,3) tedavisinde kemik kırığı oranında bir artış görülmemektedir.

Pioglitazon ile tedavi edilen kadınlarda kırık insidansı 1,9/100 hasta yılı ve komparatör ile tedavi edilen hastalarda ise kırık insidansının 1,1/100 hasta yılı olduğu hesaplanmıştır. Bu veri setinde yer alan kadınlarda pioglitazon kullanımına ilişki kırık riski artışı 0,8/ hasta yılıdır.

3,5 yıllık kardiyovasküler risk PROactive çalışmasında pioglitazon ile tedavi edilen kadın hastaların 44/870'inde (%5,1; 1,0 kırık/100 hasta yılı) kırık görülürken komparatör ile tedavi edilen kadın hastalarda kırık görülme oranının 23/905 (%2,5; 0,5 kırık/hasta yılı) olduğu görülmüştür. Pioglitazon ile tedavi edilen erkeklerde ise komparatör ile karşılaştırıldığında (sırasıyla %1,7 ve %2,1) kırık oranlarında artış gözlenmemiştir.

Pioglitazon ile uzun süreli tedavi gören kadınlarda kırık riski göz önünde bulundurulmalıdır.

İnsülin etkisinin güçlenmesi sonucunda, pioglitazon tedavisi polikistik over sendromu olan hastalarda ovülasyonun yeniden başlamasına yol açabilir. Bu hastalar gebelik riski altında olabilirler. Hastalar gebelik riskinin farkında olmalı ve eğer bir hasta gebe kalmak istiyorsa ya da gebelik oluşursa tedaviye son verilmelidir (Bkz. Bölüm 4.6.).

Pioglitazon, sitokrom P450 2C8 inhibitörlerinin (örneğin gemfibrozil) ya da indükleyicilerinin (örneğin rifampisin) eş zamanlı uygulanması sırasında dikkatle kullanılmalıdır. Glisemik kontrol yakından izlenmelidir. Önerilen pozoloji içerisinde pioglitazon dozunun ayarlanması ya da diyabet tedavisinde değişiklik yapılması düşünülmelidir (Bkz Bölüm 4.5.).

Potasyum için uyarı

DİALİC 15 mg Efervesan Tablet her dozunda 1,59 mmol (62,02 mg) potasyum ihtiva eder. Bu durum böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalar ya da kontrollü potasyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Aspartam için uyarı

DİALİC 15 mg Efervesan Tablet her dozunda 30 mg aspartam (E951) içermektedir. Fenilalanin için bir kaynak içermektedir. Fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir

Sorbitol için uyarı

DİALİC 15 mg Efervesan Tablet her dozunda 50 mg sorbitol (E420) içermektedir. Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşimin incelendiği çalışmalarda pioglitazonun digoksin, varfarin, fenprokumon ve metforminin farmakokinetik ya da farmakodinamik özellikleri üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Pioglitazonun sülfonilüreler ile birlikte kullanımının sülfonilürenin farmakokinetik özelliklerini etkilemediği düşünülmektedir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda sitokrom P450, CYP1A, CYP2C8/9 ve CYP3A4'ün indüklenmediğini göstermektedir. *In vitro* ortamda yapılan çalışmalarda P450'nin herhangi bir alt tipinin inhibe olmadığını gösterilmiştir. Bu enzimler ile metabolize olan oral kontraseptifler, siklosporin, kalsiyum kanal blokörleri ve HMGCoA redüktaz inhibitörleri gibi maddelerle etkileşim beklenmemektedir.

Pioglitazonun gemfibrozil (sitokrom P450 2C8'in bir inhibitörü) ile birlikte uygulanmasının pioglitazonun EAA değerinin 3 kat artmasına neden olduğu bildirilmiştir. Doza bağlı advers olaylar artabileceğinden, eş zamanlı olarak gemfibrozil uygulandığı takdirde pioglitazon dozunun azaltılması gerekebilir. Glisemik kontrolün yakından izlenmesine dikkat edilmelidir (Bkz Bölüm 4.4.). Pioglitazonun rifampisin (sitokrom P450 2C8'in bir indükleyicisi) ile birlikte uygulanmasının pioglitazonun EAA değerinin %54 oranında düşmesine neden olduğu

bildirilmiştir. Eş zamanlı olarak rifampisin uygulanması durumunda pioglitazon dozunun artırılması gerekebilir. Glisemik kontrolün yakından izlenmesine dikkat edilmelidir (Bkz Bölüm 4.4.).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulaması önerilir.

