

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PRENORM 30/500 mg efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir efervesan tablet 30 mg pioglitazona eşdeğer 33,08 mg pioglitazon HCl ve 500 mg metformin HCl içerir.

Yardımcı madde(ler):

Potasyum hidrojen karbonat 359 mg
Sorbitol (E 420) 330 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet.

Sarı benekli, düz yüzeyli ve yuvarlak efervesan tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

PRENORM, tip II diabetes mellitus'ta yalnızca diğer oral antidiyabetik ilaçları ile kontrol altına alınamayan hastalarda tek başına veya diğer oral antidiyabetik ilaçlar ile kombine kullanılır.

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tip 2 diyabet tedavisinde uygulanacak PRENORM dozu etkinlik ve tolere edilebilirliğe göre kişiselleştirilmelidir.

• Yetişkinler

PRENORM'un başlangıç dozu hastaya uygulanan mevcut pioglitazon ve/veya metformin dozuna ve bu iki ilacın başlangıç dozlarına göre ayarlanmalıdır PRENORM tedavisi başlandıktan sonra veya doz artışlarında hastalar sıvı tutulumuyla ilişkili advers olaylar

açısından dikkatle izlenmelidir. PRENORM'un besinlerle birlikte alınması metformin ile ilişkili gastrointestinal yan etkileri azaltır.

Metformin monoterapisi ile yeterli seviyede kontrol sağlanamayan hastalarda başlangıç dozu: Pioglitazon'un normal başlangıç dozuna (günlük 15-30 mg) göre ayarlanmalıdır. PRENORM tedavisine günde bir kez 15/500 mg veya 15/850 mg tablet ile başlanabilir. Terapötik yanıtın yeterliliğine göre PRENORM dozu gerektiğinde kademeli olarak arttırılabilir.

Pioglitazon monoterapisine yanıt veren hastalarda ve ek glisemik kontrol gerektiren hastalarda başlangıç dozu:

Metformin'in normal başlangıç dozuna (günde iki kez 500 mg veya günde bir kez 850 mg) göre ayarlanmalıdır. PRENORM tedavisine günde bir veya iki kez 15/500 mg veya 15/850 mg tablet ile başlanabilir. Terapötik yanıtın yeterliliğine göre PRENORM dozu gerektiğinde kademeli olarak arttırılabilir.

Ayrı tabletler halinde pioglitazon + metformin kombinasyon tedavisinden PRENORM tedavisine geçilen hastalarda başlangıç dozu:

Daha önceden pioglitazon ve metformin alan hastalarda, PRENORM tedavisine günde bir veya iki kez 15/500 mg veya 15/850 mg tablet ile başlanabilir.

PRENORM'un toplam günlük dozu, pioglitazonun (45 mg) ve metforminin (2550 mg) önerilen maksimum günlük dozlarını geçmemelidir.

Daha önce diğerk oral hipoglisemik ilaçlarla tedavi edilmiş ve PRENORM tedavisine geçilen hastalarda PRENORM'un etkinliği ve güvenliliğini araştıran bir çalışma yapılmamıştır. Tip 2 diyabet tedavisinde glisemik kontrolde değişiklik gibi herhangi bir değişiklik meydana gelebileceğinden, tedavi dikkatle ve uygun izlem altında yapılmalıdır.

Terapötik yanıtın değerlendirilmesi için yeterli süre tanınmalıdır. İdeal olarak tedaviye verilen yanıt HbA1c kullanılarak değerlendirilmelidir. HbA1c, tek başına AKG (açlık kan glukozu)'ye kıyasla uzun süreli glisemik kontrolün daha iyi bir göstergesidir. HbA1c son 2-3 aydaki glisemik kontrolü yansıtır. Klinik kullanımda, AKG ile ölçülen glisemik kontrol kötüleşmediği sürece hastaların HbA1c'de değişimin değerlendirilmesi için yeterli süre (8-12 hafta) PRENORM ile tedavi edilmeleri önerilir.

