KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DROPİA-MET 15 mg /1000 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Pioglitazon hidroklorür ……. 16,53 mg (15 mg pioglitazona eşdeğer)

Metformin hidroklorür …… 1000 mg

Yardımcı maddeler:

Kroskarmellos sodyum ..... 54,0 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz renkli, oblong film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

DROPİA-MET, Tip II diabetes mellitus'ta yalnızca diğer oral antidiyabetik ilaçlar ile kontrol altına alınamayan hastalarda tek başına veya diğer oral antidiyabetik ilaçlar ile kombine kullanılır.
DROPİA-MET tedavisine başlanmasından 3-6 ay sonra hastalar, tedaviye alınan yanıtın yeterliliğinin (örn: HbAlc azalmasının) değerlendirilmesi amacıyla gözden geçirilmelidir. Yeterli yanıt alınamayan hastalarda, DROPİA-MET tedavisi kesilmelidir. Doktorlar, uzun süreli tedaviye eşlik edebilecek potansiyel riskler nedeniyle, daha sonraki rutin değerlendirmelerinde DROPİA-MET ile sağlanan faydanın devam ettiğini doğrulamalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen başlangıç dozu günde bir kez bir l5/1000 mg'dır. Terapötik yanıt ve tolerabilite değerlendirildikten sonra gerekirse doz kademeli olarak artırılabilir.
Pioglitazon veya metformin monoterapisi ile yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda önerilen doz günde iki kez bir 15/1000 mg (daha önceden kullanılan metformin dozuna bağlı olarak)'dır.

Günlük maksimum doz 45/2550 mg aşılmamalıdır.

Uygulama şekli:
DROPİA-MET oral yolla alınır.
DROPİA-MET bir bardak suyla birlikte alınmalıdır.
Yemeklerle birlikte veya yemeklerden hemen sonra almak metforminle ilişkili gastrointestinal belirtileri azaltabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
DROPİA-MET, böbrek yetmezliği veya böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin klerensi <60 ml/dak.) olan hastalarda kullanılmamalıdır.

DROPİA-MET, karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır. (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

Pediyatrik popülasyon:
Çocuklarda ve 18 yaşın altindaki adolesanlarda DROPİA-MET'in etkili ve güvenilir olduğu tespit edilmemiştir. Veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:
Doktorlar tedaviye, özellikle pioglitazonun insülinle birlikte kullanıldığı hastalarda olmak üzere, mevcut en düşük dozla başlamalı ve doz daha sonra yavaş yavaş artırılmalıdır.
Metformin böbrekler yoluyla atılmaktadır. İleri yaşlarda böbrek fonksiyonları azalabileceğinden, 65 yaş üstü hastalarda DROPİA-MET kullanımında böbrek fonksiyonları düzenli olarak izlenmelidir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar

DROPİA-MET aşağıdaki hastalarda kontrendikedir:

- Pioglitazon, metformin hidroklorür veya DROPİA-MET'in içeriğindeki bileşenlerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda (bkz. bölüm 6.1).
- Kalp yetmezliği ve kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda (NYHA sınıf I-IV),
- Kalp ve solunum yetmezliği, yakın zamanda geçirilen miyokardiyal enfarktüs ve şok gibi dokularda hipoksiye yol açan akut veya kronik hastalıkları olanlarda
- Karaciğer yetmezliği olan hastalarda
- Akut alkol intoksikasyonu, alkolik olan hastalarda
- Diyabetik ketoasidoz ve diyabetik prekoması olan hastalarda
- Böbrek yetmezliği veya böbrek fonksiyon bozukluğu örneğin, serum kreatinin düzeyi erkeklerde >1,5 mg/dL ve kadınlarda >1,4 mg/dL olan hastalarda,
- Dehidratasyon, şiddetli enfeksiyon, şok, iyotlu kontrast maddelerin intravasküler yolla uygulanması (bkz. bölüm 4.4) ve laktasyon gibi böbrek fonksiyonlarını değiştirme olasılığı olan akut durumlarda
- Aktif mesane kanseri veya mesane kanseri 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 çok sıkı takip altında kullanılabilir.

Pioglitazonun diğer antidiyabetik ilaçlarla birlikte üçlü kombinasyon olarak kullanımına ilişkin klinik deneyim yoktur.

Laktik asidoz
Laktik asidoz, metformin birikimi nedeniyle meydana gelebilen, ender fakat ciddi bir metabolik komplikasyondur. Metformin alan hastalarda bildirilen laktik asidoz vakaları öncelikle ciddi böbrek yetmezliği olan diyabetik hastalarda meydana gelmiştir. Laktik asidoz insidansı iyi kontrol edilemeyen diyabet, ketoz, uzun süreli açlık, aşırı alkol alımı, karaciğer yetmezliği ve hipoksiyle ilişkili olan herhangi bir durum gibi diğer iyi kontrol edilemeyen ilişkili risk faktörleri değerlendirilerek azaltılabilir ve azaltılmalıdır.