Gebelik dönemi

Pioglitazonun gebe kadınlarda kullanımına dair yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. kısım 5.3) İnsanlara yönelik potansiyel bilinmemektedir.

DİALİC gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Pioglitazonun insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, pioglitazonun sütle atıldığını göstermektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da DİALİC tedavisinin durdurulup durulmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve DİALİC tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hipoglisemi veya hiperglisemiye bağlı olarak konsantrasyon ve reaksiyon yetenekleri bozulabilir. Bu da, bu yeteneklerin özellikle gerekli olduğu durumlarda risk teşkil eder. Hastaya direksiyon başında hipoglisemiden kaçınmak için önlemler alması konusunda tavsiyelerde bulunulmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalıřmalardan elde edilen deneyimler

Advers ilaç reaksiyonları aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:

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 monoterapisi

Göz hastalıkları

Yaygın: Görme bozukluğu

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu

Yaygın olmayan: Sinüzit

Araştırmalar

Sık: Kilo artışı

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Hipoestezi

Yaygın olmayan: İnsomnia

Pioglitazon ve metformin kombinasyon tedavisi

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Anemi

Göz hastalıkları

Yaygın: Görme bozukluğu

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: şişkinlik

Araştırmalar

Yaygın: Kilo artışı

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Atralji

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Böbrek hastalıkları ve üriner hastalıklar

Yaygın: Hematüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Erektile disfonksiyon

Pioglitazon ve sülfonilüre kombinasyon tedavisi

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Vertigo

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Görme bozukluğu

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Şişkinlik

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Halsizlik

Araştırmalar

Yaygın: Kilo artışı

Yaygın olmayan: Laktik dehidrogenaz düzeyinde artış

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: İştah artışı, hipoglisemi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi

Yaygın olmayan: Baş ağrısı

Böbrek hastalıkları ve üriner hastalıklar

Yaygın olmayan: Glukozüri, proteinüri

Deri ve deri altı dokusunun hastalıkları

Yaygın olmayan: Terleme

Pioglitazon, metformin ve sülfonilüre kombinasyon tedavisi

Araştırmalar

Yaygın: Kilo artışı, kandaki kreatin fosfokinaz düzeyinde artış

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hipoglisemi

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Atralji

Pioglitazon ve insülin kombinasyon tedavisi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hipoglisemi

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Ödem

Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar

Yaygın: Bronşit

Araştırmalar

Yaygın: Kilo artışı

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Sırt ağrısı, atralji

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Dispne

Kardiyak hastalıkları

Yaygın: Kalp yetmezliği

Pazarlama sonrası veriler

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Maküler ödem

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

Tedavinin erken dönemlerinde görme bozuklukları bildirilmiştir ve diğer hipoglisemik bileşiklerde görüldüğü gibi bu durumun lensin şişkinliğinde ve kırma indeksinde geçici bir farklılaşmaya bağlı olan kan glukoz seviyelerindeki değişiklikler ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.

Kilo alımı

Aktif karşılaştırmalı kontrollü çalışmalarda monoterapi şeklinde verilen pioglitazon ile ortalama kilo artışı yılda 2-3 kg olarak hesaplanmıştır. Bu, sülfonilüre ile aktif karşılaştırmalı grupta görülene benzerdir. Kombinasyon çalışmalarında metformin tedavisine pioglitazon eklenmesinin bir yılda 1,5 kg ve sülfonilüre tedavisine pioglitazon eklenmesinin bir yılda ortalama 2,8 kg artışına yol açtığı gösterilmiştir. Karşılaştırılan gruplarda metformin tedavisine bir sülfonilüre eklenmesinin ortalama 1,3 kg kilo artışına ve sülfonilüre tedavisine metformin eklenmesinin ortalama 1,0 kg kilo kaybına yol açtığı bildirilmiştir.