Uygulama şekli:

PRENORM oral yoldan kullanım içindir.

PRENORM efervesan tablet yemekle birlikte bir bardak suda eritilerek alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

PRENORM, serum kreatinin seviyeleri erkeklerde >1.5 mg/dL'nin üzerinde ve >1.4 mg/dL'nin üzerindeki kadın hastalarda kullanılmamalıdır (*bknz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar*).

Karaciğer yetmezliği:

PRENORM, karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (*bknz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar*).

Pediyatrik popülasyon:

PRENORM'un 18 yaş altı çocuklarda kullanımını destekleyen herhangi bir veri olmadığından, bu yaş grubunda 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, yaşlı hastalarda PRENORM kullanımında böbrek fonksiyonları düzenli olarak izlenmelidir (*bknz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*).

4.3. Kontrendikasyonlar

PRENORM aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Pioglitazon, metformin hidroklorür veya preparat bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık öyküsü (*bknz. Bölüm 6.1 Yardımcı maddeler listesi*).
- Kalp yetmezliğı ve kalp yetmezliğı öyküsü olan hastalarda (NYHA sınıf I - IV)
- Kalp ve solunum yetmezliğı, yakın zamanda geçirilen miyokardiyal infarktüsü ve řok gibi dokularda hipoksiye yol ačan akut veya kronik hastalıklar
- Karaciğer yetmezliğı
- Akut alkol intoksikasyonu, alkolizm (*bknz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*)
- Diyabetik ketoasidoz ve diyabetik prekoma
- Böbrek yetmezliğı veya böbrek fonksiyon yetmezliğı örneğın, serum kreatinin seviyeleri erkeklerde >1.5 mg/dL ve kadınlarda >1.4 mg/dL (*Bknz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*)
- Dehidratasyon, şiddetli enfeksiyon, şok, kontrast maddelerin intravasküler yolla uygulanması (*bknz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*) ve laktasyon gibi böbrek fonksiyonlarını değıştirme olasılığı olan akut durumlar.
 - Aktif mesane kanseri veya mesane kanseri hikâyesi
 - Nedeni araştırılmamış makroskopik hematüri.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

İnsülin ile birlikte çok sıkı takip altında kullanılabilir.

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 yetmezliğı 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 risk faktörleri varlığında değerlendirilerek azaltılmalıdır.

Tanı

Laktik asidoz, 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 (*bknz. 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 insanlardaki 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 hastaların tedavisinde (örn., daha önce miyokardiyal infarksiyon veya semptomatik koroner arter hastalığı) hekimler daha düşük doz ile tedaviye başlamalı ve kademeli olarak artırılmalıdır. Hastalar özellikle kardiyak rezervler ile birlikte olan ödem, kilo artışı ve kalp yetmezliği belirti ve semptomları açısından gözlenmelidir. Kalp yetmezliği hikâyesi olan hastalarda veya insülin ile kombine olarak pioglitazon kullanıldığında pazarlama sonrasında kalp yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Hastalar, pioglitazon ve insülin kombine olarak kullanıldığında kilo artışı ve ödem gibi kalp yetmezliği belirti ve semptomları bakımından gözlenmelidir. İnsülin ve pioglitazon sıvı retansiyonu ile beraber görüldüğü için

birlikte kullanım ödem riskini artırabilir. Kardiyak durumda herhangi bir kötüleşme olursa, pioglitazon kesilmelidir.

Tip 2 diabetes mellituslu ve daha önceden makrovasküler hastalığı olan 75 yaşındaki hastalarda kardiyovasküler sonuçlarının değerlendirildiği bir pioglitazon çalışması gerçekleştirilmiştir. Varolan antidiyabetiğe pioglitazon ya da plasebo eklenmiştir ve kardiyovasküler tedavi 3.5 yıla çıkmıştır. Bu çalışma kalp yetmezliğinde bir artış olduğunu göstermektedir ancak mortalitede bir artışa yol açmamıştır. 75 yaş üstü hastalarda sınırlı sayıda deneyim olduğundan bu hasta grubunda dikkatli olunmalıdır.