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

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

- Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda en az yılda bir kez,
- Serum kreatinin seviyeleri normal seviyenin üst sınırında olanlar ve yaşlı hastalarda yılda en az 2-4 kez,

Yaşlı hastalarda azalmış böbrek fonksiyonları sık ve asemptomatiktir. Antihipertansif, diüretik ve NSAİİ ile tedaviye başlama gibi böbrek fonksiyonlarının bozulabileceği durumlarda özel tedbirler alınmalıdır.

Sıvı retansiyonu ve kalp yetmezliği
Pioglitazon, kalp yetmezliğinin belirti ve bulgularını alevlendiren veya aniden ortaya çıkmasına yol açan sıvı retansiyonuna yol açabilir. En az bir konjestif kalp yetmezliği risk faktörü olan tedavi gören hastalarda (örn. daha önce miyokardiyal enfarktüs veya semptomatik koroner arter hastalığı ya da yaşlılar), hekimler uygun en düşük doz ile tedaviye başlamalı ve dozu azar azar artırmalıdır. Hastalar kalp yetmezliği bulgu ve semptomları, kilo alımı veya ödem açısından izlenmelidir.

Tip 2 diabetes mellituslu ve önceden var olan majör makrovasküler hastalığı bulunan 75 yaş altı hastalarda pioglitazon ile kardiyovasküler sonlanım çalışması gerçekleştirilmiştir. Hastaların mevcut antidiyabetik ve kardiyovasküler tedavilerine 3.5 yıla kadar pioglitazon veya plasebo eklenmiştir. Bu çalışmada kalp yetmezliği bildirimi artmış fakat bu, mortalitede bir artışa neden olmamıştır.

75 yaşın üzerindeki hastalarda sınırlı deneyim bulunduğundan bu hasta grubunda dikkatli olunmalıdır.

İnsülin ile kombinasyon
Pazarlama sonrasında pioglitazon kalp yetmezliği öyküsü olan hastalara uygulandığında ya da insülin ile kombinasyon halinde kullanıldığında kalp yetmezliği vakaları rapor edilmiştir. İnsülin ve pioglitazon sıvı tutulumu ile ilişkilendirildiğinden eşzamanlı şekilde uygulanmaları ödem riskini artırabilir. Kalp ile ilgi rahatsızlık durumlarında tedavi durdurulmalıdır.

Yaşlılar
İnsülinle birlikte kullanım, ciddi kalp yetmezliği riskinin artmış olması nedeniyle yaşlılarda dikkatle değerlendirilmelidir.
İlerleyen yaşla ilişkili riskler (özellikle mesane kanseri, kırıklar ve kalp yetersizliği) ışığında, faydalar ve riskler dengesi yaşlılarda hem tedavi öncesinde hem de tedavi sırasında dikkatle değerlendirilmelidir.

Mesane kanseri
Pioglitazonla yapılan klinik çalışmaların bir meta-analizinde, mesane kanseri, pioglitazon kullanan hastalarda (19 vaka / 12506 hasta, %0,15), kontrol gruplarına kıyasla (7 vaka / 10212 hasta, %0,07) daha sık bildirilmiştir, tehlike oran [HR] : 2,64 (%95 güven aralığı 1,11 - 6,31 , P=0,029). Mesane kanseri tanısı konulduğunda pioglitazonu bir yıldan daha kısa bir süredir kullanmakta olan hastalar analiz-dışı bırakıldığında mesane kanserinin, pioglitazon kullananlarda 7 (%0,06) hastada, kontrol gruplarında 2 (%0,02) hastada görüldüğü belirlenmiştir. Mevcut epidemiyolojik verilerde, 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 arış 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 sıkışmama hissi gibi diğer semptomlar gelişecek olursa, hastalara hemen doktorlarına bilgi vermeleri önerilmelidir.

Karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi
Pazarlama sonrası deneyimler sırasında pioglitazon ile karaciğer enzimlerinde artış ve seyrek olarak hepatoselüler fonksiyon bozukluğu bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Çok nadir vakada ölümle sonuçlandığı bildirilse de, bunun gergek sebebi belirlenememiştir. Bu nedenle, DROPİA-MET tedavisi sırasında düzenli olarak karaciğer enzimlerinin izlenmesi önerilmektedir. Tüm hastalarda DROPİA-MET tedavisinden önce karaciğer enzimleri kontrol edilmelidir.
Başlangıçtaki karaciğer enzim seviyeleri yüksek (ALT normal değerlerin üst limitinden 2.5 kat fazla) olan veya herhangi bir karaciğer hastalığı belirtisi olan hastalarda DROPİA-MET tedavisine başlanmamalıdır.