Karaciğer fonksiyonları

Pioglitazon ile yapılan klinik çalışmalarda ALT seviyelerinde normal üst sınırın üç katından fazla yükselme insidansının plasebo ile eşit olduğu, ancak metformin ya da sülfonilüre gruplarında görülenlerden daha düşük olduğu belirtilmiştir. Karaciğer enzimlerinin ortalama düzeyleri pioglitazon tedavisi ile düşmüştür. Pazarlama sonrası deneyimler sırasında nadiren karaciğer enzimlerinde yükselme veya karaciğer fonksiyon bozukluğu vakaları bildirilmiştir. Her ne kadar çok nadiren ölümcül sonuçlar bildirilmişse de nedensel ilişki ortaya konmamıştır.

Kalp yetmezliği

Kontrollü klinik çalışmalarda pioglitazon tedavisiyle kalp yetmezliği bildirim oranının plasebo, metformin ve sülfonilüre grupları ile eşit olduğu, ancak insülin ile kombine edilerek kullanıldığında bu oranın arttığı tespit edilmiştir. Daha önceden majör makrovasküler hastalığı olan hastalarla yapılan bir sonuç çalışmasında, insülin tedavisine eklendiğinde pioglitazon grubunda plaseboya kıyasla ciddi kalp yetmezliği insidansının %1,6 oranında daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak bu durum mortalite oranlarında bir artışa yol açmamıştır. Pazara sunulduktan sonra pioglitazon kullanımıyla ilişkili olarak nadiren kalp yetmezliği bildirilmiştir, ancak pioglitazon insülin ile beraber kullanıldığında ya da kalp yetmezliği olan hastalara verildiğinde kalp yetmezliği daha sık ortaya çıkmaktadır.

Diğer

Randomize kontrollü çift kör klinik çalışmalarda 3,5 yıla kadar pioglitazon tedavisi alan 8100'ün üstünde ve komparatör ilaç tedavisi gören 7400 hastadan elde edilen advers etki bildirimlerinin toplu analizi sonucunda kadınlarda kemik kırıklarının insidansında artış gözlemlendiği belirtilmiştir. Pioglitazon kullanan kadınlarda kırık görülme oranı komparatöre kıyasla daha yüksek (sırasıyla %2,6 ve %1,7) olduğu bildirilmiştir. Erkeklerde komparatör

(%1,5) ile karşılaştırıldığında pioglitazon (%1,3) tedavisinde kemik kırığı oranında bir artış görülmemektedir.

3,5 yıllık kardiyovasküler risk PROactive çalışmasında pioglitazon ile tedavi edilen kadın hastaların 44/870'inde (%5,1; 1,0 kırık/100 hasta yılı) kırık görülürken komparatör ile tedavi edilen kadın hastalarda kırık görülme oranının 23/905 (%2,5; 0,5 kırık/hasta yılı) olduğu görülmüştür. Pioglitazon ile tedavi edilen erkeklerde ise komparatör ile karşılaştırıldığında (sırasıyla %1,7 ve %2,1) kırık oranlarında artış gözlenmemiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Hastalar, pioglitazonu önerilen en yüksek doz olan günde 45 mg'ın üstünde almaları sonucunda gelişir. Bildirilmiş olan en yüksek doz uygulaması olan dört gün boyunca 120 mg/gün ve ardından yedi gün boyunca 180 mg/gün pioglitazon uygulamasının herhangi bir semptomla ilişkisi bulunmamıştır.

Hipoglisemi, sülfonilüreler ya da insülin ile kombine kullanıldığında ortaya çıkabilir. Doz aşımı halinde semptomatik ve genel destekleyici tedaviler yapılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Tiyazolidindionlar

ATC Kodu: A10BG03

Etki mekanizması

Pioglitazonun etkileri insülin direncinde azalmayla ilişkili olabilir. Pioglitazonun hayvanlarda karaciğer, yağ ve iskelet kası hücrelerinde insülin duyarlılığını arttıran nükleer reseptörlerin (peroksizom proliferatör uyarımlı reseptör gamma) aktivasyonu aracılığıyla etki ettiği düşünülmektedir. İnsülin direnci durumunda pioglitazon tedavisinin hepatik glukoz çıkışını azalttığı ve periferik glukoz kullanımını arttırdığı gösterilmiştir.

Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda açlık ve tokluk glisemik kontrolün düzeldiği görülmüştür. Glisemik kontrolün düzelmesi hem açlık hem de tokluk plazma insülin konsantrasyonlarının azalmasıyla ilişkilidir. Pioglitazon ve glikazid monoterapisinin karşılaştırıldığı bir klinik çalışmada tedavi başarısızlığına (tedavinin ilk altı ayından sonra HbA_{1c}'nin \geq %8,0 olması şeklinde tanımlanmıştır) dek geçen sürenin değerlendirilmesi amacıyla çalışma iki yıla uzatılmıştır. Kaplan-Meier analizinde, glikazid ile tedavi edilen hastalarda tedavi başarısızlığına dek geçen sürenin pioglitazon ile tedavi edilenlere göre daha kısa olduğu

bulunmuştur. İkinci yılda glisemik kontrolün (HbA_{1c}'nin <%8,0 olması şeklinde tanımlanmıştır) pioglitazon ile tedavi edilen hastaların %69'unda ve glikazid ile tedavi edilenlerin ise %50'sinde devam ettiği gösterilmiştir.

Metformine pioglitazon veya glikazid eklenmesiyle yapılan kombinasyon tedavisinin karşılaştırıldığı iki yıllık bir çalışmada glisemik kontrolün(HbA_{1c}'de tedavi başlangıcına göre ortalama değişiklik olarak ölçülmüştür) 1 yıllık tedavinin ardından her iki grupta da benzer olduğu gösterilmiştir. İkinci yıl boyunca HbA_{1c}'de bozulma oranının pioglitazon grubunda glikazide göre daha düşük olduğu bildirilmiştir.

Plasebo kontrollü bir çalışmada üç aylık insülin optimizasyon süresine rağmen glisemik kontrolün yetersiz olduğu hastalar, 12 ay süreyle pioglitazon ya da plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Pioglitazon alan hastalar tek başına insüline devam edenlerle karşılaştırıldığında HbA_{1c}'de ortalama %0,45 oranında bir azalma saptanmış ve pioglitazon grubunda insülin dozunda bir azalma olduğu belirtilmiştir.

HOMA analizi pioglitazonun beta hücre fonksiyonunu düzeltmesinin yanı sıra insülin duyarlılığını da arttırdığını göstermiştir. İki yıllık klinik çalışmalar bu etkinin devam ettiğini göstermiştir.

Bir yıllık klinik çalışmalarda, pioglitazonun sürekli olarak, albumin/kreatinin oranında tedavi başlangıcına göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma sağladığı gösterilmiştir.

Tip 2 diyabetlilerde pioglitazonun etkisi (45 mg doz ile monoterapiye karşın plasebo) 18 haftalık küçük bir çalışmada incelenmiştir. Pioglitazon istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde kilo artışı ile ilişkili bulunmuştur. Visceral yağ miktarı anlamlı ölçüde azalırken ekstra-abdominal yağ kütlelerinde artış gözlenmiştir. Pioglitazon kullanımıyla vücut yağ dağılımında benzer değişiklikler görülmüş ve bu duruma insülin duyarlılığında artış eşlik etmiştir. Çoğu klinik çalışmada plaseboya kıyasla total plazma trigliseridleri ve serbest yağ asitlerinde azalma ve HDL-kolesterol düzeylerinde artış gözlenmiş olup LDL-kolesterol seviyelerinde küçük ancak klinik açıdan anlamlı olmayan artışlar saptanmıştır.

