

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PRENORM MR 15 / 500 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Pioglitazon HCl (Mikronize)	15 mg (16,540 mg Pioglitazon hidroklorür'e eşdeğer)
Metformin HCl	500 mg

Yardımcı madde(ler):

Laktoz Anhidrus DC	60 mg
Mannitol SD 200	15 mg
Lesitin E322	0,875 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

MR film kaplı tablet

Beyaz renkli, bikonveks, oblong, film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

PRENORM MR tedavisine başlanmasından 3-6 ay sonra hastalar, tedaviye alınan yanıtın yeterliliğinin (örn: HbA_{1c} azalmasının) değerlendirilmesi amacıyla gözden geçirilmelidir. Yeterli yanıt alınamayan hastalarda, PRENORM MR tedavisi kesilmelidir. Doktorlar, uzun süreli tedaviye eşlik edebilecek potansiyel riskler nedeniyle, daha sonraki rutin değerlendirmelerinde PRENORM MR ile sağlanan faydanın devam ettiğini doğrulamalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Pioglitazon ve metformin içeren kombinasyon tedavisinin uygun görüldüğü durumlarda önerilen başlangıç dozu:

- Günde bir kez 15 mg/500 mg veya 15/850 mg'dır. Doz, terapötik yanıtın yeterliliği ve tolerabilite değerlendirildikten sonra gerekli ise kademeli olarak titre edilebilir.
- Metformin monoterapisi ile yeterli oranda kontrol edilemeyen hastalar:
Günde iki kez 15/500 mg veya 15/850 mg'dır (daha önceden kullanılmakta olan metformin dozuna bağlı olarak belirlenir). Doz, terapötik yanıtın yeterliliği ve tolerabilite değerlendirildikten sonra gerekli ise kademeli olarak titre edilebilir.
- Pioglitazon monoterapisi ile yeterli oranda kontrol edilemeyen hastalar:
Günde iki kez 15/500 mg veya 15/850 mg'dır. Doz, terapötik yanıtın yeterliliği ve tolerabilite değerlendirildikten sonra gerekli ise kademeli olarak titre edilebilir.
- Ayrı tabletler halinde pioglitazon ve metformin kombinasyon tedavisi görmekte olan ve tedavisini PRENORM MR'ye değiştiren hastalar:
Kullanılacak PRENORM MR dozu, daha önceden alınan pioglitazon ve metformin dozuna mümkün olduğunca yakın dozlarda olmalıdır.

PRENORM MR günlük maksimum 45 mg/2000 mg pioglitazon/MR salınlı metformin dozuna kadar titre edilebilir.

2000 mg'ın üzerindeki metformin dozlarının günde üç kez verilmesi daha iyi tolere edilebilir.

Hastalar PRENORM MR tedavisine başladıktan sonra veya doz artışı olduğunda, kilo alımı, ödem gibi sıvı retansiyonu ve konjestif kalp yetmezliğinin bulgu ve belirtileri ile ilişkili advers reaksiyonlar bakımından dikkatli bir şekilde monitörize edilmelidir. PRENORM MR tedavisine başlamadan önce karaciğer testleri (serum alanin, aspartat aminotransferaz, alkalın fosfataz ve total bilirubin) gerçekleştirilmelidir. Karaciğer hastalığı olmayan hastalarda PRENORM MR ile tedavi sırasında karaciğer testlerinin rutin periyodik monitörizasyonu önerilmemektedir. PRENORM MR ile tedaviye başlamadan önce veya PRENORM MR ile tedavi sırasında karaciğer testlerinde anormallik saptanan hastalar için "4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" başlığı, "Karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi" alt başlığı altında yer alan önlemler uygulanmalıdır.

İnsülin Salgılatıcı İlaçlar veya İnsülin ile eş zamanlı kullanım

PRENORM MR ve insülin salgılatıcı (örneğin sülfonilüre) ilaçların eş zamanlı kullanımı sırasında hipoglimesi meydana gelirse, insülin salgılatıcı ilacın dozu azaltılmalıdır.

PRENORM MR ve insülinin eş zamanlı kullanımı sırasında hipoglimesi meydana gelirse, insülinin dozu %10-%25 oranında azaltılmalıdır. Glisemik yanıtı göre, insülin dozunun düzenlenmesi kişiye göre bireyselleştirilebilir.

