# KISA ÜRÜN BİLGİSİ

## 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
DROPİA 30 mg tablet

## 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
**Etkin madde:**
Her tablet 30 mg pioglitazona eşdeğer 33.06 mg pioglitazon HCl içerir.

**Yardımcı maddeler:**
Laktoz monohidrat 75.74 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

## 3. FARMASÖTİK FORM
Tablet
Beyaz veya hemen hemen beyaz renkli, tek tarafı 30 baskılı düz yuvarlak tabletler.

## 4. KLİNİK ÖZELLİKLER
### 4.1. Terapötik endikasyonlar
Pioglitazon 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.

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

### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

**Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**
DROPİA tedavisine günde bir kez 15 mg ya da 30 mg olarak başlanabilir. Doz kademeli olarak günde bir kez 45 mg'a kadar artırılabilir.

**Uygulama şekli:**
DROPİA tabletler tek başına ya da yiyeceklerle birlikte günde bir kez oral yolla alınır.
İnsülin ile kombine edileceği durumda, mevcut insülin dozuna pioglitazon tedavisine başlayıncaya kadar devam edilebilir. Eğer hastada hipoglisemi bildirilirse, insülin dozu azaltılmalıdır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

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

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

**Pediyatrik popülasyon:** Onsekiz yaş altındaki hastalarda pioglitazon kullanımına ilişkin veri olmadığından, bu yaş grubunda kullanımı önerilmemektedir.

**Geriyatrik popülasyon:**
**Doktorlar tedaviye, özellikle pioglitazonun insülinle birlikte kullanıldığı hastalarda olmak üzere, mevcut en düşük dozda başlamalı ve doz daha sonra yavaş yavaş artırılmalıdır.(Bkz bölüm 4.4 Sıvı retansiyonu ve kalp yetersizliği).**

**4.3. Kontrendikasyonlar**
Pioglitazon aşağıda belirtilen durumlarda kontrendikedir:

- Pioglitazona ya da tabletin bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Kalp yetmezliği veya kalp yetmezliği öyküsü (NYHA sınıf I-IV) olan hastalarda
- Karaciğer yetmezliği
- Diyabetik ketoasidoz
- Aktif mesane kanseri veya mesane kanseri hikayesi
- Nedeni araştırılmamış makroskopik hematüri

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemler**

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

***Sıvı retansiyonu ve kalp yetmezliği:***

**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.**
**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 > normalin üst sınırının 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 normalin üst sınırının 3 katına kadar yükselirse karaciğer enzim düzeyleri bir an önce yeniden değerlendirilmelidir. Eğer ALT düzeyleri normalin üst sınırının 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 etmeme 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 ekstremite (ayak, ayak bileği, fibula, tibia) ya da distal üst ekstremite (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 bu 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 ödemin 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 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.

*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).

DROPİA tabletleri laktoz monohidrat içerir ve bu nedenle galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu gibi seyrek herediter problemleri olan hastalara verilmemelidir.

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

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).

## 4.6. Gebelik ve laktasyon

**Genel tavsiye**
Gebelik kategorisi: C

**Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**
Bkz: Bölüm 4.4 "Diğerleri" alt başlığı

**Gebelik dönemi**
Pioglitazonun 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 hiperinsülinemiyi ve artmış insülin direncini azaltmasına ve böylece fetal büyüme için gerekli metabolik substratları azaltıcı etkisine bağlanmıştır. Bu tür bir mekanizmanın insanlardaki önemi iyi bilinmemektedir. Pioglitazon gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

**Laktasyon dönemi**
Pioglitazonun insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, pioglitazonun sütle atıldığını göstermektedir. Bu nedenle, pioglitazon emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

**Üreme yeteneği/Fertilite**
DROPİA'nın insanlar üzerindeki üreme yeteneğine ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

### 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Araç ve makine kullanımı becerisi üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir. Ancak görme ile ilgili rahatsızlığı olanlar araç ve makine kullanırken dikkatli olmalıdırlar.

