

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DUERİD 30/4 mg tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Pioglitazon HCl 33,08 mg (30 mg pioglitazona eş değer)

Glimepirid 4 mg

#### Yardımcı maddeler:

Kroskarmelloz sodyum 7,5 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Beyaz renkli, yuvarlak, bikonveks tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

DUERİD, Tip II Diabetes Mellitus'ta yalnızca diğer oral antidiyabetik ilaçlar ile kontrol altına alınamayan hastalarda tek başına ya da diğer oral antidiyabetik ilaçlar ile kombine kullanılır.

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

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

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tip 2 diyabette antihiperglisemik tedavi etkinlik ve tolerabilite bazında kişiselleştirilmelidir.

Uygun doz rejiminin uygulanmaması hipoglisemiye neden olabilir. DUERİD başlangıç dozu hastanın kullandığı mevcut pioglitazon ve/veya sülfonilüre dozuna göre ayarlanmalıdır.

Antihiperglisemik ilaçlara daha duyarlı olan hastalar doz ayarlaması süresince dikkatle izlenmelidir. DUERİD tedavisine başladıktan sonra hastalar advers olaylarla ilişkili sıvı tutulumu açısından dikkatle izlenmelidir (Bkz Uyarı ve Önlemler).

**Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

DUERİD günde bir kez günün ilk öğünü ile birlikte alınmalıdır.

**Glimepirid monoterapisi gören hastalar:**

DUERİD tedavisine olağan pioglitazon başlangıç dozu (günde bir kez 15 mg veya 30 mg) dikkate alınarak günde bir kez 30 mg/2 mg veya 30 mg/4 mg dozda başlanmalı terapötik yanıtın yeterliliği değerlendirildikten sonra doz ayarlaması yapılmalıdır.

**Pioglitazon monoterapisi gören hastalar:**

DUERİD tedavisine olağan glimepirid (günde 1 kez 1 veya 2 mg) ve pioglitazon (günde bir kez 15 mg veya 30 mg) başlangıç dozu dikkate alınarak günde bir kez 30 mg/2 mg dozda başlanmalı terapötik yanıtın yeterliliği değerlendirildikten sonra doz ayarlaması yapılmalıdır.

**Ayrı tabletler halinde pioglitazon ve glimepirid kombinasyon tedavisi gören hastalar:**

Alınmakta olan pioglitazon ve glimepirid dozuna göre pioglitazon/glimepirid tedavisine günde bir kez 30 mg/2 mg veya 30 mg/4 mg dozda başlanmalıdır. Kombinasyonda 15 mg pioglitazon ile yeterli kontrolün sağlanmadığı hastalara DUERİD tedavisine geçildiğinde hastalar dikkatle izlenmelidir.

**Farklı bir sülfonilüre monoterapisi alan veya pioglitazon ile farklı bir sülfonilüre (gliburid, glipizid, klorpropamid, tolbutamid, asetaheksamid) ile kombinasyon tedavisi gören hastalar:**

Glimepirid ve diğer sülfonilüre ilaçlar arasında kesin bir doz ilişkisi bulunmamaktadır. Bu nedenle glimepiridin maksimum başlangıç dozu 2 mg olduğundan pioglitazon/glimepirid tedavisine günde bir kez 30 mg/2 mg dozda başlanmalı terapötik yanıtın yeterliliği değerlendirildikten sonra doz ayarlaması yapılmalıdır.

DUERİD tedavisine geçildiğinde hipoglisemi gelişimi bakımından hastalar (özellikle de daha uzun yarı ömürlü klorpropamid gibi sülfonilüreler ile tedavi sonrasında DUERİD tedavisine geçildiğinde) dikkatle izlenmelidir (1-2 hafta).

Terapötik yanıtın yeterliliğinin değerlendirilmesi için yeterli süre verilmelidir. Tedaviye yanıt tek başına açlık kan glukozu (AKG) yerine uzun süreli glisemik kontrolün daha iyi bir belirteci olan A1c kullanılarak değerlendirilmelidir. A1c son 2-3 aylık glisemiyi yansıtmaktadır. Klinik kullanımda, AKG ile ölçülen glisemik kontrol kötüleşmediği takdirde hastaların A1c'deki değişimin değerlendirilebileceği yeterli bir süre boyunca (8-12 hafta) DUERİD ile tedavi edilmesi önerilmektedir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek yetmezliği:**

DUERİD'in içeriğindeki etkin maddelerden olan glimepiridin böbrek yetmezliğinde kullanımına ilişkin bilgiler sınırlıdır. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalar glimepiridin kan şekerini düşürücü etkisine daha hassas olabilir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi > 4 mL/dak) pioglitazon için doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2). Diyalizdeki hastalara ilişkin yeterli bilgi bulunmadığından DUERİD bu hastalarda kullanılmamalıdır.

#### **Karaciğer yetmezliği:**

DUERİD karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Tüm hastalarda DUERİD tedavisine başlanmadan önce ve tedavi süresince aralıklı olarak karaciğer enzimlerinin izlenmesi önerilmektedir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

18 yaş altı çocuk ve ergenlerde DUERİD kullanımı önerilmemektedir.

#### **Geriatrik popülasyon:**

**Doktorlar tedaviye, özellikle pioglitazonun insülin ile birlikte kullanıldığı hastalarda olmak üzere, mevcut en düşük dozla başlamalı ve doz daba sonra yavaş yavaş arttırılmalıdır (Bkz. bölüm 4.4 Sıvı retansiyonu ve kalp yetersizliği).**

Başlangıç dozu, doz artırımları ve idame dozu hipoglisemi reaksiyonlarının önlenmesi için dikkatle ayarlanmalıdır. Bu hastalarda tedaviye 1 mg glimepirid ile başlanmalıdır. Tedavi başlangıcında ve müteakip doz artırımlarında hasta hipoglisemi yönünden dikkatle takip edilmelidir.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

DUERİD aşağıda belirtilen durumlarda kontrendikedir:

- Pioglitazona, glimepiride, diğer sülfonilürelere veya sülfonamidlere ya da DUERİD tabletin bileşenlerinden birine karşı aşırı duyarlılık
- Kalp yetmezliği veya kalp yetmezliği öyküsü (NYHA Sınıf I-IV) olan hastalarda
- Karaciğer yetmezliği (Bkz. 4.2. Özel popülasyonlar)
- Gebe kadınlarda
- Emziren kadınlarda

- İnsüline bağımlı diabetes mellitus (Tip 1) (örn. Ketoasidoz öyküsü bulunan diyabetlilerin tedavisi)
- Diyabetik ketoasidoz
- Diyabetik prekoma veya koma tedavisi
- Aktif mesane kanseri veya mesane kanseri hikayesi
- Nedeni araştırılmamış makroskopik hematüri

#### 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 sadece metforminin kontrendike olduğu durumlarda sıkı kontrol altında kullanılabilir.**

#### Pioglitazon

##### Sıvı retansiyonu ve kalp yetmezliği

Pioglitazon kalp yetmezliğini alevlendirebilecek ya da hızlandırabilecek sıvı retansiyonuna yol açabilir. Konjestif kalp yetmezliği gelişimi açısından en az bir risk faktörü bulunan hastalar (örn. daha önceden miyokard infarktüsü ya da semptomatik koroner arter hastalığı) tedavi edilirken, hekimler mevcut en düşük doz ile başlamalı ve dozu kademeli olarak artırmalıdır. Hastalar ve özellikle kardiyak rezervi azalmış olanlar, kalp yetmezliği belirti ve semptomları, kilo alımı veya ödem yönünden gözlenmelidir. İlaç pazara verildikten sonra, pioglitazonun insülin ile kombine olarak kullanılması durumunda ya da önceden kardiyak yetmezlik öyküsü bulunan hastalarda kalp yetmezliği vakaları bildirilmiştir.

Pioglitazon insülin ile birlikte kullanıldığında ya da kalp yetmezliği geçmişi olan hastalarda kalp yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Pioglitazon insülin ile birlikte kullanıldığında hastalar kalp yetmezliği, kilo artışı ve ödem belirti ve semptomları açısından gözlenmelidir. Sıvı retansiyonu ile ilişkili olduklarından insülin ve pioglitazonun birlikte uygulanmaları ödem riskini artırabilir. Eğer kardiyak durumda herhangi bir bozulma ortaya çıkarsa pioglitazon tedavisi sonlandırılmalıdır.

Tip 2 diabetes mellitus ve daha önceden majör kardiyovasküler hastalığı bulunan 75 yaş altı hastalarda pioglitazon ile bir kardiyovasküler sonuç çalışması yapılmıştır. Mevcut antidiyabetik ve kardiyovasküler tedaviye 3.5 yıla kadar uzanan süreyle pioglitazon ya da plasebo ilave edilmiştir. Bu çalışma, kalp yetmezliği bildiriminde bir artış olduğunu göstermiştir, ancak bu durum bu çalışmada bir mortalite artışına yol açmamıştır. 75 yaş üzerindeki hastalardaki sınırlı deneyim nedeniyle bu hasta grubunda dikkatli olunmalıdır.

**Karaciğer fonksiyonunun izlenmesi:**

Pazarlama sonrası deneyim sırasında ortaya çıkan hepatoselüler fonksiyon bozukluğuna ilişkin seyrek bildirimler mevcuttur (bkz. bölüm 4.8). Bu nedenle, pioglitazon ile tedavi edilen hastaların karaciğer enzimlerinin periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir. Tüm hastaların pioglitazon ile tedaviye başlanmadan önce karaciğer enzimleri kontrol edilmelidir. Başlangıçta yükselmiş karaciğer enzim düzeyleri (ALT > normal üst sınırın 2.5 katı) ya da başka bir karaciğer hastalığı bulgusu olan hastalarda pioglitazon tedavisine başlanmamalıdır.