Güçlü CYP2C8 İnhibitörleri ile eş zamanlı kullanım

Güçlü CYP2C8 inhibitörlerinden olan pioglitazonun (PRENORM MR içeriğinde yer alan etkin maddelerden biri) ve gemfibrozilin eş zamanlı uygulaması pioglitazon maruziyetini yaklaşık olarak 3 kat artırır. Bu nedenle PRENORM MR gemfibrozil veya diğer güçlü CYP2C8 inhibitörleri ile kombinasyon halinde kullanılacağı zaman önerilen maksimum doz günlük 15/500 veya 15/850 mg'dır.

Uygulama şekli:

PRENORM MR oral yolla alınır. PRENORM MR yemekle birlikte alınmalıdır. Yemeklerle birlikte almak metforminle ilişkili gastrointestinal belirtileri azaltabilir.

Hastalar PRENORM MR'yi bütün halinde yutmaları, çiğnememeleri veya kırmamaları konusunda bilgilendirilmelidirler.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

PRENORM MR, böbrek yetmezliği veya böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin klerensi <60 ml/dak.) olan hastalarda kullanılmamalıdır.

PRENORM MR, fonksiyonel karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Pioglitazonun 18 yaş altı çocuklarda kullanımını destekleyen herhangi bir veri olmadığından, bu yaş grubunda PRENORM MR kullanılması önerilmemektedir.

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 PRENORM MR kullanımında böbrek fonksiyonları düzenli olarak izlenmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

PRENORM MR aşağıdaki hastalarda kontrendikedir:

- Pioglitazon, metformin hidroklorür veya PRENORM MR'nin içeriğindeki bileşenlerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda (bkz. Bölüm 6.1. Yardımcı maddelerin listesi),
- 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 örneğin, serum kreatinin düzeyi erkeklerde >1,5 mg/dL ve kadınlarda >1,4 mg/dL olan hastalarda,
- Dehidratasyon, şiddetli enfeksiyon, şok, iyotlu kontrast maddelerin intravasküler yolla uygulanması (bkz. bölüm 4.4) ve laktasyon gibi böbrek fonksiyonlarını değiştirme olasılığı olan akut durumlarda.
- Aktif mesane kanseri veya mesane kanseri hikâyesi
- Nedeni araştırılmamış makroskopik hematüri

PRENORM MR lesitin (soya) 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.

PRENORM MR'nin 18 yaş altı kullanımında güvenlik ve etkinliği bilinmediği için bu yaş grubunda kullanılması önerilmemektedir.

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.

Tanı

Laktik asidoz, takiben koma gelişimine yol açan asidoza bağlı dispne, karın ağrısı ve hipotermi ile karakterizedir. Kan pH'sında azalma, 5 mmol/L'nin altında plazma laktat seviyesi, artmış anyon açığı ve laktat/piruvat oranı diagnostik laboratuvar bulgularıdır. Metabolik asidozdan şüpheleniliyorsa tıbbi ürünle yapılan tedavi hemen kesilmeli ve hasta derhal hastaneye yatırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.9. Doz aşımı ve tedavisi).

Böbrek fonksiyonu

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

- Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda 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. Yaşlılarda veya dehidratasyon, şiddetli enfeksiyon, şok, antihipertansif, diüretik ya da NSAİİ ile tedaviye başlama gibi böbrek fonksiyonlarının bozulabileceği durumlarda özel tedbirler alınmalıdır.

Sıvı retansiyonu ve kalp yetmezliği

Pioglitazon, kalp yetmezliğinin belirti ve bulgularını alevlendiren veya aniden ortaya çıkmasına yol açan sıvı retansiyonuna yol açabilir. En az bir konjestif kalp yetmezliği risk faktörü olan tedavi gören hastalarda (örn., daha önce miyokardiyal enfarktüs veya semptomatik koroner arter hastalığı), 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. Kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda pioglitazon kullanımı ile kalp yetmezliği daha sık bildirilmiştir.

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 bildirim 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.

Karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi

Pazarlama sonrası deneyimler sırasında pioglitazon ile seyrek olarak hepatoselüler fonksiyon bozukluğu bildirilmiştir. Çok nadir vakada ölümle sonuçlandığı bildirilse de bunun gerçek sebebi belirlenmemiştir. (bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler). Tüm hastalarda PRENORM MR tedavisinden önce karaciğer enzimleri kontrol edilmeli ve tedavi sırasında periyodik olarak klinik değerlendirme yapılmalıdır. Başlangıçtaki karaciğer enzim seviyeleri yüksek (ALT normal değerlerin üst limitinden 2,5 kat fazla) olan veya herhangi bir karaciğer hastalığı belirtisi olan hastalarda PRENORM MR tedavisine başlanmamalıdır.