İnsülin ile kombinasyon

Pioglitazon ile insülin kombinasyon halinde uygulandığında klinik çalışmalarda kalp yetmezliği insidansında bir artış gözlenmiştir. İnsülin ve pioglitazon sıvı tutulumu ile ilişkilendirildiğinden eş zamanlı şekilde uygulanmaları ödem ve iskemik kalp hastalığı riskini artırabilir. Bu nedenle insülin ile birlikte kullanımı kontrendikedir.

Karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi

Pazarlama sonrası deneyimler sırasında pioglitazon ile seyrek olarak hepatoselüler fonksiyon bozukluğu bildirilmiştir (*bknz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler*). Tüm hastalarda PRENORM tedavisinden önce karaciğer enzimleri kontrol edilmeli ve tedavi sırasında periyodik olarak klinik değerlendirme yapılmalıdır. Başlangıç karaciğer enzim seviyeleri yükselmiş ($ALT > 2.5 \times$ normal üst limit) olan veya herhangi bir karaciğer hastalığı belirtisi olan hastalarda PRENORM tedavisine başlanmamalıdır.

PRENORM tedavisi 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 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. Bu nedenle kilo artışı, kalp yetmezliği ile ilişkili sıvı retansiyonuna bağlı olabileceğinden yakından izlenmelidir.

Hematoloji

Pioglitazon tedavisi sırasında ortalama hemoglobin ve hematokrit seviyesinde küçük düşüşler gözlenmiştir; sırasıyla, %4 ve %4.1. Benzer değişiklikler metformin için de geçerlidir; hemoglobin için %3-4 ve hematokrit için %3.6-4.1 düşüş gözlenmiştir.

Hipoglisemi

İkili oral tedavide PRENORM'un sülfonilüre ile kombine edilerek kullanılması doz ilişkili hipoglisemi riski oluşturmaktadır; sülfonilüre dozunda düşüş yapılması gerekebilir.

Göz bozuklukları

Pazarlama sonrası edinilen deneyimler sırasında pioglitazon dahil tiyazolidindionlar ile görme keskinliğinde azalma ile birlikte yeni oluşan veya giderek kötüleşen, diyabetik maküler ödem bildirilmiştir. Bu hastaların birçoğunda aynı zamanda periferik ödem de bildirilmiştir. Pioglitazon ve maküler ödem arasında direkt bir ilişki olup olmadığı şüphelidir, ancak hekimler, hastalardan gelen görme rahatsızlıkları ile ilgili şikayetler olduğunda, maküler ödem ihtimaline karşı dikkatli olmalı ve uygun oftalmolojik yönlendirme göz önünde bulundurulmalıdır.

Cerrahi

Metformin, dolayısıyla da PRENORM, 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 kesilmeli ve işlemten 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 ovulasyon tekrar başlayabilir. Bu hastalar gebelik riski taşıyabilirler. Hastalar gebelik riski konusunda uyarılmalı ve eğer gebelik planlanıyorsa veya gebelik durumu söz konusuysa, tedavi kesilmelidir (*bknz. Bölüm 4.6 Gebelik ve laktasyon*).

Diğer

Randomize, kontrollü, çift kör klinik çalışmaların havuz analizlerinde, uzun süreli pioglitazon monoterapisi alan kadın hastalarda kemik kırığı insidansında artış olduğu gözlenmiştir (*bknz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler*). Pioglitazon ile tedavi edilen hastaların takibi sırasında, özellikle kadın hastalarda 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. Diyabetik tedavide pioglitazon doz ayarlaması önerilen pozoloji veya değişikliklere göre yapılmalıdır (*bknz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri*).