Pioglitazon tedavisine başlandıktan sonra karaciğer enzimlerinin klinik değerlendirmeye göre periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir. Eğer pioglitazon tedavisi sırasında, ALT düzeyleri normal üst sınırın 3 katına kadar yükselirse karaciğer enzim düzeyleri bir an önce yeniden değerlendirilmelidir. Eğer ALT düzeyleri normal üst sınırın 3 katında kalırsa tedavi kesilmelidir. Eğer herhangi bir hastada, açıklanamayan bulantı, kusma, karın ağrısı, halsizlik, anoreksi ve/veya koyu idrar gibi karaciğer fonksiyon bozukluğunu düşündüren semptomlar ortaya çıkarsa, karaciğer enzimleri kontrol edilmelidir. Hastada pioglitazon tedavisine devam edip etmenie kararı laboratuvar sonuçları elde edilinceye kadar klinik olarak değerlendirilmelidir. Eğer sarılık gözlenirse ilaç tedavisine son verilmelidir.

**Kırık riski:**

Pioglitazon klinik çalışma veri tabanı değerlendirildiğinde, pioglitazon ile tedavi edilen kadın hastalarda kırık insidansının arttığı görülmüştür. Bu hastalar, plasebo ya da aktif farklı bir ilaç grubu ile kıyaslandığında bu kırıkların çoğunluğunun distal alt ekstremita (ayak, ayak bileği, fibula, tibia) ya da distal üst ekstremita (el, ön kol, bilek) bölgelerini içerdiği saptanmıştır. Artmış kırık riskleri erkeklerde gözlenmemektedir.

3.5 yıla kadar olan tedavi süresince 8100 pioglitazon ve 7400 karşılaştırılan ilaç ile tedavi edilen hastanın kullanıldığı randomize, kontrollü, çift kör klinik çalışmalardan elde edilen kemik kırığı advers olay raporlarının analizinde kadınlarda kemik kırığı insidansında artış görülmüştür.

Pioglitazon kullanan kadınların %2.6'sında, karşılaştırılan ilaçla tedavi edilen kadınlarınsa %1.7'sinde kırık gözlenmiştir. Pioglitazon ile tedavi edilen erkeklerde kırık görülme sıklığında, karşılaştırılan ilaçlar ile tedavi edilenlere göre artış görülmemiştir (sırasıyla %1.3, %1.5).

Hesaplanan kırık insidansı, pioglitazonla tedavi edilen kadınlarda 1.9 kırık/ 100 hasta yılı iken, karşılaştırılan ilaç ile tedavi edilen kadınlarda ise 1.1 kırık/ 100 hasta yılı olarak hesaplanmıştır.

3.5 yıl süreli kardiyovasküler risk PROactive çalışmasında, pioglitazonla tedavi edilen kadın hastaların 44/870 (% 5.1; 100 hasta yılı başına 1.0 kırık)'ünde kırık görülürken, karşılaştırılan ilaç ile tedavi edilen kadınlarda ise bu oran 23/905 (%2.5; 100 hasta yılı başına 0.5 kırık)'dir. Pioglitazon (% 1.7) ile tedavi edilen erkeklerde, karşılaştırılan ilaç (% 2.1) ile kıyaslandığında kırık oranında herhangi bir artış gözlenmemiştir.

Kırık riski pioglitazonla tedavi edilen kadınlarda uzun süreli olarak dikkate alınmalıdır.

**Kilo artışı:**

Pioglitazon ile yapılan klinik çalışmalarda doza bağımlı, yağ birikimine ve bazı vakalarda birlikte olan sıvı retansiyonuna bağlı olabilen kilo artışı kanıtı ortaya çıkmıştır. Bazı vakalarda kilo artışı kalp yetmezliğinin bir semptomu olabilir, bu nedenle kilo yakinen izlenmelidir. Diyetin kontrol edilmesi diyabet tedavisinin bir bölümünü oluşturur. Hastaların kalori kontrollü bir diyete kesinlikle uymaları önerilmelidir.

**Hematoloji:**

Pioglitazon ile tedavi sırasında hemodilüsyon ile uyumlu şekilde ortalama hemoglobinde (%4 bağıl düşüş) ve hematokritte (%4.1 bağıl düşüş) küçük bir düşüş olmuştur. Benzer değişiklikler, pioglitazon ile karşılaştırmalı çalışmalarda, metformin ile (hemoglobinde %3-4 ve hematokritte %3.6-4.1 göreceli düşüş) ve daha az oranda sülfonilüre ve insülin ile (hemoglobinde %1-2 ve hematokritte %1- 3.2 göreceli düşüş) tedavi edilen hastalarda da görülmüştür.

**Hipoglisemi:**

Artmış insülin duyarlılığı nedeniyle ikili ya da üçlü oral tedavi şeklinde sülfonilüre ile birlikte pioglitazon kullanan ya da insülin ile ikili tedavi gören hastalar doza bağlı hipoglisemi açısından risk altında olabilir ve bu durumda sülfonilüre ya da insülin dozunun azaltılmasına gerek duyulabilir.

Göz hastalıkları:

Pazarlama sonrasında, pioglitazon da dahil olmak üzere tiazolidindionlar ile azalmış görme keskinliği ile birlikte yeni gelişen ya da var olan diyabetik maküler ödemde kötüleşmesi olayları bildirilmiştir. Bu hastaların birçoğunda eşzamanlı olarak periferik ödem de bildirilmiştir. Pioglitazonun maküler ödem ile doğrudan ilişkisi olup olmadığı kesin olmamakla birlikte ilacı reçeteleyen doktorlar hastaların görme keskinliği ile ilgili rahatsızlık bildirmeleri olasılığına karşı dikkatli olmalıdır ve hasta uygun oftalmolojik muayeneye yönlendirilmelidir.

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 sonrasında 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 hastada (%0.06), kontrol gruplarında 2 hastada (%0.02) 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 hikayesi, bazı mesleki ya da kemoterapotik 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.

#### Diğerleri:

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

Pioglitazon, sitokrom P4502C8 inhibitörlerinin (örneğin gemfibrozil) ya da indükleyicilerinin (örn. rifampisin) eş zamanlı uygulanması sırasında dikkatle kullanılmalıdır. Glisemik kontrol yakından izlenmelidir. Önerilen pozoloji içerisinde pioglitazon dozunun ayarlanması ya da diyabet tedavisinde değişiklik yapılması düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.5).

#### Glimepirid

İstisnai stres durumlarında (örneğin travma, cerrahi, ateşli enfeksiyonlar) kan glukozu regülasyonu bozulabilir ve iyi metabolik kontrolün sağlanması için geçici olarak insüline geçiş gerekli olabilir.

Tedavinin ilk haftalarında hipoglisemi riski artabilir ve bu durum özellikle yakın takip yapılmasını gerektirebilir.

#### Hipoglisemiyi destekleyen faktörler:

- Hastanın iletişim isteksizliği ya da (yaşlı hastalarda daha sık olarak) yetersizliği,
- Beslenme yetersizliği, düzensiz öğün aralıkları veya öğün atlama,
- Fiziksel egzersiz ile karbonhidrat alımı arasında dengesizlik,
- Diyetle değişiklikler,
- Alkol tüketimi, özellikle öğün atlama ile bir arada olan,
- Böbrek fonksiyon bozukluğu,
- Ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu,
- Glimepirid doz aşımı,
- Karbonhidrat metabolizmasını etkileyen kompanse edilmemiş belirli endokrin sistem bozuklukları veya hipoglisemi karşı düzenlemesi (tiroid fonksiyonlarının belirli bazı bozukluklarında ve ön hipofiz veya kortikoadrenal yetmezliği örneğindeki gibi),
- Belirli diğer bazı ilaçlarla birlikte uygulama (bkz. bölüm 4.5),
- Herhangi bir endikasyon olmadığında glimepirid ile tedavi.

Eğer hipoglisemi için bu gibi risk faktörleri mevcut ise, glimepiridin dozajının ayarlanması veya tedavinin bütünüyle değiştirilmesi gerekebilir. Bu durum tedavi sırasında başka hastalığın ortaya çıkması veya hastanın yaşam tarzının değişmesi durumunda da geçerlidir.

Hipoglisemi semptomları vücudun adrenerjik karşı düzenlemesine bağlı regülasyonu yansıtır ve hipogliseminin kademeli olarak meydana geldiği durumlarda hafif olabilir ya da hiç ortaya çıkmayabilir. Yaşlılarda otonom nöropati varsa ya da hasta birlikte beta-blokörler, klonidin, rezepin, guanetidin veya diğer sempatolitik ilaçları kullanıyorsa, hipoglisemi semptomları hafif olabilir ya da hiç ortaya çıkmayabilir.

Hipoglisemi semptomları arasında baş ağrısı, aşırı açlık, bulantı, kusma, halsizlik, uyku hali, uyku bozukluğu, huzursuzluk, saldırganlık, konsantrasyon bozukluğu, dikkat ve tepki zamanında bozulma, depresyon, konfüzyon, konuşma ve görme bozuklukları, afazi, tremor, paraziler, duyu bozuklukları, baş dönmesi, güçsüzlük, otokontrol kaybı, deliryum, serebral konvülsiyonlar, somnolans ve bilinç kaybı sayılabilir. Ayrıca terleme, nemli deri, anksiyete, taşikardi, hipertansiyon, çarpıntı, angina pectoris ve kardiyak aritmi gibi adrenerjik ters-regülasyon belirtileri olabilir.