PRENORM MR ile tedavi başladıktan sonra 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 PRENORM MR 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 bağılı 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

PRENORM MR'nin 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 şikâyetler olduğunda, maküla ödemi ihtimaline karşı dikkatli olmalı ve uygun oftalmolojik yönlendirme göz önünde bulundurulmalıdır.

Cerrahi

Metformin, dolayısıyla da PRENORM MR 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 yüzden, metformin bileşeni nedeniyle, incelemeye önce veya inceleme sırasında PRENORM MR tedavisi kesilmeli ve işleminden sonra 48 saat geçmeden ve böbrek fonksiyonları incelenip normale döndüğü doğrulanmadan tekrar başlanmamalıdır (bkz. bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Polikistik over sendromu

İnsülin etkinliğinin artması sonucu, polikistik over sendromu olan hastalarda pioglitazon tedavisi ile ovülasyon tekrar başlayabilir. Bu hastalar gebelik riski taşıyabilirler. Hastalar gebelik riski konusunda uyarılmalı ve eğer gebelik planlanıyorsa veya gebelik durumu söz konusuysa, tedavi kesilmelidir (bkz. bölüm 4.6. Gebelik ve laktasyon).

Diğer

Pioglitazon klinik çalışma veri tabanı değerlendirildiğinde, pioglitazon ile tedavi edilen kadın hastalarda diğer diyabet ilaçları ile tedavi edilenlere göre (metformin/sülfonilüre/plasebo) en az bir kemik kırığı olduğu ve bu kırıkların çoğunun distal alt ekstremitte (ayak, ayak bileği, fibula, tibia) ya da distal üst ekstremitte (el, ön kol, bilek) bölgelerinin içerdiği saptanmıştır. Bu kırık oluşumunun mekanizması bilinmemektedir. Artmış kırık risk erkeklerde gözlenmemektedir.

Kadınlarda uzun süreli pioglitazon tedavisinde kırık riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Sitokrom P450 2C8 inhibitörler (örn., gemfibrozil) veya indükleyiciler (örn., rifampisin) ile eş zamanlı pioglitazon kullanımında dikkat edilmelidir. Glisemik kontrol yakından takip edilmelidir. Önerilen pozoloji dahilinde pioglitazon dozu ayarlanmalı veya diyabetik tedavide değişiklikler yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

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, 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.

PRENORM MR, 60 mg laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

PRENORM MR, 15 mg mannitol içermektedir. Dozu nedeni ile uyarı gerektirmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

PRENORM MR ile etkileşim çalışmaları bulunmamaktadır Aşağıdaki ifadeler her aktif madde için ayrı ayrı var olan verileri yansıtmaktadır.

Pioglitazon

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 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 HMGCoA redüktaz inhibitörleri gibi maddelerle etkileşim beklenmemektedir.

Pioglitazon ile birlikte gemfibrozilin (Sitokrom P450 2C8 inhibitörü) eş zamanlı uygulaması, pioglitazonun EAA' sını 3 kat arttırdığı 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. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Pioglitazonun rifampisin (Sitokrom P450 2C8 indükleyici) ile birlikte uygulanması, pioglitazonun EAA' sını %54 azalttığı rapor edilmiştir. Pioglitazon ile rifampisinin eş zamanlı kullanımında pioglitazon dozunun artırılması gerekli olabilir. Glisemik kontrol yakından takip edilmelidir (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Metformin

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

İyotlu kontrast maddelerin intravasküler yoldan uygulanması böbrek yetmezliğine yol açabilir, bu da metformin birikimine ve laktik asidoz riskine yol açar. Metformin test yapılmadan önce veya test sırasında kesilmeli, 48 saat geçmeden ve böbrek fonksiyonları incelenip normale döndüğü doğrulanmadan tekrar başlanmamalıdır.