İki yıla kadar süren klinik çalışmalarda pioglitazon, plaseboya, metforminle ya da glikazidlerle kıyaslandığında total plazma trigliserid ve serbest yağ asidi seviyelerinde azalışa ve HDL-kolesterol düzeylerinde artışa neden olmuştur. LDL-kolesterol düzeylerinde pioglitazon plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı artışlara neden olmamış, fakat buna karşılık metformin ve glikazid kullanımıyla LDL-kolesterol seviyelerinde azalma gözlenmiştir. 20 haftalık bir çalışmada pioglitazon, açlık trigliserid düzeylerini azaltmasının yanı sıra, hem emilim yoluyla alınan hem de karaciğerde sentezlenen trigliseridler üzerine etki ederek yemek sonrasında (postprandiyal) ortaya çıkan hipertrigliseridemiye de azalttığı

gösterilmiştir. Bu etkiler pioglitazonun glisemi üzerine etkilerinden bağımsız olup glibenkaminden farklı olarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Kardiyovasküler sonuçların değerlendirildiği PROactive çalışmasında tip 2 diabetes mellituslu ve majör kardiyovasküler hastalığı bulunan 5238 hasta, mevcut antidiyabetik ve kardiyovasküler tedaviye ilaveten 3,5 yıla kadar uzayan bir sürede pioglitazon ya da plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Çalışma popülasyonunun yaş ortalaması 62 ve ortalama diyabet süresi 9,5 yıldır. Hastaların yaklaşık üçte biri metformin ve/veya bir sülfonilüre ile kombine olarak insülin almaktaydı. Çalışmaya dahil edilebilmek için hastalarda miyokard enfarktüsü, inme, perkütan kardiyak girişim, ya da koroner arter bypass grefti, akut koroner sendrom, koroner arter hastalığı ya da periferik arteriyel obstruktif hastalıklarından en az birinin bulunması gerekmekteydi. Hastaların yaklaşık yarısı daha önceden miyokard enfarktüsü geçirmişti ve yaklaşık %20'si bir inme yaşamıştı. Çalışma popülasyonunun yaklaşık yarısında dahil edilme kriterlerinde yer alan en az iki kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunmaktaydı. Hastaların hemen hemen hepsi (%95) kardiyovasküler ilaçlar (beta blokörleri, ACE inhibitörleri, anjiyotensin II antagonistleri, kalsiyum kanal blokörleri, nitratlar, diüretikler, aspirin statinler, fibratlar) almaktaydı.

Çalışma, tüm nedenlere bağlı mortalite, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü, inme, akut koroner sendrom, majör bacak amputasyonu, koroner revaskülarizasyon ve bacak revaskülarizasyonu bileşiminden oluşan primer sonlanım noktası açısından başarısız olsa da sonuçlar pioglitazon kullanımıyla ilgili olarak uzun vadede kardiyovasküler hastalık gelişimi olmadığını düşündürmektedir. Bununla birlikte, ödem, kilo artışı ve kalp yetmezliği insidansları artmıştır. Kalp yetmezliğine bağlı mortalite artışı gözlenmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Pioglitazon, oral uygulamadan sonra hızla emilir ve değişime uğramamış maksimum pioglitazon seviyesine genellikle uygulamadan 2 saat sonra ulaşır. 2-60 mg arası doz uygulamalarında plazma konsantrasyonunun doz ile orantılı olarak arttığı görülmüştür. Kararlı durum düzeyine doz uygulamasının 4-7. gününde ulaşılmaktadır. Tekrarlı doz uygulamaları bileşiğin veya metabolitlerin birikimine yol açmamaktadır. Emilim besin alımından etkilenmemektedir. Mutlak biyoyararlanım %80'den fazladır.

Dağılım:

İnsanlarda tahmini dağılım hacmi 0,25 L/kg'dır.

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

Biyotransformasyon:

Pioglitazon alifatik metilen grupların hidroksilasyonu ile geniş ölçüde karaciğerde metabolize edilmektedir. Bu esas olarak sitokrom CYP2C8 yoluyla olsa da daha az düzeyde bir çok başka izoform da görev yapabilmektedir. Tanımlanmış altı metabolitin üçü aktiftir (M-II, M-III ve M-IV). Aktivasyon, konsantrasyonlar ve proteinlere bağlanma dikkate alındığında, pioglitazon ve metabolit M-III ilacın etkinliğine eşit oranda katkıda bulunmaktadır. Bu temele dayanarak, M-IV'ün etkinliğe katkısı pioglitazonun yaklaşık üç katı iken M-II'nin bağlı etkinliği çok azdır.