Ağır hipoglisemi atağı tablosu inme tablosuna benzeyebilir. Semptomlar hemen karbonhidrat (şeker) alımı ile neredeyse her zaman vaktinde kontrol edilebilir. Yapay tatlandırıcılar etkisizdir.

Diğer sülfonilürelerden bilindiği üzere başlangıçta alınan başarılı önlemlere rağmen, hipoglisemi tekrar ortaya çıkabilir. Bu nedenle hastanın yakın gözlem altında tutulması gerekir.

Şiddetli hipoglisemi acil tedaviyi, bir doktor tarafından takibi ve bazı durumlarda hastanede tedaviyi gerektirir.

G6FD-eksikliği olan hastaların sülfonilürelerle tedavi edilmesi hemolitik anemiye neden olabilir. Glimepirid sülfonilüre sınıfına dahil olduğundan, G6FD-eksikliği olan hastalarda kullanılırken dikkatli olunması ve bu hastalarda sülfonilüre sınıfından olmayan alternatif bir ilacın kullanımının düşünülmesi gerekir.

**Sodyum uyarısı**

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

#### 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Yedi gün boyunca günde bir kez oral yoldan eş zamanlı olarak pioglitazon (45 mg) ve bir sülfonilüre (5 mg glipizid) verilmesi glipizidin kararlı durum farmakokinetik özelliklerini etkilememiştir. Glimepirid ve glipizidin metabolik yolları benzerdir ve her ikisinde de CYP2C9 aracılık eder, dolayısıyla pioglitazon ve glimepirid arasında bir ilaç-ilaç etkileşimi olması olası değildir. DUERİD ile spesifik farmakokinetik ilaç etkileşimi çalışması yapılmamıştır.

##### Pioglitazon

Etkileşim çalışmaları pioglitazonun digoksin, varfarin, fenprokumon ve metforminin farmakokinetik ya da farmakodinamik özellikleri üzerinde herhangi bir önemli etkisi olmadığını göstermiştir. Pioglitazonun sülfonilüreler ile birlikte kullanımıyla sülfonilürenin farmakokinetik özelliklerinin etkilenmediği görülmektedir. İnsanlarda yapılan çalışmalar, başlıca indüklenebilir sitokromlar olan sitokrom P4501A, P4502C8/9 ve P4503A4'ün indüksiyonunu düşündürmemektedir. *In vitro* çalışmalar sitokrom P450'nin herhangi bir alt tipinde inhibisyon göstermemiştir. Bu enzimler ile metabolize olan oral kontraseptifler, siklosporin, kalsiyum kanal blokörleri ve HMGCoA redüktaz inhibitörleri gibi maddelerle etkileşim beklenmemektedir.

Pioglitazonun gemfibrozil (sitokrom P4502C8'in bir inhibitörü) ile birlikte uygulanmasının pioglitazonun eğri altı alan (EAA) değerinin 3 kat artmasına neden olduğu bildirilmiştir. Doza bağlı advers olaylar artabileceğinden, eş zamanlı olarak gemfibrozil uygulandığı takdirde pioglitazon dozunun azaltılması gerekebilir. Glisemik kontrolün yakından izlenmesi düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Pioglitazonun rifampisin (sitokrom P4502C8'in bir indükleyicisi) ile birlikte uygulanmasının pioglitazonun EAA değerinin %54 oranında düşmesine neden olduğu bildirilmiştir. Eş zamanlı olarak rifampisin uygulandığı takdirde pioglitazon dozunun artırılması gerekebilir. Glisemik kontrolün yakından izlenmesi düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.4).

##### Glimepirid

Glimepirid ile elde edilen deneyimlere ve diğer sülfonilüreler hakkında bilinenlere dayanarak aşağıdaki etkileşimler göz önünde bulundurulmalıdır.

Glimepirid, sitokrom P450 2C9 (CYP2C9) tarafından metabolize edilir. Glimepirid, CYP2C9 indükleyicileri (örn. Rifampisin) veya inhibitörleri (örn. Flukonazol) ile birlikte uygulandığında bu durum dikkate alınmalıdır.

Glimepiridin kan glukozunu düşüren etkisinin artması (böylece örneğin hipoglisemi) aşağıdaki ilaçlarla alındığında oluşabilir.

İnsülin ve diğer oral antidiyabetikler, ADE inhibitörleri, anabolik steroidler ve erkek seks hormonları, kloramfenikol, kumarin deriveleri, siklofosfamid, disopiramid, fenfluramin, feniramidol, fibratlar, fluoksetin, guanetidin, ifosfamid, MAO inhibitörleri, mikonazol, flukonazol, paraaminosalisilik asit, pentoksifilin (yüksek doz parenteral), fenilbutazon, azapropazon, oksifenbutazon, probenesid, kinolonlar, salisilatlar, sülfonpirazon, klaritromisin, sülfonamid antibiyotikler, tetrasiklinler, tritokualin, trofosfamid.

Glimepiridin kan glukozunu düşüren etkisinin azalması, böylece kan glukozu seviyesinin yükselmesi aşağıdaki ilaçlarla alındığında oluşabilir.

Asetazolamid, barbitüratlar, kortikosteroidler, diazoksit, diüretikler, epinefrin (adrenalin) ve diğer sempatomimetikler, glukagon, laksatifler, nikotinik asit (yüksek dozlarda), estrogenler ve progesteronlar, fenotiazinler, fenitoin, rifampisin, tiroid hormonları.

H<sub>2</sub> antagonistleri, beta blokörler, klonidin ve rezerpin kan şekerini düşürücü etkinin artmasına ya da zayıflamasına yol açabilir.

Beta-blokörler, klonidin, guanetidin ve rezerpin gibi sempatotolitik ilaçların etkisi altında, hipoglisemiye karşı adrenerjik karşı düzenleme (adrenerjik refleks) belirtileri azalmış olabilir ya da hiç olmayabilir.

Akut veya kronik alkol alımı, glimepiridin kan şekerini düşürücü etkisini önceden tahmin edilemeyen bir biçimde artırabilir ya da zayıflatabilir.

Glimepiridle kumarin türevlerinin etkisi artabilir ya da azalabilir.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

İnsülin etkisinin artması sonucu olarak, DUERİD tedavisi polikistik over sendromu olan hastalarda ovülasyonun yeniden başlamasına yol açabilir. Bu hastalar gebelik riski altında olabilirler. Hastalar gebelik riskinin farkında olmalı ve eğer bir hasta gebe kalmak istiyorsa ya da gebelik oluşursa tedaviye son verilmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

##### **Gebelik dönemi**

DUERİD'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

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

Yapılan hayvan çalışmalarında pioglitazonun fetal büyümeyi engellediği belirgindir. Bu, pioglitazonun gebelikteki maternal hiperinsülinemi ve artmış insülin direncini azaltmasına ve böylece fetal büyüme için gerekli metabolik substratları azaltıcı etkisine bağlanmıştır. Bu tür bir mekanizmanın insanlardaki önemi iyi bilinmemektedir.

DUERİD gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

##### **Laktasyon dönemi**

DUERİD'in emziren annelerde kullanımına ilişkin çalışma bulunmamaktadır. Pioglitazon laktasyon dönemindeki sıçanların sütünde tespit edilmiştir. Sıçanlarda, glimepirid anne hayvanın sütünde ve yavrunun serumunda saptanmıştır. Pioglitazon veya glimepiridin insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bununla birlikte diğer sülfonilüreler insan sütüne atılmaktadır. Süt emen bebeklerde hipoglisemi oluşabileceğinden emziren annelere DUERİD verilmemelidir. DUERİD tedavisi sonlandırılırsa ve diyetle yeterli glisemik kontrol sağlanamazsa insülin tedavisi düşünülmelidir.

## **Üreme yeteneği/Fertilite**

DUERİD'in içeriğindeki etkin maddelerden glimepiridin sıçanlarda uygulanması neticesinde fertilite (üreme yeteneği), gebeliğin seyri veya doğum üstünde herhangi bir etki açığa çıkmamıştır.

DUERİD'in insanlar üzerindeki üreme yeteneğine ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

## **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Hipo- veya hiperglisemiye bağlı olarak konsantrasyon ve reaksiyon yetenekleri bozulabilir. Bu da, bu yeteneklerin özellikle gerekli olduğu durumlarda risk teşkil eder. Hastaya direksiyon başında hipoglisemiden kaçınmak için önlemler alması konusunda tavsiyelerde bulunulmalıdır. Görme ile ilgili rahatsızlığı olanlar araç ve makine kullanırken dikkatli olmalıdırlar.

## **4.8. İstenmeyen etkiler**

Klinik çalışmalardan elde edilen deneyimler:

Advers ilaç reaksiyonları aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Pioglitazon

### **Göz hastalıkları**

Yaygın: Görme bozukluğu

Bilinmiyor: Maküler ödem

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu

Yaygın olmayan: Sinüzit

### **Ölçülen parametrelere etkisi**

Yaygın: Kilo artışı

Bilinmiyor: Alanin aminotransferaz artışı

### **Sinir sistemi bozuklukları**

Yaygın: Hipoestezi

Yaygın olmayan: Uykusuzluk

## **Benign, malign veya türü belirtilmemiş neoplazmlar (kistler ve polipler dahil)**

Yaygın olmayan: Mesane kanseri

## **Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları**

Yaygın: Kemik kırığı

Pazarlama Sonrası Veriler:

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

Aktif karşılaştırmalı kontrollü çalışmalarda monoterapi şeklinde verilen pioglitazon ile ortalama kilo artışı bir yılda 2-3 kg olmuştur. Bu, sülfonilüre ile aktif karşılaştırmalı grupta görülene benzerdir.