Renal tübüler sekresyon yoluyla elimine edilen katyonik ilaçlar (örn., simetidin), ortak renal tübüler taşıma sistemleri için rekabet halinde 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. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Dikkat edilmesi gereken kombinasyonlar

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.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaş altı pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Geriyatrik Popülasyon:

65 yaş üstü hastalarda etkinlik ve güvenilirlik açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi “C” dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların uygun bir doğum kontrolü yöntemi uygulaması önerilmektedir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

PRENORM MR'nin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvan çalışmalarında, pioglitazonun teratojenik etki göstermediği, ancak farmakolojik etkisiyle ilişkili fetotoksisite gösterdiği belirtilmiştir (bkz. bölüm 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri).

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

PRENORM MR gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Pioglitazon ve metforminin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, pioglitazon ve metforminin sütle atıldığını göstermektedir. Bu nedenle, PRENORM MR emziren kadınlarda kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunmadığını göstermiştir.

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gebelik düşünen kadınlar gerekli olmadıkça PRENORM MR kullanmamalıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PRENORM MR'nin araç ve makine kullanımı üzerine etkisi yoktur. 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). PRENORM MR'nin 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 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 uygulamasına dair klinik çalışmalar yürütülmüştür.

İstenmeyen ilaç reaksiyonları (ADR), sistem-organ sınıfı ve sıklığına göre aşağıda sıralanmıştır. Sıklık kategorileri: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ 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

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, tat alma bozukluğu

Yaygın olmayan: İnsomnia

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 anormallığı⁴

Sabit doz kombinasyonundaki her bir etkin maddeye ilişkin ek bilgiler;

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: Hipoastezi

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 hastalıkları³

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 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 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 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.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

PRENORM MR ile ilgili doz aşımına dair veri mevcut değildir. PRENORM MR'nin içeriğindeki pioglitazon ve metformin'e ilişkin doz aşımına ilişkiler aşağıda mevcuttur.

Pioglitazon

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. Aşırı doz vakasında, hastanın klinik belirti ve semptomlarına göre uygun destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

Metformin

İleri derecedeki metformin doz aşımı tıbbi aciliyeti olan ve hastanede tedavi edilmeyi gerektiren laktik asidoza yol açabilir.

Laktat ve metformini uzaklaştırmanın en etkili yöntemi hemodiyalizdir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Oral kan şekeri düşürücü ilaç kombinasyonları.

ATC kodu: A10BD05

PRENORM MR, tip 2 diyabet hastalarında glisemik kontrolü iyileştirmek için farklı etki mekanizmalarına sahip iki antidiyabetik ajanı, tiazolidindion sınıfının bir üyesi olan pioglitazon ve biguanid sınıfının bir üyesi olan metformin hidroklorürü birleştirmektedir. Biguanidler esas olarak endojen hepatik glukoz üretimini azaltarak etki gösterirken, tiazolidindionlar insülin duyarlılığını artıran ajanlardır ve esas olarak periferik glukoz kullanımını artırarak etki gösterirler.

Pioglitazon

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

Tip 2 diyabet hastalarında açlık ve tokluk glisemik kontrolde iyileşme gözlenmiştir. Glisemik kontrolde iyileşme açlık ve tokluk plazma insülin konsantrasyonlarındaki artış ile ilişkilidir. Gliklazide karşılık pioglitazon monoterapisi klinik çalışmasında, pioglitazon tedavisi alan hastalarda glisemik kontrol % 69 sağlanmışken gliklazid tedavisi alanlarda %50 gözlenmiştir. Plasebo kontrollü klinik çalışmada, hastalar 12 ay boyunca pioglitazon veya plasebo almışlardır. Pioglitazon alan hastaların HbA_{1c}'lerindeki ortalama azalma %0.45 gözlenmiştir.

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

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

On sekiz haftalık bir çalışmada, tip 2 diyabet hastaları üzerinde pioglitazon (45 mg monoterapiye karşılık plasebo) etkinliği çalışılmıştır. Pioglitazon belirgin kilo alımı ile ilişkili bulunmuştur. Ekstra abdominal yağ kütlelerinde artış olurken, visceral yağlanma anlamlı derecede azalmıştır. Pioglitazon ile vücut yağ dağılımında benzer değişimlere insülin duyarlılığındaki iyileşme de eşlik etmiştir. Birçok klinik çalışmada, plasebo ile karşılaştırıldığında pioglitazon alan hastaların total plazma trigliseridlerinde ve serbest yağ asitlerinde artış ve HDL-kolesterol seviyelerinde düşüş gözlenmiştir. LDL-kolesterol seviyelerinde ise, küçük ve klinik olarak anlamsız artışlar gözlenmiştir. Yirmi haftalık bir çalışmada, pioglitazon ile açlık trigliseridlerinde ve postprandiyal hipertrigliseridemide düşüş gözlenmiştir. Bu etkiler pioglitazonun glisemik etkisinden bağımsızdır ve glibenklamidden istatistikî olarak anlamlı derecede farklıdır.