DROPİA-MET ile tedavi başlandıktan sonra karaciğer enzimlerinin düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir. Tedavi sırasında ALT seviyeleri normal üst limitin 3 katının üzerine çıkarsa karaciğer enzim seviyeleri olabildiğince çabuk tekrar değerlendirilmelidir. Eğer ALT seviyeleri normal üst limitin 3 katının üzerinde kalmaya devam ederse tedavi durdurulmalıdır. Eğer hastaların herhangi birinde açıklanamayan bulantı, kusma, karın ağrısı, bitkinlik, anoreksi ve/veya koyu renkli idrarın da dahil olduğu hepatik fonksiyon yetmezliğini işaret eden belirtiler gelişirse, karaciğer enzimleri kontrol edilmelidir. Hastada DROPİA-MET tedavisine devam edilip edilmeyeceği ile ilgili karar, laboratuar incelemeleri sonucu yapılan klinik değerlendirmeye göre verilmelidir. Eğer tedavi sırasında sarılık gözlenirse tedavi durdurulmalıdır.

Kilo artışı
Yapılan klinik çalışmalarda doza bağlı kilo artışı görülmektedir. Bazı vakalarda sıvı retansiyonu ile ilişkili bulunmuştur. Bazı durumlarda kilo artışı, kalp yetmezliği ile ilişkili olabileceğinden kilo artışı yakından izlenmelidir.

Hematoloji
Pioglitazon tedavisi sırasında ortalama hemoglobin (%4 relatif azalma) ve hematokrit (%4.1 relatif azalma) seviyesinde küçük düşüşler gözlenmiştir. Benzer değişiklikler metformin için de geçerlidir; pioglitazon ile karşılaştırmalı kontrollü çalışmalarda düşüşler (%3-4 hemoglobin ve hematokrit için %3.6-4.1) gözlenmiştir.

Hipoglisemi
DROPİA-MET'in sülfonilüre ile kombine edilerek kullanılması doz ilişkili hipoglisemi riski oluşturmaktadır; sülfonilüre dozunda düşüş yapılması gerekebilir.

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

Cerrahi
Metformin, dolayısıyla da DROPİA-MET, genel anestezi uygulanacak elektif cerrahi girişimlerden 48 saat önce kesilmeli ve ameliyattan sonra en az 48 saat geçmeden tekrar başlanmamalıdır.

İyotlu kontrast madde
Radyolojik çalışmalarda, iyotlu kontrast maddelerin intravasküler yoldan uygulanması böbrek yetmezliğine yol açabilir. Bu nedenle, metformin bileşeni nedeniyle, incelemeden önce veya inceleme sırasında DROPİA-MET kesilmeli ve işlemden sonra 48 saat geçmeden ve böbrek fonksiyonları incelenip normale döndüğü doğrulanmadan tekrar başlanmamalıdır (bkz. bölüm 4.5).

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

Diğer
3,5 yıla kadar olan tedavi süresince pioglitazon ile 8100 ve karşılaştırma ilacı ile tedavi edilen 7400 hastanın katıldığı 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, karşılaştırma ilacı ile tedavi edilen kadınların %1.7'sinde kırık gözlenmiştir. Karşılaştırma ilacı ile tedavi edilen erkeklere kıyasla, pioglitazon ile tedavi edilen erkeklerde kırık görülme sıklığında artış görülmemiştir (sırasıyla % 1.5, % 1.3).

Hesaplanan kırık insidansı, pioglitazonla tedavi edilen kadınlarda 1,9 kırık/ 100 hasta yılı, karşılaştırma ilacı ile tedavi edilen kadınlarda ise 1,1 kırık/ 100 hasta yılı olarak hesaplanmıştır. Pioglitazon grubunda elde edilen verilerde kadınlar için gözlenen aşırı kırık riski, 0,8 kırık/l00 hasta kullanım yılı olarak bulunmuştur.

3,5 yıl süren kardiyovasküler risk PROactive çalışmasında; pioglitazonla tedavi edilen kadın hastaların 44/870 (% 5,1; 100 hasta yılı başına 1,0 kırık)'ünde kırık görülürken, karşılaştırma ilacı 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, karşılaştırma ilacı (%2,1) ile kıyaslandığında kırık oranında herhangi bir artış gözlenmemiştir.

Uzun süre pioglitazon ile tedavi edilen kadınlarda kırık riski dikkate alınmalıdır.
Sitokrom P450 2C8 inhibitörler (örn. gemfibrozil) veya indükleyiciler (örn. rifampisin) ile eş zamanlı pioglitazon kullanımında dikkat edilmelidir. Glisemik kontrol yakından takip edilmelidir. Önerilen pozoloji dahilinde pioglitazon dozu ayarlanmalı veya diyabetik tedavide değişiklikler yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

DROPİA-MET ile etkileşim çalışmaları bulunmamaktadır Aşağıdaki ifadeler her aktif madde (pioglitazon ve metformin) için ayrı ayrı var olan verileri yansıtmaktadır.

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

Akut alkol intoksikasyon durumlarında (özellikle açlık, yetersiz beslenme veya hepatik yetmezlik durumlarında), DROPİA-MET'in etkin maddesi olan metformin nedeniyle meydana gelen laktik asidoz oranında yükselme gözlenmiştir. Alkol ve alkol içeren tıbbi ürünlerin kullanımından kaçınılmalıdır.