İn vitro çalışmalarda pioglitazonun sitokrom P450'nin herhangi bir alttipini inhibe ettiğine ilişkin bir kanıt bulunamamıştır. İnsanlarda başlıca indüklenebilen P450 izoenzimleri olan CYP1A, CYP2C8/9 ve CYP3A4'ün indüksiyonuna yol açtığına dair bir bulgu elde edilmemiştir.

Etkileşimin incelendiği çalışmalarda pioglitazonun digoksin, varfarin, fenprokumon ve metforminin farmakokinetik ya da farmakodinamik özellikleri üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Pioglitazonun gemfibrozil (sitokrom P450 CYP2C8'in bir inhibitörü) veya rifampisin (sitokrom CYP2C8'in bir indükleyicisi) ile birlikte uygulanmasının pioglitazonun plazma konsantrasyonunu sırasıyla arttırdığı veya azalttığı bildirilmiştir (Bkz Bölüm 4.5.).

Eliminasyon:

İnsanlara radyoaktif işaretli pioglitazonun oral yoldan uygulanmasının ardından, işaretli pioglitazon başlıca dışkıda (%55) ve daha az oranda idrarda (%45) saptanmıştır. Hayvanlarda idrarda veya dışkıda sadece çok az miktarda değişmemiş pioglitazon saptanabilmiştir. İnsanda değişmemiş pioglitazonun ortalama plazma eliminasyon yarı ömrü 5-6 saattir tüm aktif metabolitleri için bu süre 16-23 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

2-60 mg arasındaki dozlarda orantılı olarak plazma konsantrasyonları artar.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon:

Kararlı durum farmakokinetik özellikler 65 yaş üstündeki hastalarda ve gençlerde benzerdir.

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Toksikoloji çalışmalarında, fare, sıçanlar, köpekler ve maymunlara tekrarlı doz uygulamasının ardından hemodilüsyon, anemi ve geri dönüşümlü eksentrik kardiyak hipertrofi ile birlikte plazma hacminin yayılımı göze çarpmıştır. Buna ilaveten, yağlı çökelti ve infiltrasyon gözlenmiştir. Bu bulgular klinik maruziyetinin ≤ 4 katı olan plazma konsantrasyonlarında görülmüştür. Hayvan çalışmalarında fetus gelişiminin belirgin bir şekilde azaldığı/sınırlandığı görülmüştür. Bu durum, pioglitazonun gebelikte ortaya çıkan maternal hiperinsülinemiyi ve insülin direncinde artışı hafifletmesi ve böylelikle fetusun büyümesi için gerekli metabolik substratların azalmasına bağlanmıştır.

Geniş kapsamlı in vivo ve in vitro genotoksisite deneylerinde pioglitazonun genotoksik potansiyelinin olmadığı görülmüştür. İki yıla kadar pioglitazon ile tedavi edilen sıçanların üriner mesane epitelinde tümör (erkekler) ve hiperplazi (erkek ve dişiler) insidansında artış gözlenmiştir. Bu bulgunun pioglitazon tedavisiyle ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir. Çiftleşme sonrasında farelerde tümörijenik yanıt oluşmadığı belirlenmiştir. 12 aya kadar pioglitazon ile tedavi edilen köpek veya maymunlarda üriner mesanede hiperplazi görülmemiştir.

Ailesel adenomatöz polipozis (FAP)'in bir hayvan modelinde pioglitazondan haricinde iki diğler tiyazolidindion ile tedavinin kolondan tümör çeşitliliğini arttırdığı saptanmıştır. Bu bulgunun ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit anhidr

Potasyum hidrojen karbonat

Maltodekstrin

Polivinil pirolidon

Sorbitol (E420)

Aspartam (E951)

Polietilen glikol

Böğürtlen aroması

HCl

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf Ömrü

24ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30, 60 ve 90 efervesan tablet strip ambalajda, karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

6.6. Beseri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğler özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler yada artık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmelik" lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Vitalis İlaç San. Tic. A.Ş.

General Ali Rıza Gürcan Caddesi

Merter İş Merkezi Bağımsız Bölüm 2/2 Güngören/İSTANBUL

Telefon: 0 212 481 20 95

Faks: 0 212 481 20 95

e-mail: info@vitalisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

227/80

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:13.12.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