Alkolün düzenli tüketim, nöropatik klinik tablonun ortaya çıkması ve ilerlemesi için belirgin bir risk faktörünü temsil eder. Bu nedenle diyabetik nöropatili hastalara mümkün olduğunca alkolden uzak durmaları tavsiye edilir.

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.

Potasyum uyarısı;

Bu tıbbi ürün her dozunda 139,87 mg potasyum ihtiva eder. Bu durum böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalar ya da kontrollü potasyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Sorbitol uyarısı;

PRENORM sorbitol (E420) içermesi nedeniyle; Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Etkileşim çalışmaları, pioglitazonun digoksin, varfarin, fenprokumon ve metforminin farmakokinetik veya farmakodinamiği ile ilgili bir etki göstermediğini belirtmiştir. Erkekler ile yapılan çalışmalarda, ortalama indüklenbilir sitokrom P450, 1A, 2C8/9 ve 3A4 indüksiyonu gözlenmemiştir. İn vitro çalışmalarda, sitokrom P450'nin herhangi bir alt tipi ile inhibisyon olmadığı gözlenmiştir. Oral konseptifler, siklosporin, kalsiyum kanal blokerleri ve HMGCoA redüktaz inhibitörleri gibi bu enzimlerle metabolize olan maddelerin etkileşimi beklenmemektedir.

Pioglitazon ile birlikte gemfibrozilin (sitokrom P450 2C8 inhibitörü) eş zamanlı uygulaması, pioglitazonun EAA'sını 3 kat artırmıştır. Doz ilişkili advers reaksiyon riskinin artma ihtimali olduğundan, gemfibrozil ile eş zamanlı kullanımda pioglitazon dozunun azaltılması gerekli olabilir. Glisemik kontrol yakından takip edilmelidir (*bknz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*).

Pioglitazonun rifampisin (CYP2C8 indükleyici) ile birlikte uygulanması, pioglitazonun EAA'sını %54 azaltmıştır. Pioglitazon ile rifampisin eş zamanlı kullanımında pioglitazon dozunun artırılması gerekli olabilir. Glisemik kontrol yakından takip edilmelidir (*bknz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*).

Akut alkol intoksikasyon durumlarında (özellikle açlık, yetersiz beslenme veya hepatik yetmezlik durumlarında), PRENORM etken maddesi olan metformin nedeniyle laktik asidoz riskinde yükselme gözlenmiştir.

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 oldukları için, 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 da %81 oranında artırdığını göstermiştir. Bu nedenle, metformin renal tübüler sekresyonla elimine edilen katyonik ilaçlarla birlikte uygulandığında, glisemik kontrolün yakından takip edilmesi ve diyabet tedavisinde değişiklik yapılması düşünülmelidir (*bknz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*).

Dikkat edilmesi gereken kombinasyonlar

Glikokortikoidler (sistemik veya lokal yolla verilenler), 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.

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 yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Pioglitazonun gebe kadınlarda kullanımına dair yeterli veri mevcut değildir. Hayvan çalışmalarında, pioglitazonun teratojenik etki göstermediği, ancak farmakolojik etkisiyle ilişkili fetotoksisite gösterdiği belirtilmiştir (*bknz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri*). Metforminin ile yapılan hayvan çalışmaları, teratojenik etki göstermemiştir. Küçük klinik çalışmalarda, metformin ile ilişkili malformasyon gözlenmemiştir (*bknz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri*).

Gebelik dönemi

Gebelik sırasında PRENORM kullanılmamalıdır. Eğer hasta hamile kalmak isterse veya hamilelik oluşursa anneye sağlayacağı olası fayda, fetüse gelebilecek olası zararı karşılamadığı durumda PRENORM kullanımını kesilmelidir.

Laktasyon dönemi

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PRENORM'un araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

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 $< 1/1,000$) ve çok seyrek ($< 1/10,000$) şeklinde değerlendirilmiştir.