Renal tübüler sekresyon yoluyla elimine edilen katyonik ilaçlar (örn. simetidin), ortak renal tübüler taşıma sistemleri için rekabet halinde olduklarından, teorik olarak etkileşime girme potansiyeline sahiptirler. Sağlıklı yedi gönüllü üzerinde yapılan çalışmada, günde iki kez uygulanan 400 mg simetidinin metforminin sistemik maruziyetini (EAA) %50 ve C_{maks}'ını %81 oranında artırdığı gözlenmiştir. Bu nedenle, metformin renal tübüler sekresyonla elimine edilen katyonik ilaçlarla birlikte uygulandığında, gliseminin yakından takip edilmesi ve diyabet tedavisinde değişiklik yapılması düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Pioglitazon ile birlikte gemfibrozilin (Sitokrom P450 2C8 inhibitörü) eş zamanlı uygulaması, pioglitazonun EAA'sını 3 kat arttırdığı rapor edilmiştir. Dozla ilişkili advers reaksiyon riskinin artma ihtimali olduğundan, gemfibrozil ile eş zamanlı kullanıldığında pioglitazon dozunun azaltılması gerekli olabilir. Glisemik kontrol yakından takip edilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

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

Glukokortikoidler (sistemik veya lokal yolla verilenler), adrenerjik beta-2 agonistler ve diüretikler intrensek hiperglisemik aktiviteye sahiptir. Hastalar bilgilendirilmeli ve özellikle tedavinin başlangıcında kan glukoz seviyeleri daha sık kontrol edilmelidir. Gerekli olduğu takdirde, diğer ilaç ile tedavi sırasında ve sonlandırılmasından sonra antihiperglisemik ürünün dozu ayarlanmalıdır.

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

Etkileşim çalışmaları, pioglitazonun digoksin, varfarin, fenprokumon ve metforminin farmakokinetik veya farmakodinamiği üzerinde bir etki oluşturmadığını göstermiştir. Pioglitazonun sülfonilüreler ile birlikte kullanımının sülfonülürenin farmakokinetik özelliklerini etkilemediği düşünülmektedir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda, başlıca indüklenebilir sitokrom P450, 1A, 2C8/9 ve 3A4 olduğunu düşündürmektedir.
İn vitro çalışmalarda, sitokrom P450'nin herhangi bir alt tipinde inhibisyon olmadığı gözlenmiştir. Bu enzimlerle metabolize olan oral kontraseptifler, siklosporin, kalsiyum kanal blokörleri ve HMGCoA redüktaz inhibitörleri gibi maddelerle etkileşim beklenmemektedir.

4.6.Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi "C" dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)
Doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlann DROPİA-MET kullanması önerilmemektedir. Hamile kalmak isteyen hastalarda DROPİA-MET tedavisi durdurulmalıdır.

Gebelik dönemi
Pioglitazon ile ilişkili
Hayvan çalışmalarında, pioglitazonun teratojenik etki göstermediği, ancak farmakolojik etkisiyle ilişkili fetotoksisite gösterdiği belirtilmiştir (bkz. bölüm 5.3).
Metformin ile ilişkili
Metformin ile yapılan hayvan çalışmaları, teratojenik etki göstermemiştir. Küçük klinik çalışmalarda, metformin ile ilişkili malformasyon gözlenmemiştir (bkz. bölüm 5.3). DROPİA-MET gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Gebelik gerçekleşirse DROPİA-MET tedavisi durdurulmalıdır.

Laktasyon dönemi
Emziren sıçanların sütünde pioglitazon ve metformin'e rastlanmıştır. Emzirme sırasında bebeğin tıbbi ürüne maruz kalıp kalmayacağı bilinmemektedir. Bu nedenle, DROPİA-MET emziren kadınlarda kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
Yapılan hayvan fertilite çalışmalarında pioglitazonun çiftleşme, döllenme ve fertilite üzerine etkisi olmamıştır.
Erkek ve dişi sıçanlar ile metformin 600 mg/kg/gün (insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 3 katı) dozu ile yapılan çalışmalarda fertilite üzerine bir etki gözlenmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
DROPİA-MET'in araç ve makine kullanımı üzerine etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir. Ancak, görme bozukluğu yaşayan hastalar araç ve makine kullanırken dikkatli olmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler
Güvenlik profilinin özeti
Pioglitazon ve metformin kombinasyonu ve eş zamanlı pioglitazon ve metformin ile klinik çalışmalar yürütülmüştür (bkz. bölüm. 5.1). DROPİA-MET'in pioglitazon ve metforminin birlikte kullanımına biyoeşdeğer olduğu gösterilmiştir (bkz. bölüm 5.2). Tedavinin başlangıcında karın ağrısı, ishal, iştah kaybı, bulantı, kusma oluşabilir. Bu reaksiyonlar çok yaygın olmakla birlikte birçok olguda kendiliğinden düzelir. Laktik asidoz ciddi bir reaksiyondur ve 10.000 hastanın birinden az görülür (bkz. bölüm 4.4) ve diğer kemik kırığı, kilo alımı ve ödem gibi reaksiyonlar 10 hastanın birinden az oluşabilir (bkz. bölüm 4.4).