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

Pioglitazon ile yapılan klinik çalışmalarda ALT'de normal üst sınırın üç katından daha fazla yükselmelerin insidansı plaseboya eşit, ancak metformin ya da sülfonilüre karşılaştırma gruplarında görülenlerden daha düşük olmuştur. Ortalama karaciğer enzimleri düzeyleri pioglitazon tedavisi ile düşmüştür. Pazarlama sonrası deneyimler sırasında karaciğer enzimlerinde seyrek olarak yükselme ve karaciğer fonksiyon bozukluğu vakaları gözlenmiştir. Her ne kadar çok az vakada fatal sonuç bildirilmişse de, nedensel ilişki ortaya konmamıştır.

Daha önceden majör makrovasküler hastalığı olan hastalarla yapılan bir sonuç çalışmasında, ciddi kalp yetmezliği insidansı, insülin tedavisine eklendiğinde pioglitazon ile plaseboya göre % 1.6 daha yüksek bulunmuştur. Ancak, bu durum bu çalışmada bir mortalite artışına yol açmamıştır.

3.5 yıllık bir sürede 8100 pioglitazonla ve 7400 karşılaştırılan ilaç ile tedavi edilen grupların kullanıldığı randomize, karşılaştırmalı, çift kör klinik çalışmalardan elde edilen kemik kırığı advers olay raporları analiz edilmiştir. Pioglitazon kullanan kadınlarda (%2.6), karşılaştırılan ilaç kullananlara (%1.7) göre kırıklarda yüksek bir oran gözlenmiştir. Pioglitazon ile tedavi edilen erkekler (%1.3) karşılaştırılan ilaç ile tedavi edilenlerle (%1.5) kıyaslandığında kırıklarda bir artış gözlenmemiştir.

Glimepirid ve diğer sülfonilüreler

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Seyrek: Trombositopeni, lökopeni, granülositopeni, agranülositoz, eritrositopeni, hemolitik anemi, pansitopeni gelişebilir. Bunlar genelde ilacın kesilmesiyle kaybolur.

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Lökositoklastik vaskülit ve dispne, kan basıncında düşme ve bazen şok ile birlikte ciddi reaksiyonlara dönüşebilecek hafif hipersensitivite reaksiyonları

Bilinmiyor: Sülfonilüreler, sülfonamidler veya ilişkili maddelerle çapraz alerji gelişmesi muhtemeldir.

#### **Metabolizma ve beslenme bozuklukları**

Seyrek: Hipoglisemi. Hipoglisemik reaksiyonlar çoğunlukla hemen gelişir, şiddetli ve her zaman düzeltilmesi kolay olmayabilir. Bu reaksiyonların oluşması, diğer hipoglisemik tedavilerde olduğu gibi, diyet alışkanlıkları ve dozaj gibi bireysel faktörlere bağlıdır.

#### **Göz bozuklukları**

Bilinmiyor: Görme bozukluğu (özellikle tedavinin başlangıcında, kan şekeri düzeylerindeki değişikliğe bağlı olarak geçici görme bozukluğu gelişebilir)

#### **Gastrointestinal bozukluklar**

Çok seyrek: Bulantı, kusma, diyare, abdominal gerginlik, abdominal rahatsızlık ve karın ağrısı (nadiren tedavinin sonlandırılmasına neden olmuştur)

#### **Hepato-biliyer bozukluklar**

Çok seyrek: Karaciğer fonksiyon bozukluğu (kolestaz ve sarılıkla birlikte), hepatit, karaciğer yetmezliği

Bilinmiyor: Karaciğer enzimlerinde yükselme

#### **Deri ve deri altı doku bozuklukları**

Bilinmiyor: Deride kaşıntı, döküntü, ürtiker ve fotosensitivite şeklinde aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşabilir.

#### **Ölçülen parametrelere etkisi**

Çok seyrek: Kan sodyum seviyesinde azalma

Pioglitazon ve sülfonilüre kombinasyon tedavisi

#### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu

Yaygın olmayan: Sinüzit

**Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Vertigo

**Göz hastalıkları**

Yaygın olmayan: Görme bozukluğu

Bilinmiyor: Maküler ödem

**Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Şişkinlik

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın olmayan: Yorgunluk

**Ölçülen parametrelere etkisi**

Yaygın: Kilo artışı

Yaygın olmayan: Laktik dehidrogenaz düzeyinde artış

Bilinmiyor: Alanin aminotransferaz artışı

**Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın olmayan: İştah artışı, hipoglisemi

**Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Hipoestezi, sersemlik

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, uykusuzluk

**Böbrek hastalıkları ve üriner hastalıklar**

Yaygın olmayan: Glukozüri, proteinüri

**Deri ve deri altı dokusunun hastalıkları**

Yaygın olmayan: Terleme

**Benign, malign veya türü belirtilmemiş neoplazmlar (kistler ve polipler dahil)**

Yaygın olmayan: Mesane kanseri

**Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları**

Yaygın: Kemik kırığı

Pioglitazon, metformin ve sülfonilüre kombinasyon tedavisi

**Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu

Yaygın olmayan: Sinüzit

**Ölçülen parametrelere etkisi**

Yaygın: Kilo artışı, kandaki kreatin fosfokinaz düzeyinde artış

Bilinmiyor: Alanin aminotransferaz artışı

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Çok yaygın: Hipoglisemi

### **Göz hastalıkları**

Bilinmiyor: Maküler ödem

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Hipoestezi

Yaygın olmayan: Uykusuzluk

### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın: Atralji, kemik kırığı

### **Benign, malign veya türü belirtilmemiş neoplazmlar (kistler ve polipler dahil)**

Yaygın olmayan: Mesane kanseri

### **Klinik çalışmalar**

16 haftalık kontrollü klinik çalışmalarda plasebo ile birlikte sülfonilüre ve sülfonilüre ile birlikte pioglitazon verildiğinde hastaların en az %5'inde şu yan etkiler görülmüştür: üst solunum yolu enfeksiyonları (%15,5 ve %16,6), kazara yaralanma (%8,6 ve %3,5) ve ödem/periferal ödem (%2,1 ve %7,2).

Bir sülfonilüre ile birlikte 30 mg veya 45 mg pioglitazon verilmesinin karşılaştırıldığı 24 haftalık çalışmada hastaların en az %5'inde bildirilen advers etkiler aşağıdaki tabloda verilmektedir. İki tedavi grubunda çalışmanın bırakılmasına yol açan advers olay oranı sırasıyla %6,0 ve %9,7 olarak bulunmuştur.

**Tablo 1. 24 haftalık çalışma süresince hastaların  $\geq$ %5'inde görülen advers olaylar**

Advers olay	Pioglitazon 30mg + sülfonilüre N=351 n(%)	Pioglitazon 45mg + sülfonilüre N=351 n(%)
Hipoglisemi	47 (13,4)	55 (15,7)
Üst solunum yolu enfeksiyonu	43 (12,3)	52 (14,8)
Kilo alımı	32 (9,1)	47 (13,4)
Ödem (alt ekstremite)	20 (5,7)	43 (12,3)
Baş ağrısı	25 (7,1)	14 (4,0)
İdrar yolu enfeksiyonu	20 (5,7)	24 (6,8)
Diyare	21 (6,0)	15 (4,3)
Bulantı	18 (5,1)	14 (4,0)
Uzuvlarda ağrı	19 (5,4)	14 (4,0)

#### 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

##### Pioglitazon

Kontrollü klinik çalışmalar sırasında pioglitazon ile bir doz aşımı vakası bildirilmiştir. Bir erkek hasta dört gün boyunca 120 mg/gün ve ardından yedi gün boyunca 180 mg/gün pioglitazon almıştır. Hasta bu dönem içerisinde herhangi bir klinik semptom ortaya çıkmadığını belirtmiştir.

Hipoglisemi, sülfonilüreler ya da insülin ile kombine olarak kullanıldığında ortaya çıkabilir.

Doz aşımında hastanın klinik semptomlarına göre uygun destekleyici tedavi başlanmalıdır.

##### Glimepirid

Glimepiridin akut doz aşımının yanı sıra çok yüksek dozda glimepirid ile uzun süreli tedavi yapılması, ciddi ve hayatı tehdit eden hipoglisemiye neden olabilir.

Glimepirid ile bir doz aşımı olduğu anlaşıldığında gecikmeden bir doktora haber verilmesi gerekir. Doz aşımı durumunun tedavi sorumluluğu bir doktor tarafından üstlenilmediyse, hastanın derhal-tercihen glukoz formunda- şeker alması gerekir.

Hastadaki tehlikenin geçtiğinden doktor emin olana kadar, dikkatli takip esastır. Başlangıçtaki düzelmeyi takiben, hipogliseminin yeniden oluşabileceği hatırdan çıkarılmamalıdır.

Yalnızca koruyucu bir tedbir olarak bile olsa, bazen hastaneye başvurulması gerekebilir. Bilinç kaybı veya diğer ciddi nörolojik bozuklukların belirtileriyle seyreden önemli doz aşımı veya ciddi reaksiyonlar tıbbi acil durum olarak kabul edilir ve derhal tedaviyi ve hastaneye başvurulmasını gerektirir.