Aşağıdaki ifadeler, pioglitazon ve metformin kombinasyonu ile ilişkili istenmeyen etki profiline dair bilgileri yansıtmaktadır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Anemi

Göz hastalıkları

Yaygın: Görme bozuklukları

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Flatulans

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Kilo artışı

Kas-iskelet sistemi, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Yaygın: Artralji

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın: Hematuri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Erektile fonksiyon bozukluğu

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

Yaygın olmayan: Mesane kanseri

Aktif kontrollü karşılaştırma çalışmalarında, metformin ve pioglitazon ile tedavi edilen hastaların %6.3'ünde ödem gözlenirken, metformin tedavisine sülfonilüre eklenen hastaların %2.2'sinde gözlenmiştir. Ödem genellikle hafif-orta şiddette gözlenmiş ve tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir.

Aktif kontrollü karşılaştırma çalışmalarında, pioglitazon monoterapisinden bir yıldan daha uzun bir süre sonrasında ortalama kilo artışı 2-3 kg olarak bildirilmiştir. Pioglitazon ve metformin kombinasyonu tedavisinden bir yıldan daha uzun bir süre sonrasında ortalama kilo artışı 1.5 kg olarak bildirilmiştir.

Görme bozuklukları, erken tedavi sürecinde bildirilmiştir ve kan glukoz değeri değışiklikleri ile ilişkilidir.

Pioglitazon ile yürütölen klinik çalışmalarda, ALT seviyeleri plaseboya eş değeri olmakla birlikte normal üst limit değeriinden üç kat daha büyük iken metformin veya sülfonilüre gruplarında görölenenden daha düşüktür. Pioglitazon tedavisi ile ortalama karaciğeri enzim seviyeleri azalmıştır. Pazarlama sonrasında nadir olgularda yükselmiş karaciğeri enzimleri veya hepatoselöler fonksiyon bozukluğu gözlenmiştir. Her ne kadar nadir olsa da, fatal sonuçlar bildirilmiştir; nedensel ilişki henüz belirlenmemiştir.

Kontrollü klinik çalışmalarda, pioglitazon tedavisi ile kalp yetmezliği insidansı plasebo, metformin ve sülfonilüre tedavi grupları ile benzer gözlenmiştir. Ancak insülin ile kombinasyonu sonucunda kalp yetmezliği insidansı artmıştır. Daha önce majör makrovasköler hastalığı olan hastalarda pioglitazon tedavisine insülin tedavisi eklendiğinde gözlenen ciddi kalp yetmezliği insidansı plaseboya oranla %1.6 oranında daha yüksektir. Pioglitazon ile kalp yetmezliği nadiren bildirilmiştir, ancak insülin ile kombinasyon halinde kullanıldığında veya kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda kullanıldığında kalp yetmezliği daha sık bildirilmiştir.

Pioglitazon ile yapılan çift kör plasebo kontrollü klinik çalışmalarda üst solunum yolu enfeksiyonu ve hipoestezi yaygın olarak gözlenirken, sinüzit ve insomni yaygın olmayan olarak gözlenmiştir.

Pioglitazon ve Metformin Pazarlama sonrası veriler

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Maköler ödem

Metformin

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Uzun süreli metformin kullanımı sırasında Vitamin B₁₂ absorpsiyonunda ve serum seviyelerinde azalma. Hastalarda megaloplastik anemi gözlendiğinde böyle bir etiyoloji düşüncesi önerilmektedir.

Çok seyrek: Laktik asidoz (*bknz. Bölüm 4.4 Kontrendikasyonlar*)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Tat alma bozukluğu

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı, kusma, diyare, abdominal ağrı ve iştah kaybı gibi gastrointestinal hastalıklar. Bu istenmeyen etkiler, tedavi başlangıcında sık gözlenmektedir ve birçok olguda kendiliğinden geçer.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok seyrek: Eritem, prurit, ürtiker

Randomize, karşılaştırmalı kontrollü, çift kör klinik çalışmaların havuz analizinde, 3.5 yıldan uzun süre pioglitazon tedavisi gören hastalarda kemiklerde kırılma yan etkisinin gözlemlendiği belirtilmiştir.