Son yapılan bir PROaktif çalışmada, tip 2 diyabeti ve majör makrovasküler hastalığı olan hastalar mevcut antidiyabetik ve kardiyovasküler tedavinin yanı sıra 3,5 yıl boyunca pioglitazon veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Ortalama 9,5 yıllık diyabet öyküleri var idi. Hastaların yaklaşık üçte biri insülin ile birlikte metformin ve/veya sülfonilüre tedavisi almıştır. Çalışma sonunda, pioglitazon kullanımına bağlı uzun dönem kardiyovasküler durumun söz konusu olmadığı belirtilmiştir. Ancak, ödem, kilo alımı ve kalp yetmezliği insidansında artış gözlenmiştir. Kalp yetmezliğine bağlı mortalitede artış gözlenmemiştir.

Metformin

Metformin hem bazal, hem de postprandial plazma glukoz düzeylerini düşüren antihiperglisemik etkilere sahip bir biguaniddir. İnsülin salgısını stimüle etmemekte ve böylece hipoglisemiye neden olmamaktadır.

Metformin üç mekanizma ile etki edebilmektedir:

- Glukoneogenez ve glikojenolizin inhibisyonuyla hepatik glukoz üretimini 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/1000 hasta-yılı, sadece diyet 12,7 olay/1.000 hasta-yılı, $p= 0,017$.
- Genel mortaliteye yönelik mutlak riskte anlamlı azalma gözlenmiştir: Sadece diyete karşı [(20,6 olay/1.000 hasta-yılı) ($p= 0,011$)] ve kombine sulfonilüre ve insülin monoterapi gruplarına karşı [18,9 olay/1.000 hasta-yılı ($p= 0,021$)] metformin 13,5 olay/1.000 hasta-yılı.
- Miyokard enfarktüsüne yönelik mutlak riskte anlamlı azalma gözlenmiştir: metformin 11 olay/1.000 hasta-yılı, sadece diyet 18 olay/1.000 hasta-yılı, ($p= 0,01$).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Pioglitazon/Metformin Uzatılmış Salınlı Tablet

Sağlıklı kişilerle tokluk koşullarında yürütülen 15 mg/1000 mg ve 30 mg/1000 mg Pioglitazon/Metformin Uzatılmış Salınlı Tablet'in biyoeşdeğerlik çalışmalarında, tek doz kombinasyon tableti uygulamasını takiben hem pioglitazonun hem de uzatılmış salınlı metforminin EAA ve maksimum konsantrasyon (C maks) değerlerinin, 15 mg ve 30 mg

pioglitazonun,uzatılmış salınımlı metformin HCl ile eş zamanlı uygulanması ile elde edilen değerler ile biyoeşdeğer olduğu görülmüştür.

30 mg/1000 mg Pioglitazon/Metformin Uzatılmış Salınımlı Tablet'in besinler ile birlikte uygulaması, toplam (EAA) pioglitazon maruziyetinde değişime neden olmamıştır, ancak Cmaks değerinde yaklaşık %18'lik bir azalma gözlenmiştir. Uzatılmış Salınımlı metformin bileşeni besinler ile birlikte uygulandığında Cmaks değerinde yaklaşık %98, EAA maruziyetinde ise yaklaşık %85 oranında bir artış görülmüştür. Bu düzeyler, besinler ile birlikte uygulanan Uzatılmış Salınımlı metformin ile elde edilen maruziyet değerleri ile karşılaştırılabilir olmuştur. Tokluk koşullarında, pik serum konsantrasyonuna ulaşma süresi (Tmaks), pioglitazon için yaklaşık üç saat ve Uzatılmış Salınımlı metformin için ise yaklaşık 2 saat kadar uzamıştır.