Örneğin, eğer hastanın bilinci kapalıysa intravenöz yolla konsantre glukoz çözeltisinin uygulanması gerekir (erişkinler için örneğin, % 20'lik çözeltiden 40 ml. uygulanarak başlanabilir). Alternatif olarak erişkinlerde, subkütan, i.v. veya i.m. yolla 0.5-1 mg dozda glukagon uygulanması da düşünülebilir.

Özellikle glimepiridin bebekler ve küçük çocuklarda kazara alınmasına bağlı hipoglisemi tedavi edilirken, tehlikeli hiperglisemi meydana getirme olasılığından kaçınmak için, verilen glukoz dozu dikkatli olarak kontrol edilmelidir. Kan şekeri yakından izlenmelidir.

Eğer hayatı tehdit edecek kadar büyük miktarda glimepirid yutulmuşsa, bu hastada detoksifikasyon gerekir (örn. gastrik lavaj ve tıbbi aktif kömür).

Akut glukoz replasmanı tamamlandıktan sonra, hipogliseminin tekrar oluşmamasını sağlamak için genellikle, daha düşük konsantrasyonda intravenöz glukoz infüzyonu vermek gerekir. Hastanın kan glukoz düzeyi en az 24 saat süreyle dikkatle takip edilmelidir. Seyri uzayan ciddi vakalarda hipoglisemi durumu ya da tekrar hipoglisemi oluşma tehlikesi birkaç gün süreyle devam edebilir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Oral Kan Şekeri Düşürücü İlaç Kombinasyonları

ATC Kodu: A10BD06

Etki mekanizması

DUERİD, tip 2 diyabetli hastalarda glisemik kontrolü iyileştirmek için farklı etki mekanizmalarına sahip iki antihiperglisemik ilaç içermektedir. Bunlardan biri tiazolidindion sınıfının bir üyesi olan pioglitazon hidroklorür, diğeri ise sülfonilüre sınıfından glimepiriddir. Tiazolidindionlar başlıca periferik glukoz kullanımını artırarak etki gösteren insüline duyarlılığı arttıran ilaçlardır. Sülfonilüreler ise başlıca pankreasın beta hücrelerinden insülin salınımını uyararak etki gösteren insülin salgılatıcı ilaçlardır.

Pioglitazon

Pioglitazonun etkileri insülin direncinde azalmayla ilişkili olabilir. Pioglitazon hayvanlarda karaciğer, yağ ve iskelet kası hücrelerinde artmış insülin duyarlılığına yol açan spesifik nükleer reseptörlerin (peroksizom proliferatör aktive eden reseptör gama) aktivasyonu yoluyla etki ediyor gibi görünmektedir. İnsülin direnci durumunda pioglitazon tedavisinin hepatik glukoz çıkışı azalttığı ve periferik glukoz kullanımını artırdığı gösterilmiştir.

Glimepirid

Hem sağlıklı gönüllülerde, hem Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda fonksiyon gören pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını uyararak kan glukoz konsantrasyonlarını düşürür. Bu etki temel olarak pankreastaki beta hücrelerinin fizyolojik glukoz uyarısına yanıt verme özelliğinin artmasına bağlıdır. Hayvanlara ve sağlıklı gönüllülere düşük dozda glimepirid dozu uygulanmasıyla glibenklamide oranla daha düşük miktarda insülin salgılanmasına neden olmakla beraber, kan glukozunda ona eşdeğer düşme elde edilir. Bu olgu glimepiridin pankreas dışı (insülin duyarlılığı artırıcı ve insülini taklit edici) etkilerinin bulunduğu işaret eder.

Bundan başka, diğer sülfonilürelelere kıyasla, glimepiridin kardiyovasküler sistem üstündeki etkileri daha azdır. Trombosit agregasyonunu azaltır (hayvanlarda ve in vitro elde edilen veriler), aterosklerotik plak oluşumunda önemli derece azalma olmasına yol açar (hayvanlardan elde edilen veriler).

İnsülin salgılanması: Sülfonilüreler gibi glimepirid de beta hücre zarında bulunan ATP'ye duyarlı potasyum kanallarıyla etkileşerek insülin salgılanmasını düzenler. Diğer sülfonilürelerden farklı olarak, glimepirid spesifik olarak beta hücre zarında bulunan 65 kDa'luk bir proteine bağlanır. Glimepirid ile bağlandığı protein arasındaki bu etkileşim, ATP'ye duyarlı potasyum kanallarının açık veya kapalı olması ihtimalini belirler.

Glimepirid potasyum kanallarını kapatır. Bu, beta hücrelerinin depolarizasyonuna neden olur ve voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının açılması ve hücrenin içine doğru kalsiyum akışı olmasıyla neticelenir. Sonuçta hücre içi kalsiyum konsantrasyonundaki yükselme ekzositoz yoluyla insülinin salgılanmasını aktive eder.

Glimepirid, glibenklamide göre, bağlandığı proteinle çok daha hızla etkileşir ve ayrılır. Bağlandığı protein ile glimepiridin bu yüksek etkileşim özelliğinin, sahip olduğu belirgin glukoz duyarlılaştırıcı etkisinden ve beta hücrelerini duyarsızlaşmadan ve erken tükenmeden koruyucu etkisinden sorumlu olduğu kabul edilmektedir.

İnsülin duyarlılığını arttırıcı etkisi: Glimepirid, insülinin periferde glukozun alınması (uptake) şeklindeki normal etkisini arttırır (insan ve hayvanlardan elde edilen veriler).

İnsülini taklit edici etkileri: Glimepirid, insülinin periferde glukozun alınması ve karaciğerden glukoz salınması şeklindeki etkilerini taklit eder.

Periferde glukozun alınması, kas ve yağ hücrelerinin içine taşınması yoluyla gerçekleşir. Glimepirid kas ve yağ hücrelerinin plazma zarlarında bulunan glukoz taşıyıcı moleküllerin sayısını doğrudan arttırır. Glukozun hücre içine doğru akışının bu şekilde artması, glikozilfosfatidilinozitol'a özgü fosfolipaz C'nin aktivasyonuna neden olur. Sonuç olarak, cAMP düzeyleri azalır ve bu da protein kinaz A'nın aktivitesinin azalmasına yol açar. Bunun neticesinde glukoz metabolizmasında uyarılma meydana gelir.

Glimepirid glukoneogenezi inhibe eden fruktoz-2,6-bifosfatın konsantrasyonunu arttırarak, karaciğerden glukoz salgılanmasını baskılar.

Trombosit agregasyonu ve aterosklerotik plak oluşumu üstündeki etkileri: Glimepirid in vitro ve in vivo koşullarda trombosit agregasyonunu azaltır. Bu etki muhtemelen siklooksijenazın selektif inhibisyonunun bir sonucudur. Siklooksijenaz, önemli bir endojen trombosit agregasyon faktörü olan tromboksan A'nın oluşumundan sorumludur.

Glimepirid hayvanlarda aterosklerotik plak oluşumunu önemli ölçüde azaltır. Bunun altında yatan mekanizma hala açıklanmayı beklemektedir.

Kardiyovasküler etkiler: Sülfonilüreler ayrıca ATP'ye duyarlı potasyum kanalları aracılığıyla (yukarıya bakınız) kardiyovasküler sistemi etkiler. Geleneksel sülfonilürelerle kıyaslandığında, glimepirid kardiyovasküler sistem üstünde önemli ölçüde daha az etkiye sahiptir (hayvanlardan elde edilen veriler). Bu etki ATP'ye duyarlı potasyum kanalının bağlayıcı proteiniyle özel biçimde etkileşimi ile açıklanabilir.

#### Klinik çalışmalar

##### Pioglitazon

Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda açlık ve tokluk glisemik kontrolü ilaçla düzelmiştir. Düzelmiş glisemik kontrol hem açlık hem de tokluk plazma insülin konsantrasyonlarında bir azalma ile ilişkilidir. Pioglitazon ile gliklazid monoterapisinin karşılaştırıldığı bir klinik çalışma, tedavi başarısızlığına (tedavinin ilk altı ayından sonra HbA1c'nin  $\geq$  %8.0 olarak görülmesi şeklinde tanımlanmıştır) dek geçen sürenin değerlendirilmesi amacıyla iki yıla uzatılmıştır. Kaplan-Meier analizinde, gliklazid ile tedavi edilen hastalarda tedavi başarısızlığına dek geçen süre pioglitazon ile tedavi edilenlere göre daha kısa bulunmuştur. İkinci yılda glisemik kontrol (HbA1c  $<$  %8 olarak tanımlanmıştır) pioglitazon ile tedavi edilen hastaların %69'unda ve gliklazid ile tedavi edilenlerin %50'sinde devam etmiştir.

HOMA analizi pioglitazonun beta hücre fonksiyonunu düzeltmesinin yanı sıra, insülin duyarlılığını artırdığını göstermektedir. İki yıllık klinik çalışmalar bu etkinin sürdüğünü göstermiştir.

Bir yıllık klinik çalışmalarda pioglitazon, sürekli olarak, albümin/kreatinin oranında başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma sağlamıştır.

Pioglitazonun etkisi (45 mg monoterapiye karşı plasebo) tip 2 diyabetlilerde 18 haftalık küçük bir çalışmada incelenmiştir. Pioglitazon anlamlı kilo artışı ile ilişkili bulunmuştur. Visceral yağ anlamlı şekilde azalmışken, ekstra-abdominal yağ kütlesinde artış olmuştur.