Hepatobiliyer hastalıkları

İzole edilmiş raporlar: Karaciğer fonksiyon test anormallikleri veya hepatit

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

PRENORM ile doz aşımına ilişkin veri mevcut değildir.

Pioglitazon

Hastalar tavsiye edilen en yüksek günlük doz olan 45 mg'ın üzerinde dozlar kullanmıştır. 4 gün boyunca 120 mg/gün, sonra 7 gün için 180 mg/gün olarak rapor edilen maksimum dozda herhangi bir semptom rapor edilmemiştir. 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. Doz aşımı olduğunda, hastanın klinik durumuna göre belirlenecek uygun destekleyici tedaviye başlanmalıdır. Laktat ve metformini uzaklaştırmanın en etkili yöntemi hemodiyalizdir. 85 grama kadar çıkan miktarlarda alınan metformin ile hipoglisemi görülmezken, aynı koşullarda laktik asidoz meydana gelmiştir. Metformin, iyi hemodinamik koşullar altında 170 ml/dakika'ya kadar çıkan bir klerensle diyaliz yoluyla uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Oral kan şekeri düşürücü ilaç kombinasyonları

ATC Kodu: A10BD05

Etki Mekanizması

PRENORM, 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 arttıran 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 azaltır. Pioglitazon sülfonilürelerden farklı olarak insülin salgılanmasını uyarmamaktadır. Pioglitazon, peroksizom proliferatör-aktif reseptör gamma'nın (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 kütesinde 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.

Kardiyovasküler bir sonlanım çalışması olan PRO aktif çalışmada, tip 2 diyabeti olan ve majör makrovasküler hastalığı olan hastalar mevcut olan 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 azaltarak
- Kaslarda insülin duyarlılığını hafif derecede artırarak, periferik glukoz alımı ve kullanımını iyileştirerek
- İntestinal glukoz emilimini geciktirerek.

Metformin glikojen sentaza etki ederek intrasellüler glikojen sentezini stimüle etmektedir. 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 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 sülfonilüre 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 diyetle karşı [(20.6 olay/1.000 hasta-yılı) ($p=0.011$)] ve kombine sülfonilüre ve insülin monoterapi gruplarına karşı [18.9 olay/1.000 hasta-yılı ($p=0.021$)] metformin 13.5 olay/1.000 hasta-yılı.

Miyokard infarktüsüne yönelik mutlak riskte anlamlı azalma gözlenmiştir: metformin 11 olay/1.000 hasta-yılı, sadece diyet 18 olay/1.000 hasta-yılı, ($p=0.01$).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Sağlıklı gönüllülerde yapılan biyoeşdeğerlilik çalışmaları PRENORM'un biyoeşdeğerliliğinin ayrı ayrı uygulanan pioglitazon ve metformin tabletlerin biyoeşdeğerliğine eşit olabileceğini göstermiştir.

Sağlıklı bireylere PRENORM 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.

Pioglitazon

Emilim:

Pioglitazon, oral alımı takiben gastrointestinal yoldan hızlı absorbe edilir. Dozlamadan sonra değişmemiş pioglitazon maksimum plazma konsantrasyonuna (C_{maks}) 2 saatte ulaşır. Pioglitazonun plazma konsantrasyonu 2-60 mg doz aralığında doğrusal olarak artar. Kararlı duruma doz alımından 4-7 gün içinde ulaşılır. Besinler ile maksimum plazma konsantrasyonunda hafif gecikme (t_{maks}) gözlenir, ancak absorpsiyon miktarını değiştirmez. Tekrarlanan dozlarda ana bileşik veya metabolitlerinin birikimi olmaz. Mutlak biyoyararlanımı %80'den fazladır.