Pioglitazon ve metforminin eş zamanlı uygulamasına dair klinik çalışmalar yürütülmüştür.
İstenmeyen ilaç reaksiyonları (ADR), sistem-organ sınıfı ve sıklığına göre aşağıda sıralanmıştır. Sıklık kategorileri: Çok yaygın (≥ 1/10), yaygın (≥ 1/100 ile < 1/10), yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ile <1/100), seyrek (≥ 1/10.000 ile < 1/1.000); çok seyrek (< 1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Pioglitazon ve metformin kombinasyonu

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu
Yaygın olmayan: Sinüzit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın: Anemi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Çok seyrek: Vitamin B_{12} emiliminde azalma[1], laktik asidoz

Göz hastalıkları
Yaygın: Görme bozuklukları[2]
Bilinmiyor: Maküler ödem

Gastrointestinal hastalıkları[3]
Çok yaygın: Karın ağrısı, diyare, iştah kaybı, bulantı, kusma
Yaygın olmayan: Flatulans

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Çok seyrek: Eritem, pruritus, ürtiker

Hepato-bilier hastalıklar
Bilinmiyor: Hepatit[4]

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın: Artralji, kemik kırığı[5]

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Başağrısı, hipoastezi, tat alma bozukluğu
Yaygın olmayan: İnsomnia

Böbrek ve idrar hastalıkları
Yaygın: Hematüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Yaygın: Erektil fonksiyon bozukluğu

Benign, malign, veya türü belirtilmemiş neoplasmlar (kistler ve polipler dahil):
Yaygın olmayan: Mesane kanseri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Ödem[6]

Araştırmalar
Yaygın: Kilo artışı[7]
Bilinmiyor: Alanin aminotransferaz artışı[8], karaciğer fonksiyon test anormalliği[4]

Sabit doz kombinasyonundaki her bir etkin maddeye ilişkin ek bilgiler;

Pioglitazon

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu
Yaygın olmayan: Sinüzit

Benign, malign, veya türü belirtilmemiş neoplasmlar (kistler ve polipler dahil):
Yaygın olmayan: Mesane kanseri

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Hipoastezi
Yaygın olmayan: İnsomnia

Göz hastalıkları
Yaygın: Görme bozuklukları[2]
Bilinmiyor: Maküler ödem

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın: Kemik kırığı[5]

Araştırmalar
Yaygın: Kilo artışı[7]
Bilinmiyor: Alanin aminotransferaz artışı[8]

Metformin

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Çok seyrek: Vitamin B_{12} absorbsiyonunda azalma[1], laktik asidoz

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Tat alma bozukluğu

Gastrointestinal hastalıkları[3]
Çok yaygın: abdominal ağrı, diyare, iştah kaybı, bulantı, kusma,

Hepato-bilier hastalıkları
Bilinmiyor: Hepatit[4]

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Çok seyrek: Eritem, pruritus, ürtiker

Araştırmalar
Bilinmiyor: Karaciğer fonksiyon test anormalliği[4]

Numaralandırılan advers reaksiyonların açıklaması
[1] Uzun süreli metformin kullanımı sırasında vitamin B_{12} absorbsiyonunda ve serum seviyelerinde azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Hastalarda megaloplastik anemi gözlendiğinde böyle bir etiyoloji düşüncesi önerilmektedir.

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

[3] Gastrointestinal bozukluklar, tedavinin baglangıcında sık gözlenmektedir ve birçok olguda kendiliğinden geçmektedir.

[4] İzole raporlar: Karaciğer fonksiyon test anormalliği veya hepatit. Metformin tedavisinin kesilmesiyle düzelir.

[5] 3,5 yıllık bir sürede 8100 pioglitazonla ve 7400 karşılaştırılan ilaç ile tedavi edilen grupların kullanıldığı randomize, karşılştırılmalı, 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. Karşılaştırılan ilaç ile tedavi edilen erkeklerle (%1,5) kıyaslandığında pioglitazon ile tedavi edilen erkeklerde (%1,3) kırıklarda bir artış gözlenmemiştir.
3,5 yllık PROactive çalışmasında karşılaştırma ilacı alan kadın hastaların 23/905 (%2,5)'ine kıyasla pioglitazon ile tedavi edilen kadın hastaların 44/870 (%5,1)'inde kemik kırığı gözlenmiştir. Karşılaştırılan ilaç ile tedavi edilen erkeklerle (%2,1) kıyaslandığında pioglitazon ile tedavi edilen erkeklerde (%1,7) kırıklarda bir artış gözlenmemiştir.

[6] Aktif karşılaştırıcı kontrollü çalışmalarda, metformin ve pioglitazon ile tedavi edilen hastaların %6.3'ünde ödem gözlenirken metformin tedavisine sülfonilüre eklenen hastaların %2.2'sinde ödem gözlenmiştir. Ödem genellikle hafif-orta derecede gözlenmiştir ve tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir.