Pioglitazon kullanımı sırasında vücut yağ dağılımındaki benzer değişikliklere insülin duyarlılığında artış eşlik etmiştir. Çoğu klinik çalışmada plaseboya göre total plazma trigliseridleri ve serbest yağ asidlerinde azalma ve HDL-kolesterol düzeylerinde artış gözlenmiş olup, LDL-kolesterol düzeylerinde küçük ancak klinik olarak anlamlı olmayan artışlar saptanmıştır.

İki yıla kadar süren klinik çalışmalarda pioglitazon, plaseboya, metformine ya da gliklazide göre total plazma trigliseridlerini ve serbest yağ asidlerini azaltmış ve HDL kolesterol düzeylerini artırmıştır. LDL kolesterol düzeylerinde pioglitazon plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı artışlara neden olmamış, buna karşın metformin ve gliklazid ile azalmalar gözlenmiştir. 20 haftalık bir çalışmada pioglitazon, açlık trigliseridlerini azaltmasının yanı sıra, hem emilmiş hem de hepatik olarak sentezlenen trigliseridler üzerinde etki ederek postprandiyal hipertrigliseridemi de azaltmıştır.

Bir kardiyovasküler sonuç çalışması olan PROactive'de tip 2 diabetes mellitus ve önceden mevcut majör kardiyovasküler hastalığı bulunan 5238 hasta, 3.5 yıla kadar uzanan bir süreyle mevcut antidiyabetik ve kardiyovasküler tedaviye ek olarak pioglitazon ya da plasebo almak üzere randomize edildi. Çalışma popülasyonunun ortalama yaşı 62 ve ortalama diyabet süresi 9.5 yıldır. Çalışmaya alınmaya uygun olabilmek için hastalarda miyokard infarktüsü, inme, perkütan kardiyak girişim ya da koroner arter bypass grefti, akut koroner sendrom, koroner arter hastalığı ya da periferik arteriyel obstrüktif hastalıklardan biri ya da daha fazlasının bulunması gerekiyordu. Hastaların yaklaşık yarısı daha önce miyokard infarktüsü geçirmişti ve yaklaşık % 20'si bir inme yaşamıştı. Hastaların hemen hemen tümü (% 95) kardiyovasküler ilaçlar (beta blokörler, ACE inhibitörleri, anjiyotensin II antagonistleri, kalsiyum kanal blokörleri, nitratlar, diüretikler, aspirin, statinler, fibratlar) alıyordu.

Çalışma, tüm nedenlere bağlı mortalite, fatal olmayan miyokard infarktüsü, inme, akut koroner sendrom, majör bacak ampütasyonu, koroner revaskülarizasyon ve bacak revaskülarizasyonu bileşiminden oluşan primer son noktası açısından başarısız olsa da, sonuçlar pioglitazon kullanımıyla ilgili olarak uzun vadeli kardiyovasküler kaygılar olmadığını düşündürmektedir. Bununla birlikte, ödem, kilo alımı ve kalp yetmezliği insidansları artmıştır. Kalp yetmezliğine bağlı mortalite artışı gözlenmemiştir.

#### Glimepirid

Tip 2 diyabetli (yaşı 8 ile 17 arasında değişen) 285 çocuğun randomize edildiği, 24 hafta süreli, aktif kontrollü bir klinik çalışma yürütülmüştür (glimepirid günlük 8 mg'a kadar

dozda, metformin ise günlük 2000 mg'a kadar dozda kullanılmıştır). Hem glimepirid, hem de metformin ile başlangıç HbA1c değerine kıyasla anlamlı bir düşüş elde edilmiştir.

Tedavi grupları arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Glimepiridin en az metformin kadar etkili olduğu gösterilmiştir.

Tip 2 diabetes mellituslu erişkinlere kıyasla, glimepirid tedavisini takiben çocuklarda yeni herhangi bir güvenlilik sorunu bildirilmemiştir. Pediyatrik hastalarda uzun süreli etkililik ve güvenlilik ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Sağlıklı gönüllülerde tek doz 0,5-0,6 mg oral glimepirid uygulaması bile glukoz seviyelerinde hafif bir düşüşe neden olmuştur. Maksimum etkiye (minimum kan glukoz seviyeleri) yaklaşık 2-3 saatte ulaşılmıştır. Tip 2 diyabetli hastalarda 14 gün boyunca oral yoldan glimepirid (günde bir kere 1, 2, 4 ve 8 mg) verildiğinde, plaseboya kıyasla hem aç karnına hem de yemeklerden 2 saat sonrasında ölçülen glukoz seviyelerinin anlamlı derecede daha düşük olduğu belirlenmiştir. Glukoz düşürücü etki, aktif tedavi gören tüm gruplarda 24 saat boyunca korunmuştur.

Daha geniş ölçekli doz ayarlama çalışmalarında kan glukoz ve A1c'de 1-4 mg/gün glimepiride doza bağımlı cevap geliştiği görülmüştür. Özellikle AKG'si yüksek olanlar olmak üzere bazı hastalarda 8 mg'a kadar olan glimepirid dozları yarar sağlayabilir. Glimepiridin günde bir veya iki defa verilmesiyle cevapta bir farklılık görülmemiştir.

14 haftalık iki plasebo kontrollü çalışmaya 720 kişi katılmıştır. Günde bir kere 8 mg glimepirid ile tedavi edilen hastalarda, plaseboya kıyasla A1c'de mutlak birim olarak %2 azalma saptanmıştır. Diyet ile cevap sağlanamayan tip 2 diyabetli hastalarda yürütülen uzun süreli randomize plasebo kontrollü çalışmada, glimepirid tedavisi tok karnına insülin/C-peptid cevabını iyileştirmiş ve hastaların %75'inde kan glukozu ve A1c'de kontrol sağlanmış ve sürdürülmüştür. Etkinlik yaş, cinsiyet, kilo veya ırktan etkilenmemiştir. Önceden tedavi edilmiş hastalarda yapılan uzun süreli uzatılmış çalışmalarda, glimepirid tedavisinden 2,5 yıl sonrasında AKG veya A1c seviyelerinde anlamlı derecede kötüleşme görülmemiştir.

Tip 2 diyabetli hastalarda glimepirid tedavisi, plazma lipoprotein profillerinde istenmeyen değişikliklere yol açmadan kan glukoz seviyesini kontrol etmede etkindir.

Pioglitazon/glimepirid kombinasyonu ile klinik etkinlik çalışmaları yürütülmemiştir. Bununla birlikte pioglitazon ve glimepiridin ayrı ayrı etkinlikleri ve güvenlilikleri kanıtlanmıştır.

Pioglitazon ile birlikte bir sülfonilüre (glimepirid) verilmesinin etkinliği ve güvenilirliği iki klinik çalışmada incelenmiştir. Bu klinik çalışmalarda sülfonilüre tedavisiyle yeterli glisemik kontrolün sağlanamadığı tip 2 diyabetli hastalarda, pioglitazonun glisemik kontrole ek yarar sağladığı gösterilmiştir.

Tip 2 diyabetli hastalarda pioglitazon + sülfonilüre tedavisinin etkinliği ve güvenilirliği iki randomize kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir. Her iki çalışmada da, hastalara tek başına veya bir başka antihiperглиsemik ilaç ile kombine halde sülfonilüre verilmiştir. Sülfonilüre hariç diğer tüm ilaçların kullanımı çalışma başlangıcından önce durdurulmuştur. Birinci çalışmada 560 hasta 16 hafta boyunca mevcut sülfonilüre tedavilerine ek olarak, günde bir defa 15 mg veya 30 mg pioglitazon ya da plasebo almak üzere randomize edilmiştir. İkinci çalışmada 702 hasta 24 hafta boyunca mevcut sülfonilüre tedavilerine ek olarak, günde bir defa 30 mg veya 45 mg pioglitazon ya da plasebo almak üzere randomize edilmiştir.

Birinci çalışmada 16 hafta boyunca sülfonilüre tedavisine 15 mg veya 30 mg pioglitazon eklenmesi, tek başına sülfonilüre kullanılmasına kıyasla ortalama A1c değerinde sırasıyla %0,88 ve %1,28, ortalama AKG değerinde sırasıyla 39,4 mg/dl ve 57,9 mg/dl'lik azalma sağlamıştır ve bu azalma anlamlı bulunmuştur. İkinci çalışmada, 24 hafta sonunda başlangıca göre 30 mg ve 45 mg pioglitazon ortalama A1c değerinde sırasıyla %1,55 ve %1,67 ve AKG değerinde sırasıyla 51,5 mg/dl ve 56,1 mg/dl azalma görülmüştür. A1c ve AKG değerlerinde meydana gelen bu azalmalara göre, sülfonilüre tedavisine pioglitazon eklenmesi, sülfonilüre dozundan bağımsız olarak glisemik kontrolde önemli düzelme sağlamıştır. Aşağıdaki tabloda bahsedilen bu iki çalışmaya ait sonuçlar yer almaktadır.