### 4.8. İstenmeyen etkiler
Çift kör çalışmalarda pioglitazon alan hastalarda plasebodan daha fazla (> %0.5) ve izole bir vakadan daha sık bildirilen advers reaksiyonlar MedDRA sistemine ve mutlak sıklığa göre aşağıda listelenmiştir: Sıklıklar şöyle tanımlanmıştır:
Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1,000 ila < 1/100); seyrek (≥1/10,000 ila < 1/1,000); çok seyrek (< 1/10,000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık gruplamasındaki istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur.

| **İstenmeyen etkiler** | **Pioglitazon tedavi rejimine göre advers reaksiyonların sıklığı** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | **Kombinasyon** | | | |
| | **Mono-terapi** | **Metformin ile** | **Sülfonilüre ile** | **metformin ve sülfonilüre ile** | **Insülin ile** |
| **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar** | | | | | |
| Üst solunum yolu enfeksiyonu | yaygın | yaygın | yaygın | yaygın | yaygın |
| Bronşit | | | | | yaygın |
| Sinüzit | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Kan ve lenfatik sistem hastalıkları** | | | | | |
| Anemi | | yaygın | | | |
| **Metabolizma ve beslenme bozuklukları** | | | | | |
| Hipoglisemi | | | Yaygın olmayan | Çok yaygın | yaygın |
| İştah artışı | | | Yaygın olmayan | | |
| **Sinir sistemi bozuklukları** | | | | | |
| Hipoestezi | yaygın | yaygın | yaygın | yaygın | yaygın |
| Başağrısı | | yaygın | Yaygın olmayan | | |
| Sersemlik | | | yaygın | | |
| Uykusuzluk | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan |
| **Göz bozuklukları** | | | | | |
| Görme bozukluğu | yaygın | yaygın | Yaygın olmayan | | |
| Maküler ödem | bilinmiyor | bilinmiyor | bilinmiyor | bilinmiyor | bilinmiyor |
| **Kulak ve iç kulak bozuklukları** | | | | | |
| Vertigo | | | Yaygın olmayan | | |
| **Kardiyak hastalıklar** | | | | | |
| Kalp yetmezliği | | | | | yaygın |
| **Benign, malign veya türü belirtilmemiş neoplazmlar (kist ve polipler dahil)** | | | | | |
| Mesane kanseri | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan |

| İstenmeyen etkiler | Pioglitazon tedavi rejimine göre advers reaksiyonların sıklığı | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Kombinasyon | | | |
| | Mono-terapi | Metformin ile | Sülfonilüre ile | metformin ve sülfonilüre ile | Insülin ile |
| **Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıkları** | | | | | |
| Dispne | | | | | yaygın |
| **Gastrointestinal bozukluklar** | | | | | |
| Şişkinlik | | Yaygın olmayan | yaygın | | |
| **Deri ve derialtı doku bozuklukları** | | | | | |
| Terleme | | | Yaygın olmayan | | |
| **Kas iskelet ve bağ dokusu hastalıkları** | | | | | |
| Kemik kırığı | yaygın | yaygın | yaygın | yaygın | yaygın |
| Artralji | | yaygın | | yaygın | yaygın |
| Sırt ağrısı | | | | | yaygın |
| **Böbrek ve idrar yolu bozuklukları** | | | | | |
| Hematüri | | yaygın | | | |
| Glikozüri | | | Yaygın olmayan | | |
| Proteinüri | | | Yaygın olmayan | | |
| **Üreme sistemi ve meme hastalıkları** | | | | | |
| Erektil disfonksiyon | | Yaygın | | | |

| İstenmeyen etkiler | Pioglitazon tedavi rejimine göre advers reaksiyonların sıklığı | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Kombinasyon | | | |
| | Mono-terapi | Metformin ile | Sülfonilüre ile | metformin ve sülfonilüre ile | Insülin ile |
| **Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar** | | | | | |
| Ödem | | | | | Çok yaygın |
| Yorgunluk | | | Yaygın olmayan | | |
| **Araştırmalar** | | | | | |
| Kilo artışı | yaygın | yaygın | yaygın | yaygın | yaygın |
| Kan keratin fosfokinaz artışı | | | | yaygın | |
| Laktik dehidrogenaz düzeyinde artış | | | Yaygın olmayan | | |
| Alanin aminotransferaz artışı | bilinmiyor | bilinmiyor | bilinmiyor | bilinmiyor | bilinmiyor |

## PAZARLAMA SONRASI VERİLER

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 normalin üst sınırının 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, karşılaştırılmalı, 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.