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

[8] Pioglitazon ile yürütülen klinik çalışmalarda, normal üst limitin >3 katına yükselme insidansı plaseboya eşdeğer bulunmakla birlikte metformin veya sülfonilüre karşılaştırma gruplarında görülenden daha düşük bulunmuştur. Pioglitazon tedavisi ile ortalama karaciğer enzim seviyeleri azalmıştır.

Kontrollü klinik çalışmalarda, pioglitazon tedavisi ile kalp yetmezliği insidansı plasebo, metformin ve sülfonilüre tedavi grupları ile benzer bulunmuştur, ancak insülin ile kombinasyonu sonucunda kalp yetmezliği insidansı artmıştır. Daha önce majör makrovasküler hastalığı olan hastalarda pioglitazon tedavisine insülin tedavisi eklendiğinde gözlenen ciddi kalp yetmezliği insidansı plaseboya oranla %1.6 oranında daha yüksektir. Bununla birlikte bu durum mortalitede artışa neden olmamıştır. Pioglitazon ile kalp yetmezliği nadiren bildirilmiştir, ancak insülin ile kombinasyon halinde kullanıldığında veya kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda kullanıldığında kalp yetmezliği daha sık bildirilmiştir.

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
DROPİA-MET ile ilgili doz aşımına dair veri mevcut değildir.
Klinik çalışmalarda hastalar, pioglitazonu önerilen en yüksek doz günde 45 mg'ın üstünde almışlardır. Bildirilen maksimum pioglitazon dozu 4 gün için 120 mg/gün, sonra 7 gün için 180 mg/gün'dür ve herhangi bir semptom ile ilişkili değildir.
İleri derecedeki metformin doz aşımı tıbbi aciliyeti olan ve hastanede tedavi edilmeyi gerektiren laktik asidoza yol açabilir.
Laktat ve metformini uzaklaştırmanın en etkili yöntemi hemodiyalizdir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar, Oral kan şekeri düşürücü ilaç kombinasyonları.
ATC Kodu: A10BD05

DROPİA-MET, tip 2 diyabet hastalarında glisemik kontrolü iyileştirmek için farklı etki mekanizmalarına sahip iki antidiyabetik ajanı, tiazolidindion sınıfının bir üyesi olan pioglitazon ve biguanid sınıfının bir üyesi olan metformin hidroklorürü birleştirmektedir. Biguanidler esas olarak endojen hepatik glukoz üretimini azaltarak etki gösterirken, tiazolidindionlar insülin duyarlılığını artırırlar.

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 proliferator 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 diyabet hastalarında açlık ve tokluk glisemik kontrolü ilaçla düzelmiştir. Düzelmiş glisemik kontrol hem açlık hem tokluk plazma insülin konsantrasyonlarında azalma ile ilişkilidir. Pioglitazon ile gliklazid monoterapisinin karşılaştırıldığı bir klinik çalışma tedavi başarısızlığına (tedavinin ilk altı ayından sonra HbAl c'nin > %8,0 olarak görülmesi şeklinde tanımlanmıştır) dek geçen sürenin delerlendirilmesi 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 (HbAlc <%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 istatistik olarak anlamlı azalmalar sağlamıştır.

On sekiz haftalık bir çalışmada, tip 2 diyabet hastaları üzerinde pioglitazon (45 mg monoterapiye karşılık plasebo) etkinliği çalışılmıştır. Pioglitazon belirgin kilo alımı ile ilişkili bulunmuştur. Ekstra abdominal yağ kütlesinde artış olurken, viseral yağlanma anlamlı derecede azalmıştır. Pioglitazon ile vücut yağ dağılımında benzer değişimlere insülin duyarlılığındaki iyileşme de eşlik etmiştir. Birçok klinik çalışmada, plasebo ile karşılaştırıldığında pioglitazon alan hastaların total plazma trigliseridlerinde ve serbest yağ asitlerinde düşüş ve HDL-kolesterol seviyelerinde artış gözlenmiştir. LDL-kolesterol seviyelerinde ise, küçük ve klinik olarak anlamsız artışlar gözlenmiştir. İki yıla yakın süren çalışmalarda plasebo, metformini gliklazid ile karşılaştırıldığında, pioglitazon total plazma trigliseridlerinde ve serbest yağ asitlerinde düşüş ve HDL-kolesterol seviyelerinde artış gözlenmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, pioglitazonun LDL-kolesterol seviyesini istatistiksel olarak anlamlı artışta neden olmadığı, metformin ve gliklazidin azalttığı gözlenmiştir. Yirmi haftalık bir çalışmada, pioglitazon açlık trigliseridlerini azaltması yanı sıra, hem emilmiş hem de hepatik olarak sentezlenen trigliserid üzerinde etki ederek postprandiyal hipertrigliseridi azaltmıştır. Bu etkiler pioglitazonun glisemik etkisinden bağımsızdır ve glibenklamidden istatistiki olarak anlamlı derecede farklıdır.