**Tablo 2.** 16 ve 24 haftalık pioglitazon hidroklorür + sülfonilüre kombinasyon çalışmalarında glisemik parametreler

Parametre	Plasebo+ sülfonilüre	Pioglitazon 15 mg+ sülfonilüre	Pioglitazon 30 mg+ sülfonilüre
<b>16-haftalık çalışma</b>			
<b>A1c (%)</b>	<b>N=181</b>	<b>N=176</b>	<b>N=182</b>
Ortalama başlangıç değeri	9,86	10,01	9,93
16 hafta sonunda başlangıca göre meydana gelen ortalama değişim	0,06	-0,82*‡	-1,22*‡
Plasebo+sülfonilüre grubu ile değişim farkı		-0,88	-1,28
<b>Yanıt oranı (%) (a)</b>	<b>23,8</b>	<b>56,8</b>	<b>74,2</b>
<b>AKG (mg/dl)</b>	<b>N=182</b>	<b>N=179</b>	<b>N=186</b>
Ortalama başlangıç değeri	236	246,8	238,9
16 hafta sonunda başlangıca göre meydana gelen ortalama değişim	5,6	-33,8*‡	-52,3*‡
Plasebo+sülfonilüre grubu ile değişim farkı		-39,4	-57,9
<b>Yanıt oranı (%) (b)</b>	<b>22,0</b>	<b>55,3</b>	<b>67,7</b>
Parametre	Pioglitazon 30 mg +sülfonilüre	Pioglitazon 45 mg+ sülfonilüre	
<b>24 haftalık çalışma</b>			
<b>A1c (%)</b>	<b>N=340</b>	<b>N=332</b>	
Ortalama başlangıç değeri	9,77	9,85	
24 hafta sonunda başlangıca göre meydana gelen ortalama değişim	-1,55*	-1,67*	
<b>Yanıt oranı (%) (a)</b>	<b>77,4</b>	<b>79,5</b>	
<b>AKG (mg/dl)</b>	<b>N=338</b>	<b>N=329</b>	
Ortalama başlangıç değeri	214,4	217,2	
24 hafta sonunda başlangıca göre meydana gelen ortalama değişim	-51,5*	-56,1*	
<b>Yanıt oranı (%) (b)</b>	<b>63,6</b>	<b>71,1</b>	

\* Başlangıca göre anlamlı değişim  $p \leq 0,050$

‡ Plasebo+sülfonilüre grubuna göre anlamlı fark  $p \leq 0,050$

(a) A1c  $\leq$  %6,1 veya başlangıca göre  $\geq$  %0,6 azalma

(b) AKG'de  $\geq$  30 mg/dl azalma

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

Sağlıklı gönüllülerde aç karnına tek doz 30 mg/2 mg ve 30 mg/4 mg pioglitazon/glimepirid tabletler ve eş zamanlı 30 mg pioglitazon ve 2 veya 4 mg glimepirid uygulamasının biyoeşdeğerliliği incelenmiştir.

Hem pioglitazon hem de glimepiridin EAA ve Cmaks değerlerine dayanarak, pioglitazon/glimepirid 30 mg/2 mg ve 30 mg/4 mg tabletlerin eş zamanlı 30 mg pioglitazon ve 2 veya 4 mg glimepirid uygulaması ile biyoeşdeğer olduğu görülmüştür (Tablo-3).

Tedavi		N	EAA (0- $\infty$ ) (ng •h/ml)	N	Cmaks (ng/ml)	N	Tmaks (sa)	N	T ½ (sa)
Pioglitazon/glimepirid 30mg/2mg tablet	Pioglitazon	58	11414 (2704)	66	910 (336)	66	1,81 (1,11)	65	14,02 (6,23)
	Glimepirid	62	651 (239)	66	156 (52,5)	66	1,39 (0,29)	63	7,05 (4,32)
30mg pioglitazon tablet +2mg glimepirid tablet	Pioglitazon	58	11496 (2926)	66	975 (367)	66	1,48 (1,13)	65	12,71
	Glimepirid	62	635 (240)	66	165 (53,1)	66	1,36 (0,35)	63	5,54
Pioglitazon/glimepirid 30mg/4mg tablet	Pioglitazon	55	11119 (3399)	67	1062 (333)	67	1,53 (0,81)	67	10,88 (4,71)
	Glimepirid	64	1645 (576)	67	319 (95,3)	67	1,45 (0,39)	64	10,52 (3,49)
30mg pioglitazon tablet +4mg glimepirid tablet	Pioglitazon	55	10674 (2895)	67	1026 (346)	67	1,52 (1,95)	67	12,21
	Glimepirid	64	1590 (554)	67	313 (97,8)	67	1,76 (1,13)	64	9,07 (3,47)

Pioglitazon/glimepirid tablet uygulaması sonrasında yiyecekler glimepirid veya pioglitazon sistemik maruziyetini değiştirmemiştir. Yiyecekler glimepirid veya pioglitazonun Cmaks ve Tmaks değerlerinde anlamlı bir değişime neden olmamiştir. Bununla birlikte, glimepiridin Cmaks değeri pioglitazon/glimepirid tablet yemekle birlikte verildiğinde %22 oranında artmıştır.

#### Pioglitazon

Pioglitazon, oral uygulamadan sonra hızla emilir ve değişime uğramamış pioglitazonun doruk plazma konsantrasyonlarına genellikle uygulamadan 2 saat sonra erişilir. 2-60 mg arasındaki dozlarda plazma konsantrasyonlarında orantısal artışlar gözlenmiştir. Kararlı durum düzeyine tedavinin 4-7. gününde ulaşılmaktadır. Tekrarlanan dozlar bileşiğin ya da metabolitlerinin birikimine yol açmamaktadır. Emilim besin alımından etkilenmez. Mutlak biyoyararlanım %80'den fazladır.

#### Glimepirid

Gıda alımının absorpsiyon üzerine anlamlı bir etkisi yoktur. Oral alımdan sonra maksimum serum konsantrasyonlarına yaklaşık olarak 2.5 saatte ulaşılır (4 mg günlük dozun çoklu kullanımını sırasında, 309 ng/ml).

#### Dağılım:

##### Pioglitazon

İnsanlarda sanal dağılım hacmi 0.25 L/kg'dır.

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

##### Glimepirid

Glimepirid, albümin dağılım hacmi ile hemen hemen eşit olan son derece düşük bir dağılım hacmine (yaklaşık 8.8 litre), yüksek proteine bağlanma oranına (> % 99) ve düşük bir klerense sahiptir (yaklaşık 48 ml/dakika). Çoklu doz şartlarında serum konsantrasyonları için ortalama serum yarılanma ömrü yaklaşık 5-8 saattir. Yüksek dozlar kullanıldıktan sonra yarılanma ömründe hafif bir uzama bildirilmiştir.

#### Biyotransformasyon:

##### Pioglitazon

Pioglitazon alifatik metilen gruplarının hidroksilasyonu ile yaygın olarak karaciğerde metabolize edilmektedir. Bu esas olarak sitokrom P4502C8 yoluyla olsa da, daha az düzeyde

birçok başka izoform görev yapmaktadır. Tanımlanmış altı metabolitin üçü aktiftir (M-II, M-III ve M-IV). Aktivite, konsantrasyonlar ve proteine bağlanma dikkate alındığında, pioglitazon ve metabolit M-III etkinliğe eşit katkıda bulunmaktadır. Buna dayanarak, M-IV'ün etkinliğe katkısı pioglitazonun yaklaşık üç katı iken, M-II'nin göreceli etkinliği çok azdır.

*In vitro* çalışmalarda pioglitazonun herhangi bir sitokrom P450 alt tipini inhibe ettiğine ilişkin herhangi bir bulgu gösterilmemiştir. İnsanlarda başlıca indüklenebilen P450 izoenzimleri olan P4501A, P4502C8/9 ve P4503A4'ün indüksiyonu saptanmamıştır.

Etkileşim çalışmaları pioglitazonun digoksin, varfarin, fenprokumon ve metforminin farmakokinetik ya da farmakodinamik özellikleri üzerinde herhangi bir önemli etkisi olmadığını göstermiştir. Pioglitazonun gemfibrozille (sitokrom P4502C8 inhibitörü) ya da rifampisinle sitokrom P4502C8 indükleyicisi) eş zamanlı kullanımının, pioglitazon plazma konsantrasyonunu sırasıyla artırdığı ya da azalttığı bildirilmiştir. (bkz. bölüm 4.5).

#### Glimepirid

Glimepirid, vücutta tamamen metabolize olur. İki majör metaboliti sikloheksil hidroksi metil (M1) ve karboksil'dir (M2). Sitokrom P450 2C9, glimepiridin M1'e biyotransformasyonunda yer alır. Anlamlı bir birikim görülmez.

#### Eliminasyon:

##### Pioglitazon

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

##### Glimepirid

Radyoaktif maddeyle işaretlenmiş glimepiridin tek bir dozunun alımını takiben idrarda % 58 ve feçeste % 35 radyoaktivite saptanmıştır. İdrarda değişmemiş madde bulunmamıştır. Muhtemelen karaciğer metabolizması (majör enzim CYP2C9) neticesinde ortaya çıkan iki metaboliti, hidroksi türevi ve karboksi türevi şeklinde hem idrarda, hem feçeste tespit edilmiştir. Glimepiridin oral uygulanmasından sonra bu metabolitlerin terminal yarılanma ömürleri sırasıyla 3-6 saat ve 5-6 saat'tir.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Pioglitazon

Bilgi bulunmamaktadır.

Glimepirid

Doz ile hem  $C_{maks}$ , hem EAA (zaman/konsantrasyon eğrisinin altında kalan alan) arasında doğrusal bir ilişki vardır.

**Hastalardaki karakteristik özellikler**

Geriatrik popülasyon:

Pioglitazon

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

Glimepirid

Glimepiridin farmakokinetik özellikleri  $65 \geq$  ve 65 yaş altı tip 2 diyabetli hastalarda 6 mg/gün glimepirid dozunda karşılaştırılmıştır. İki yaş grubu arasında glimepirid farmakokinetik özellikleri açısından anlamlı değişiklik görülmemiştir. Kararlı durumda ortalama EAA değeri yaşlı hastalarda gençlere kıyasla yaklaşık %13 daha düşük, ortalama klerensi (ağırlığa uyarlanmış) genç hastalardan yaklaşık %11 daha yüksek bulunmuştur.