Pioglitazon

Günde bir defa pioglitazon uygulamasının ardından, hem pioglitazon hem de aktif ana metabolitleri olan M-III (pioglitazonun keto türevi) ve M-IV (pioglitazonun hidroksil türevi) için kararlı durum serum konsantrasyonlarına 7 gün içinde ulaşılır. Kararlı durumda M-III ve M-IV, pioglitazon ile eşit veya daha yüksek serum konsantrasyonlarına ulaşmaktadır. Kararlı durumda, hem sağlıklı gönüllülerde hem de tip 2 diyabet hastalarında pioglitazon pik toplam pioglitazon serum konsantrasyonunun (pioglitazon artı aktif metabolitler) %30 ile %50'nin teşkil ederken total EAA'nın da %20 ila %25'ini teşkil etmektedir.

Pioglitazon ile M-III ve M-IV için Cmaks, EAA ve trough serum konsantrasyonları (Cmin), günlük 15 mg ve 30 mg'lık doz uygulaması ile doğru orantılı olarak artış göstermiştir.

Pioglitazonun oral yoldan verilmesini takiben pioglitazon Tmaks süresine iki saat içinde ulaşmıştır. Besinler Tmaks süresini üç ila dört saate geciktirmektedir, fakat absorpsiyonun boyutunu (EAA) değiştirmemektedir.

Metformin hidroklorür

Aç karna verilen 500 mg metformin tabletin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %50 ila %60'tır. 500-1000 mg, 850 mg-2250 mg tek doz oral metformin tabletlerinin uygulandığı çalışmalar metforminin artan doz ile birlikte farmakokinetiğinin doğrusal olmadığını göstermektedir. Metforminin olağan klinik dozlarında ve dozaj programlarında, metforminin kararlı plazma derişimlerine 24 ila 48 saat içinde erişilir ve genellikle <1 mcg/mL'dir. Kontrollü klinik

çalışmalar sırasında maksimum metformin plazma seviyeleri, maksimum dozlarda dahi, 5 mcg/mL'yi geçmemiştir.

850 mg metformin tabletin besinler ile uygulanması, açlık koşullarında 850 mg metformin tablet uygulaması ile karşılaştırıldığında C_{maks} değerlerinde yaklaşık %40 oranında, EAA değerlerinde %25 oranında düşüş ve T_{maks} 'ta 35 dakika uzama ile ilişkili olmuştur. Bu düşüşlerin klinik olarak ilişkisi bilinmemektedir.

Dağılım

Pioglitazon

Tek doz uygulamadan sonra pioglitazonun ortalama görünür dağılım hacmi (V_d/F) $0,63 \pm 0,41$ (ortalama \pm SS) L/kg vücut kütesidir. Pioglitazon insan serumunda geniş oranda (>%99) proteinlere, başlıca serum albüminine bağlıdır. Pioglitazon aynı zamanda diğer serum proteinlerini de fakat daha düşük bir afinite (bağlanma eğilimi) ile bağlar. M-III ve M-IV de çoğunlukla serum albüminine bağlıdır (>%98).

Metformin hidroklorür

Oral yoldan uygulanan 850 mg tek doz hızlı salınımlı metformin uygulamasının ardından metforminin V_d/F değeri ortalama 654 ± 358 L olmuştur. Metformin plazma proteinlerine ihmal edilebilir düzeyde bağlanır. Metformin eritrositlere bağlanmaktadır.

Metabolizma

Pioglitazon

Pioglitazon, hidroksilasyon ve oksidasyon ile kapsamlı olarak metabolize edilir; metabolitler ayrıca kısmen glukoronid veya sülfat konjüгатlarına dönüşür. M-III ve M-IV metabolitleri, insan dolaşımında bulunan asıl aktif metabolitlerdir.

In vitro veriler, pioglitazon metabolizmasında aralarında CYP2C8'in ve daha düşük bir dereceye kadar CYP3A4 ile aralarında başlıca ekstrahepatik CYP1A1'in de bulunduğu diğer izoformlarının da katkısıyla birden fazla CYP izoformlarının yer aldığını göstermektedir. Güçlü bir CYP2C8 inhibitörü olan gemfibrozil ile birlikte yürütülen in vivo pioglitazon çalışması, pioglitazonun bir CYP2C8 substratı olduğunu göstermiştir [bkz. Güçlü CYP2C8 İnhibitörleri ile eş zamanlı kullanım]. Pioglitazon ile tedavi edilen hastalarda ölçülen üriner 6 β -hidroksikortizol/kortizol oranı, pioglitazonun güçlü bir CYP3A4 enzim indüktörü olmadığını göstermiştir.