Dağılım:

Pioglitazon, başta albümin olmak üzere, plazma proteinlerine %97-99 oranında bağlanmaktadır ve ortalama dağılım hacmi 0,25 L/kg'dır. Metabolitleri ise (M-III ve M-IV) plazma proteinlerine >%98 gibi yüksek oranda bağlanmaktadır.

Biyotransformasyon:

Pioglitazon alifatik metilen gruplarının hidroksilasyonu yoluyla yoğun bir şekilde karaciğerde metabolize edilir. Bu, başlıca sitokrom P450 3A4 ve 2C9 ve daha az derecede de birçok diğer izoformu sayesinde gerçekleşir. Belirlenen altı metabolitinden üçü aktiftir (M-II, M-III ve M-IV).

Konsantrasyonlar ve plazma proteinlerine bağlanma göz önüne alınırsa pioglitazon ile M-III metaboliti etkinliğe eşit olarak katkıda bulunur. M-IV'ün etkinliğe katkısı pioglitazonun üçte biri kadar ve M-II'nin ki minimal seviyelerdedir.

İn vitro çalışmalar pioglitazonun sitokrom P450 subtiplerini baskıladığını göstermemiştir.

İndüklenebilen P450 izoenzimleri olan 1A, 2C8/9 ve 3A4 insanda indüklenmemektedir.

Çalışmalar digoksin, varfarin, fenprokumon ve metforminin farmakodinamik ve farmakokinetiklerine pioglitazonun etkisini göstermemiştir. P450 izoenzimlerini tetikleyen veya baskılayanların pioglitazon veya aktif metabolitlerini etkilememesi beklenir.

Eliminasyon:

Oral uygulamayı takiben, insanlarda pioglitazon dozunun yaklaşık %55'i feçes ve %45'i idrarda tespit edilmiştir. Hayvanlarda idrar ya da feçesde çok az miktarda değişmemiş pioglitazon tespit edilmiştir. Ortalama plazma eliminasyon yarı ömrü değişmemiş pioglitazon için 5-6 saat ve aktif metabolitleri için 16-23 saattir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Plazma konsantrasyonu 2-60 mg doz aralığında doğrusal olarak artar.

Metformin

Emilim:

Oral metformin uygulamasının ardından, 2.5 saat içinde t_{maks} değerine erişilmektedir. 500 mg metformin tabletin mutlak biyoyararlanımı sağlıklı deneklerde yaklaşık %50 ila %60'tır. Oral dozun ardından dışkıyla atılan emilmemiş fraksiyon %20 ila %30 oranındadır.

Oral uygulamanın ardından, metformin emilimi doyurulabilirdir ve tamamlanmamıştır. Metformin emilim farmakokinetiğinin doğrusal olmadığı düşünülmektedir. Mutad metformin dozlarında ve dozaj programlarında, kararlı durum plazma konsantrasyonlarına genellikle 24-48 saat içinde erişilmekte ve bunlar genellikle 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 'den düşük olmaktadır. Kontrollü klinik çalışmalarda maksimum metformin plazma düzeyleri (C_{maks}) maksimum dozlarda dahi 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 'i geçmemiştir.

Gıda alımı metformin emilimini boyutunu azaltmakta ve bir miktar geciktirmektedir. 850 mg'lık bir dozun uygulamasının ardından, %40 daha düşük plazma pik konsantrasyonu, %25 daha düşük EAA değeri ve pik plazma konsantrasyonuna kadar geçen sürede 35 dakikalık bir gecikme gözlenmiştir. Bu bulgunun klinikle ilişkisi bilinmemektedir.