Böbrek yetmezliği:

Pioglitazon

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

Glimepirid

Böbrek bozukluğu bulunan 15 hastada yapılan, açık etiketli bir tek-doz çalışmasında, ortalama kreatinin klerensi ( $CL_{cr}$ ) düzeyleri farklı olan 3 hasta grubuna glimepirid (3 mg) uygulanmıştır. (Grup I,  $CL_{cr} = 77.7$  mL/dak., n = 5), (Grup II,  $CL_{cr} = 27.4$  mL/dak. n = 3) ve (Grup III,  $CL_{cr} = 9.4$  mL/dak., n = 7). 3 grupta da glimepiridin iyi tolere edildiği bulunmuştur. Kreatinin klerensi düşük olan hastalarda glimepirid klerensinde bir artış eğilimi, ortalama serum konsantrasyonlarında ise bir düşüş eğilimi görülmüştür. Bu muhtemelen proteine

bağlanma daha düşük olduğu için, ilacın daha hızlı eliminasyonundan kaynaklanmaktadır. İki metabolitinin böbreklerden eliminasyonu bozulmuştur.

Böbrek bozukluğu olan Tip 2 diyabetli 16 hastada yapılan çoklu-doza titrasyon çalışmasında 3 ay süreyle, 1-8 mg arasında değişen günlük doz kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar, tek doz uygulanmasından sonra gözlenen sonuçlarla uyumludur. Kreatinin klerensi 22 mL/dak.'dan düşük olan bütün hastalarda, yalnızca günlük 1 mg doz ile glukoz düzeylerinde yeterli kontrolü elde etmiştir. Genel olarak, bu gibi hastalarda ilave bir birikme riskinin olmadığı kabul edilmiştir.

Glimepiridin diyaliz yapılmaya uygun olup olmadığı bilinmemektedir.

#### Karaciğer yetmezliği:

##### Pioglitazon

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

##### Glimepirid

Karaciğer yetmezliği olanlarda glimepirid ile yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

#### Pediyatrik popülasyon:

##### Pioglitazon

Pediyatrik hastalarda pioglitazon ile farmakokinetik çalışması yapılmamıştır.

##### Glimepirid

1 mg'lık tek bir glimepirid dozunun, yaşları 10 ile 17 arasında değişen Tip 2 diyabetli, 30 pediyatrik hastadaki farmakokinetik özelliklerini, güvenilirliğini ve tolere edilebilirliğini inceleyen bir çalışmada, ortalama EAA<sub>(0-son)</sub>, C<sub>maks</sub> ve t<sub>1/2</sub> değerlerinin daha önceden erişkinlerde gözlenenle benzer olduğu gösterilmiştir.

#### Cinsiyet:

##### Pioglitazon

Monoterapi ve sülfonilüre, metformin veya insülin ile kombine olarak pioglitazon hem erkek hem de kadınlarda glisemik kontrolü iyileştirmiştir. Ortalama C<sub>maks</sub> ve EAA değerleri kadınlarda %20-%60 oranında artmıştır. Kontrollü klinik çalışmalarda, hemogloblin A1c'de (A1c'de ortalama fark %0,5) başlangıca göre meydana gelen değişiklik, genellikle kadınlarda

erkeklerden daha fazla olmuştur. Tedavinin her hasta için kişiselleştirilmesi gerektiğinden, tek başına cinsiyete göre doz ayarlaması yapılması gerekmemektedir.

#### Glimepirid

Doz vücut ağırlığına göre ayarlandığında, glimepiridin farmakokinetik özellikleri kadın ve erkekler arasında değişiklik göstermemiştir.

#### Irk:

#### Pioglitazon

Etnik gruplara ilişkin farmakokinetik veri mevcut değildir.

#### Glimepirid

Irkın etkilerinin değerlendirildiği farmakokinetik çalışma yapılmamıştır, fakat tip 2 diyabetli hastalarda yürütülen plasebo kontrollü çalışmalarda glimepiridin antihiperglisemik etkisi beyaz (n=536), siyah (n=63) ve Latinlerde (n=63) benzer bulunmuştur.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

DUERİD ile hayvan çalışmaları yapılmamıştır. Aşağıdaki veriler pioglitazon ve glimepirid ile ayrı ayrı yapılan çalışmalardan elde edilmiştir.

#### Pioglitazon

Toksikoloji çalışmalarında, farelerde, sıçanlarda, köpeklerde ve maymunlarda tekrarlanan doz uygulamalarından sonra hemodilüsyon, anemi ve geri dönüşümlü eksantrik kardiyak hipertrofi ile birlikte plazma hacminde artış görülmüştür. Ayrıca, yağ birikimi artışı ve infiltrasyonu gözlenmiştir. Bu bulgular tüm türlerde klinik uygulamanın  $\leq 4$  katı plazma konsantrasyonlarında gözlenmiştir. Pioglitazon ile yapılan hayvan çalışmalarında fetal büyüme geriliği görülmüştür. Bu, pioglitazonun gebelikteki maternal hiperinsülinemi ve artmış insülin direncini azaltmasına ve böylece fetal büyüme için gerekli metabolik substratları azaltıcı etkisine bağlanmıştır.

Kapsamlı *in vivo* ve *in vitro* genotoksisite çalışmaları dizisinde pioglitazonun, genotoksik potansiyele sahip olmadığı görülmüştür. Pioglitazon ile 2 yıla kadar süre ile tedavi edilen sıçanlarda üriner mesane epitelinde hiperplazi (erkek ve dişi) ve tümör (erkek) insidansında artış görülmüştür, bu bulgunun insanlarda görülebilmesi saf dışı edilemez. Hem dişi hem de erkek farelerde tümörjenik yanıt saptanmamıştır. Mesane hiperplazisi, 12 aya kadar tedavi edilen köpeklerde ve maymunlarda görülmemiştir.

Bir hayvan modelinde ailesel adenomatöz polipozis (FAP), diğerk iki tiazolidindion tedavisi ile kolonda tümör artışı saptanmıştır. Bu bulgunun ilaçla ilişkisi bilinmemektedir.

### Glimepirid

#### Kronik toksisite

Sıçanlarda, farelerde ve köpeklerde yapılan subkronik ve kronik toksisite çalışmalarında serum glukozunda bir düşüş ve yanı sıra pankreasın beta hücrelerinde bir degranülasyon olduğu bildirilmiştir. Prensi olarak bu değişikliklerin geri dönüşümlü olduğu gösterilmiştir ve farmakodinamik etkisinin belirtisi olduğu düşünülmüştür. Köpeklerde yapılan bir kronik toksisite çalışmasında, en yüksek dozu (vücut ağırlığının kilogramı başına 320 mg) alan hayvanlardan ikisinde katarakt gelişmiştir. Sığır lensi ile yapılan in vitro çalışmalarda ve sıçanlardaki incelemelerde katarakt geliştirici veya ortak olarak katarakt geliştirici bir potansiyel gösterilmemiştir.

#### Karsinogenesisite

Sıçanlarda yaşam boyu yürütölen çalışmalarda herhangi bir karsinogenik potansiyel ortaya çıkmamıştır. Farelerde, adacık hücrelerinde hiperplazi ve adacık hücre adenomu insidansında artış görölmüştür, ancak bunların beta hücrelerinin kronik stimölasyonu neticesinde geliştiğı düşünülmüştür. Glimepirid herhangi bir mutajenik veya genotoksik etki göstermemiştir.

#### Üreme toksikolojisi

Sıçanlarda uygulanması neticesinde fertilitte (üreme yeteneğı), gebeliğın seyri veya doğum üstünde herhangi bir etki görölmemiştir. Sezeryanla dünyaya gelen fötuslarda hafif büyüme geriliğı mevcuttur. Kendiliğinden doğan, anneleri yüksek dozla tedavi edilmiş yavrularda humerus, femur, omuz ve kalça eklemlerinde anomaliler gözlenmiştir. Gebeliğın geç evresinde ve/veya laktasyon sırasında oral uygulanması, aynı uzuvlardaki deformitelere ve fötal ölüm sayısının artmasına yol açmıştır.

Glimepiridin doğan yavruların yetiştirilmesi, fiziksel gelişimi, işlevsel ve öğrenme davranışları, hafızası veya üreme yeteneğı (fertilitte) üzerinde belirgin bir etkisi bulunmamaktadır.

Glimepirid anne sütüne geçtiğinden doğan yavru tarafından emzirme sırasında emilir. Anne sıçanlara yüksek dozda verildiğinde, meme emen genç sıçanlarda hipoglisemiye neden olur.

Sıçanlarda ve tavşanlarda malformasyonlar (örn. göz malformasyonları, fissürler ve kemik anomalileri) meydana gelmiştir. Sadece tavşanlarda ise düşüklerin ve rahim içinde ölümlerin sayısı artmıştır.

Üreme toksikolojisiyle ilgili bütün bulgular muhtemelen aşırı dozların farmakodinamik etkilerine bağlıdır ve maddeye spesifik değildir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Avicel pH 102

Kroskarmelloz sodyum (Ac-di-sol)

Hidroksi propil selüloz (HPC-LH11)

Meglumin

Polivinilpirolidon K-30

Magnezyum Stearat

Hidroklorik Asit

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'min altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

30 ve 90 tablet PVC/Alüminyum Blister ambalajda, karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

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

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3

Esenler/İSTANBUL

Tel: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 482 24 78

e-mail: bilgi@neutec.com.tr

## **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

240/1

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi:08.02.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**