Metformin hidroklorür

Sağlıklı bireylerde intravenöz tek doz çalışmaları, metforminin üründe değişmeden atıldığını, hepatik metabolizmaya (insanlarda hiçbir metabolite rastlanmamıştır) uğramadığını ve biliyer atılım geçirmediğini göstermektedir.

Salgılama ve Eliminasyon

Pioglitazon

Oral uygulamayı takiben pioglitazon dozunun yaklaşık %15 ila %30'u idrarla atılmıştır. Pioglitazonun renal eliminasyonu ihmal edilir düzeydedir ve ilaç başlıca metabolitleri ve konjugatları olarak salgılanmaktadır. Oral yoldan alınan dozun çoğunun ya değişmeden ya da metabolitler olarak safraya salgılandığı ve dışkı olarak elimine edildiği tahmin edilmektedir.

Pioglitazon ile metabolitlerinin (M-III ve M-IV) ortalama serum yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) sırasıyla üç ila yedi saat ve onaltı ila yirmidört saat arasında değişmektedir. Pioglitazon, beş ila yedi L/sa olarak hesaplanan bir görünür klerense sahiptir.

Metformin hidroklorür

Renal klerens, kreatinin kleransından (CLcr) yaklaşık 3,5 kat daha fazladır ki bu da tübüler salgılamanın metformin eliminasyonunda ana yol olduğunu göstermektedir.

Oral uygulamanın ardından, yaklaşık 6,2 saatlik plazma yarılanma ömrü ile absorbe edilen ilacın yaklaşık %90'ı ilk 24 sa içerisinde renal yolla elimine edilir. Kanda eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 17.6 saattir. Bu da eritrosit kütesinin dağılımının bir kompartımanı olabileceğini ileri sürmektedir.

Özel Popülasyonlar

Böbrek Yetmezliği

Pioglitazon

Normal böbrek fonksiyonu olan hastalar ile karşılaştırıldığında, pioglitazon, M-III ve M-IV'ün serum yarılanma ömrü, orta (CLcr 30 ile 50 mL/min) ve ciddi (CLcr <30 mL/min) renal yetmezliği olan hastalarda değişmeden kalır. Dolayısıyla böbrek yetmezliği olan hastalarda herhangi bir dozaj ayarı yapılması gerekmemektedir.

Metformin hidroklorür

Böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalarda (CLcr değerine göre) metforminin plazma ve kan yarılanma ömrü süresi daha uzundur ve renal klerens, CLcr'deki düşüş ile doğru orantılı olarak daha düşüktür. Metformin, böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendike olduğundan, bu hastalarda PRENORM MR de kontrendike olur.

Karaciğer yetmezliği

Pioglitazon

Sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında, hepatik fonksiyon bozukluğuna (Child-Turcotte-Pugh Grade B/C) sahip hastalarda pioglitazon ve toplam pioglitazon ortalama Cmaks değerinde yaklaşık %45 oranında bir azalma görülürken, ortalama EAA değerlerinde herhangi bir değişiklik görülmez. Bu nedenle karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarı yapılması gerekmemektedir.

Pazarlama sonrası verilerde pioglitazon ile karaciğer yetmezliği geliştiğine dair bildirimler mevcuttur ve klinik çalışmalar serum ALT seviyesi, referans aralığı üst sınırının 2,5 katından fazla olan hastaları genel olarak kapsam dışı bırakmıştır.

Metformin hidroklorür

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda metformin ile farmakokinetik çalışmalar yürütülmemiştir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda metformin kullanımı birkaç laktik asidoz olgusuyla ilişkili olmuştur. PRENORM MR'nin karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Geriatrik Hastalar

Pioglitazon

Sağlıklı yaşlı bireylerde pioglitazonun Cmaks değeri genç bireyler ile karşılaştırıldığında anlamlı oranda farklılık göstermemiştir, fakat EAA değerleri, genç bireylerde elde edilen değerlerden yaklaşık %21 daha yüksek bulunmuştur. Pioglitazonun ortalama eliminasyon yarılanma ömrü süresi genç bireylere göre yaşlı bireylerde daha uzun olmuştur (yaklaşık yedi saat kadar). Bu değişiklikler klinik olarak anlamlı kabul edilebilecek boyutta olmamıştır.