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
Pioglitazonu önerilen en yüksek doz olan günde 45 mg'ın üstünde alan hastalar olmuştur. Bildirilen en yüksek doz olan dört gün boyunca günde 120 mg ve daha sonra yedi gün boyunca günde 180 mg uygulanmasının herhangi bir semptom ile ilişkisi bulunmamıştır.

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

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Oral hipoglisemik ilaçlar; tiazolidindionlar
ATC kodu: A10 BG 03

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 çıkışını azalttığı ve periferik glukoz kullanımını artırdığı gösterilmiştir.

Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda açlık ve tokluk glisemik kontrolü ilaçla düzelmiştir. Düzelmiş glisemik kontrol hem açlık hem de tokluk plazma insülin konsantrasyonlarında bir azalma ile ilişkilidir. Pioglitazon ile gliklazid monoterapisinin karşılaştırıldığı bir klinik çalışma tedavi başarısızlığına (tedavinin ilk altı ayından sonra $HbA_{1c}$'nin ≥ %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 ($HbA_{1c}$ <%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 düzeltmesi yanısıra insülin duyarlılığını artırdığını göstermektedir. İki yıllık klinik çalışmalar bu etkinin sürdüğünü göstermiştir.

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

Pioglitazonun etkisi (45 mg monoterapiye karşın plasebo) tip 2 diyabetlilerde 18 haftalık küçük bir çalışmada incelenmiştir. Pioglitazon anlamlı kilo artışı ile ilişkili bulunmuştur. Viseral yağ anlamlı şekilde azalmışken ekstra-abdominal yağ kütlesinde artış olmuştur. Pioglitazon kullanımı sırasında vücut yağ dağılımında 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. 20haftalık bir çalışmada pioglitazon, açlık trigliseridlerini azaltması yanısıra, hem emilmiş hem de hepatik olarak sentezlenen trigliseridler üzerinde etki ederek postprandiyal hipertrigliseridemiyi 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 yıldı. 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.

**5.2. Farmakokinetik özellikler**

**Genel Özellikler**

Emilim:

Pioglitazon, oral uygulamadan sonra hızla emilir ve değişime uğramamış pioglitazonun doruk plazma konsantrasyonlarına genellikle uygulamadan 2 saat sonra erişilir. 2-60 mg arasındaki dozlarda plazma konsantrasyonlarında 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.

Dağılım:

İnsanlarda sanal dağılım hacmi 0.25 L/kg'dır.

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

Biyotransformasyon:

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).

Eliminasyon:

İnsana radyoaktif işaretli pioglitazonun oral uygulanmasından sonra, işaretli metabolitler esas olarak feçeste (%55) ve daha az oranda idrarda (%45) saptanmıştır. Hayvanlarda yalnızca idrarda ya da feçeste çok az miktarda değişmemiş pioglitazon

saptanabilir. İnsanda değişmemiş pioglitazonun ortalama plazma eliminasyon yarılanma ömrü 5-6 saattir ve toplam aktif metabolitleri için bu süre 16-23 saattir.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:
Bilgi bulunmamaktadır.

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

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

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

### 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
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 ≤ 4 katı plazma konsantrasyonlarında gözlenmiştir. Pioglitazon ile yapılan hayvan çalışmalarında fetal büyüme geriliği görülmüştür. Bu, pioglitazonun gebelikteki maternal hiperinsülinemiyi 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 tümörijenik yanıt saptanmamıştır. Mesane hiperplazisi, 12 aya kadar tedavi edilen köpeklerde ve maymunlarda görülmemiştir.
Bir hayvan modelinde ailesel adenomatöz polipozis (FAP), diğer iki tiazolidindion tedavisi ile kolonda tümör artışı saptanmıştır. Bu bulgunun ilaçla ilişkisi bilinmemektedir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Laktoz monohidrat
Hidroksipropil selüloz
Karboksimetilselüloz kalsiyum
Magnezyum stearat

**6.2. Geçimsizlikler**
Geçerli değildir.

**6.3. Raf ömrü**
60 ay

**6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**
25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

**6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**
30, 60 ve 90 tablet içeren, Al/Al blister ve karton kutu ambalaj

**6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**
Özel bir gereksinim yoktur.

**7. RUHSAT SAHİBİ**
SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
34394 Şişli-İstanbul

**8. RUHSAT NUMARASI**
2019/749

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**
İlk ruhsat tarihi: 30.12.2019
Ruhsat yenileme tarihi: -

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**
30.12.2019