Dağılım:

Plazma proteinine bağlanma önemsiz düzeydedir. Metformin eritrositlere bağlanmaktadır. Doruk kan düzeyleri, doruk plazma düzeylerinden düşüktür ve hemen hemen aynı zamanda görülmektedir. Kırmızı kan hücreleri büyük ihtimalle dağılımın ikinci kompartmanını temsil etmektedir. Ortalama dağılım hacmi (V_d) 63 - 276 litredir.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

Metforminin renal klerensi >400 mL/dak'dır; bu da metforminin glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyonla elimine edildiğini göstermektedir. Oral uygulamayı takiben, belirgin terminal eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 6.5 saattir. Böbrek fonksiyonlarında bozukluk varsa, renal klerens kreatininle orantılı olarak azalmakta ve dolayısıyla eliminasyon yarılanma ömrü de uzayarak plazma metformin düzeylerinin artmasına neden olmaktadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Metformin emilim farmakokinetiğinin doğrusal olmadığı düşünülmektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Pioglitazon çeşitli derecelerde böbrek bozukluğu olan hastalarda iyi tolere edilmiştir. Her ne kadar ağır renal bozukluğu olan hastalarda ortalama serum değerleri düşük olsa da, minimal farmakokinetik etki göstermiştir. Ağır renal bozukluğu olan hastalarda doz değişimini gerektirmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Normal kontroller ile karşılaştırıldığında, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda pioglitazon ve total pioglitazon ortalama tepe konsantrasyonu yaklaşık %48 daha düşüktür, ancak EAA değerlerinde değişiklik yoktur. Ancak, aktif karaciğer hastalığı veya serum transaminaz seviyesi normal üst limitten (ULN) 2.5 kat yüksek olan hastalarda pioglitazon kullanımı önerilmemektedir

Cinsiyet:

Cinsiyet pioglitazonun farmakokinetik parametrelerini anlamlı derecede etkilememektedir.

Yaşlılarda:

Yaş pioglitazonun farmakokinetik parametrelerini anlamlı derecede etkilememektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik veriler

PRENORM'daki 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, sıçanlar, köpek ve maymunlarda istikrarlı bir şekilde gözlenmiştir. Ayrıca, artmış yağ birikimi ve infiltrasyonu gözlenmiştir. Pioglitazon ile çalışılan hayvan çalışmalarında fetal gelişmede kısıtlılıklar gözlenmiştir. Bu pioglitazon 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 oluşturuca yanıt gözlenmemiştir. On iki aya kadar tedavi edilen köpek veya maymunlarda idrar torbası hiperplazisi görülmemiştir.

Metformin

Sıçanlar ve fareler üzerinde yapılan uzun vadeli karsinojenite çalışmalarında sırasıyla 900 mg/kg/gün ve 1500 mg/kg/gün'e kadar dozlarda metforminin karsinojenik etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Benzer bir şekilde erkek sıçanlarda tümörojenik etki de gözlenmemiştir. Bununla birlikte, 900 mg/kg/gün pioglitazon verilen dişi sıçanlarda benign stromal üterin polip oluşumu insidansında bir artış gözlenmiştir.

Ames testi (S. Typhimurium), gen mutasyon testi (fare lenfoma hücreleri), kromozal anomali (insan lenfositleri) testinde metforminin mutajenik potansiyelinin olmadığı görülmüştür.

Erkek ve dişi sıçanlarda metforminin 600 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarının (insanlar için önerilen maksimum günlük dozun yaklaşık 3 katı) doğurganlık üzerine bir etkisinin olmadığı saptanmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit anhidr (toz)

Malik asit

Potasyum hidrojen karbonat

Maltodekstrin

Sorbitol (E420)

Sukraloz (E955)

Polietilen glikol (Peg 6000)

Beta karoten %1 CWS

Böğürtlen aroması

Portakal aroması

Hidroklorik asit

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik tedbirler

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

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

30 ve 90 efervesan tablet içeren, strip ambalajda ve karton kutu ambalaj içerisinde sunulmaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj ve ambalaj atıklarının kontrolü yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Celtis İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi

Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi

Esenler/İSTANBUL

Telefon: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 482 24 78

e-mail: info@celtisilac.com.tr

8.RUHSAT NUMARASI (LARI)

2015/838

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.10.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