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. Hastaların yaklaşık 1/3'ü insülini metformin ile ya da bir sulfonilüre ile birlikte alıyordu. Çalışma popülasyonunun ortalama yaşı 62 ve ortalama diyabet süresi 9,5 yıldı. Çalışmaya alınmaya uygun olabilmek için hastalarda miyokard infarktüsü, inme, peruktan kardiyak girişim ya da koroner arter bypass grefti, akut koroner sendrom, koroner arter hastalığı ya da periferik arteriyel obstruktif 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 (betablokörler, ADE 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, major bacak amputasyonu, koroner revaskularizasyon ve bacak revaskülarizasyonu bileşiminden oluşan primer son noktası açısından başarısız olsa da" sonuçlar pioglitazon kullanımıyla ilgili olarak uzun vadeli kardiyovaskuler kaygılar olmadığını düşündürmektedir. Bununla birlikte, ödem, kilo alımı ve kalp yetmezliği insidansları artmıştır. Kalp yetmezliğine bağlı mortalite artışı gözlenmemiştir.

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

Metformin üç mekanizma ile etki edebilmektedir:
* Glukoneogenez ve glikojenolizin inhibisyonuyla hepatik glukoz üretimini azaltır.
* Kaslarda insülin duyarlılığını hafif derecede artırarak, periferik glukoz alımı ve kullanımını iyileştirir.
* İntestinal glukoz emilimini geciktirir.

Metformin glikojen sentaza etki ederek intrasellüler glikojen sentezini stimüle eder. Metformin spesifik membran glukoz taşıyıcısı tiplerinin taşıma kapasitesini artırmaktadır (GLUT-1 ve GLUT-4).

İnsanlarda glisemi üzerindeki etkisinden bağımsız olarak metforminin lipit metabolizması üzerinde de olumlu etkileri vardır. Bu durum kontrollü, orta veya uzun süreli klinik çalışmalarda terapötik dozlarda gösterilmiştir: Metformin toplam kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerini düşürmektedir.

Prospektif, randomize bir çalışmada (UKPDS) tip 2 diyabetli hastalarda yoğun kan glukoz kontrolünün uzun vadeli yararı gösterilmiştir. Tek başına diyetle tedavinin başarısız olmasının ardından metforminle tedavi edilen aşırı kilolu hastalarda elde edilen bulguların analizi:

- Metformin grubunda sadece diyete karşı (43,3 olay/1.000 hasta-yılı), p= 0,0023 ve kombine sulfonilüre ve insulin monoterapi gruplarına karşı (40,1 olay/1,000 hasta-yılı), p= 0,0034 diyabetle ilişkili komplikasyona yönelik mutlak riskte anlamlı azalma meydana gelmiştir.
- Diyabetle ilişkili mortaliteye yönelik mutlak riskte anlamlı azalma gözlenmiştir: metformin 7,5 olay/1.000 hasta-yılı, sadece diyet 12,7 olay/1.000 hasta-yılı, p= 0.017.
- Genel mortaliteye yönelik mutlak riskte anlamlı azalma gözlenmiştir: Sadece diyete karşı [(20,6 olay/1.000 hasta-yılı) (p= 0,011)] ve kombine sulfonilüre ve insulin monoterapi gruplarına karşı [18,9 olay/1.000 hasta-yılı (p= 0,021)] metformin 13,5 olay/1.000 hasta-yılı.
- Miyokard enfarktüsüne yönelik mutlak riskte anlamlı azalma gözlenmiştir: metformin 11 olay/1.000 hasta-yılı, sadece diyet 18 olay/1.000 hasta-yılı, (p= 0,01).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler
Sağlıklı gönüllülerde yapılan biyoeşdeğerlilik çalışmaları DROPİA-MET biyoeşdeğerliliğinin ayrı ayrı uygulanan pioglitazon ve metformin tabletlerin biyoeşdeğerliğine eşit olabileceğini göstermiştir.
Sağlıklı bireylere pioglitazon/metformin hidroklorür kombinasyonu uygulandığında besinlerin pioglitazonun EAA ve C_{maks} değerlerine etki etmediği gözlenirken metforminin ortalama EAA ve C_{maks} değerlerini düşürdüğü (sırasıyla %13 ve %28) gözlenmiştir. Besinlerle birlikte pioglitazonun yarılanma ömrü yaklaşık 1,9 saat, metforminin ise 0,8 saat geciktiği belirtilmiştir. Her bir etkin maddeye ait (pioglitazon ve metformin) farmakokinetik veriler aşağıda sunulmuştur.