Metformin hidroklorür

Sağlıklı yaşlı bireylerle yürütülen kontrollü farmakokinetik çalışmalardan elde edilen sınırlı veriler, genç ve sağlıklı bireylerden elde edilen veriler ile karşılaştırıldığında yaşlı bireylerde

toplam plazma CL/F değerinin azaldığını, eliminasyon yarılanma süresinin uzadığını ve Cmaks'ın arttığını göstermektedir. Bu veriler, yaşlanma ile metformin farmakokinetiğindeki değişimin aslen renal fonksiyondaki değişimden kaynaklandığını ortaya koymaktadır.

Bütün hastalar için geçerli olmak üzere, CLcr ölçümü renal fonksiyonun azaldığını gösterirse, geriyatrik hastalarda PRENORM MR tedavisi başlatılmamalıdır.

Pediyatrik hastalar

Pioglitazon

Pioglitazonun pediatrik hastalarda güvenliği ve etkinliği henüz tespit edilmemiştir. PRENORM MR'nin pediatrik hastalarda kullanılması önerilmemektedir.

Metformin hidroklorür

500 mg tek doz metformin tabletin besin ile birlikte verilmesini takiben, metformin Cmaks ve EAA değerinin geometrik ortalaması, pediatrik tip iki diyabet hastaları (yaşları 12 ila 16 olmak üzere) ile cinsiyet ve kiloları benzer sağlıklı yetişkinler (yaşları 20 ila 45 olmak üzere) arasında %5'den daha az fark etmiştir (tüm bireyler normal renal fonksiyona sahiptir).

Cinsiyet

Pioglitazon

Kadınlarda pioglitazonun ortalama Cmaks ve EAA değerleri erkeklere göre %20 ila %60 oranında daha yüksek olmuştur. Kontrollü klinik çalışmalarda başlangıçtan itibaren HbA1c düşüşleri (HbA1c'de ortalama fark %0,5) erkeklere kıyasla kadınlarda daha fazla olmuştur. Glisemik kontrolü sağlamak amacıyla tedavinin her hastaya göre kişiselleştirilmesi gerektiğinden, sadece cinsiyete dayalı doz ayarlaması yapılması önerilmemektedir.

Metformin hidroklorür

Cinsiyete göre analiz edildiğinde metforminin farmakokinetik parametreleri, normal bireyler ile tip 2 diyabet hastaları arasında anlamlı oranda farklılık göstermemiştir (erkek=19, kadın=16). Benzer şekilde, tip 2 diyabet hastalar ile yürütülen kontrollü klinik çalışmalarda metforminin antihiperglisemik etkisi erkeklerde ve kadınlarda karşılaştırılabilir olmuştur.

Etnik Gruplar

Pioglitazon

Farklı etnik gruplar için farmakokinetik veri mevcut değildir.

Metformin hidroklorür

Irka göre metforminin farmakokinetik parametrelerini araştırmaya yönelik çalışma yürütülmemiştir. Tip 2 diyabet hastalar ile yürütölen kontrollü klinik çalışmalarda antihiperglisemik etki beyazlarda (n=249), siyahlarda (n=51) ve hispaniklerde (n=24) karşılaştırılabilir olmuştur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Pioglitazon

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

Geniş çaplı *in vivo* ve *in vitro* genotoksisite çalışmalarında pioglitazon genotoksisite potansiyeli göstermemiştir. İki yıla kadar pioglitazon tedavisinde, hiperplazi insidansında (erkek ve dişilerde) ve idrar kesesi epitelyumu tümörü insidansında (erkeklerde) artış gözlenmiştir. Bu bulguların ilişkisi henüz bilinmemektedir. Farelerde hiçbir cinsiyette tümör oluşturucu etki gözlenmemiştir. On iki aya kadar tedavi edilen köpek veya maymunlarda mesane hiperplazisi görölmemiştir.

Metformin

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

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

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Adipik Asit

Laktoz Anhidrus DC

Mannitol SD 200

Ac-di-sol

Krospovidon (Type B)

PVP K-30

Aerosil 200

Ludipress LCE

L-Lösin

HPMC 4000SR

Magnezyum Stearat

Opadry II 85G18490 white içeriği:

Polivinil Alkol

Titanyum dioksit (E171)

Talk

Makrogol/PEG 3350

Lesitin (soya)(E322)

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

PRENORM, 30 ve 90 MR film kaplı tablet içeren, Alü/Alü blister ambalajlarda, karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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 Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Celtis İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3

Esenler / İSTANBUL

Telefon: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 482 24 78

e-mail: info@celtisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