Pioglitazon
Emilim:
Pioglitazon, oral uygulamadan sonra hızla emilir ve değişime uğramamış pioglitazonun doruk plazma konsatrsayonlarına 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 tahmin edilen dağılım hacmi 0.25 L/kg'dır. Pioglitazon ve tüm aktif metabolitleri plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (> % 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 MIII etkinliği eşit katkıda bulunmaktadır. Buna dayanarak, M-IV'ün etkinliğe katkısı pioglitazonun yaklaşık üç katı iken M-II'nin göreceli etkinliği çok azdır.
İn vitro çalışmalar pioglitazonun sitokrom P450 subtiplerini baskıladığını göstermemiştir. İndüklenebilen P450 izoenzimleri olan 1A, 2C8/9 ve 3A4 insanda indüklenmemektedir. Etkileşim çalışmaları pioglitazonun digoksin, varfarin, fenprokumon ve metforminin farmakokinetik ve 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:
2-60 mg arasındaki dozlarda plazma konsantrasyonlarında orantısal artışlar gözlenmiştir.

Metformin
Emilim:
Oral metformin uygulamasının ardından, 2,5 saat içinde t_{maks} değerine erişilmektedir. 500 mg metformin tabletin mutlak biyoyararlanımı sağlıklı deneklerde yaklaşık %50 ile %60'tır. Oral dozun ardından dışkıyla atılan emilmemiş fraksiyon %20 ila %30 oranındadır.
Oral uygulamanın ardından, metformin emilimi doyurulabilirdir ve tamamlanmamıştır. Metformin emilim farmakokinetiğinin doğrusal olmadığı düşünülmektedir. Normal metformindozlarında ve dozlama programlarında, kararlı durum plazma konsantrasyonlarına genellikle 24-48 saat içinde erişilmekte ve bunlar genellikle 1 µg/mL'den düşük olmaktadır. Kontrollü klinik çalışmalarda maksimum metformin plazma düzeyleri (Cmaks) maksimum dozlarda dahi 4µg/mL'yi geçmemiştir.

Gıda alımı metformin emilimini azaltır ve biraz geciktirir. 850 mg'lık bir dozun uygulamasının ardından, %40 daha düşük plazma doruk konsantrasyonu, %25 daha düşük EAA değeri ve pik plazma konsantrasyonuna kadar geçen sürede 35 dakikalık bir gecikme gözlenmiştir. Bu bulgunun klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

Dağılım:
Plazma proteinine bağlanma önemsiz düzeydedir. Metformin eritrositlerin içinde dağılır. Pik kan düzeyleri, pik plazma düzeylerinden düşüktür ve hemen hemen aynı zamanda görülmektedir. Kırmızı kan hücreleri büyük ihtimalle dağılımın ikinci kompartmanını temsil etmektedir. Ortalama dağılım hacmi (Vd) 63-276 litredir.

Biyotransformasyon:
Metformin değişmemiş halde idrarla atılmaktadır. İnsanlarda herhangi bir metabolitİ rastlanmamıştır.

Eliminasyon:
Metforminin renal klerensi > 400 ml/dak'dır; bu da metforminin glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyonla elimine edildiğini göstermektedir. Oral uygulamayı takiben, belirgin terminal eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 6,5 saattir. Böbrek fonksiyonlarında bozukluk varsa, renal klirens kreatininle orantılı olarak azalmakta ve dolayısıyla eliminasyon yarı ömrü de uzayarak plazma metformin düzeylerinin artmasına neden olmaktadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Metforminin emilim farmakokinetiğinin doğrusal olmadığı düşünülmektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetmezliği olan hastalarda pioglitazonun ve matabolitlerinin plazma konsantrasyonları normal böbrek fonksiyonu olan deneklerde görülene göre daha düşüktür, ancak ana maddenin oral klerensi benzerdir. Bu nedenle serbest (bağımlı 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.

Yaşlılarda:
Kararlı durum farmakokinetik özellikleri 65 yaş ve üstündeki hasatlarda ve genç hastalarda benzerdir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

DROPİA-MET ile herhangi bir hayvan çalışması yapılmamıştır. Aşağıdaki veriler pioglitazon veya metforminle ayrı ayrı çalışmalardan elde edilen verilerdir.

Pioglitazon
Toksikoloji calışmalarında, 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 infiltrasyon 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 fetal büyüme için gerekli metabolik substratları azaltıcı etkisine bağlanmıştır.

Kapsamlı *in vivo* ve *in vitro* genotoksisite çalışmaları dizisinde pioglitazonun, genotoksik potansiyele sahip olmadığı görülmüştür. İki yıl kadar pioglitazon ile tedavi edilen sıçanlarda üriner mesane epitelinde hiperplazi (erkek ve dişi) ve tümör (erkek) insidansında artış görülmüştür, bu bulgunun insanlarda görülebilmesi göz ardı edilemez. Hem dişi hem de erkek farelerde tümorijenik yanıt saptanmamıştır. Mesane hiperplazisi, 12 ay kadar tedavi edilen köpeklerde ve maymunlarda görülmemiştir.

Bir hayvan modelinde ailesel adenomatoz polipotis (FAP), diğer iki tiazolidindion tedavisi ile kolonda tümör artışı saptanmıştır. Bu bulgunun ilaçla ilişkisi bilinmemektedir.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Polivinil prolidon
Kroskarmellos sodyum
Magnezyum stearat
HPMC/Methocel 5cP
Titanyum dioksit (E171)
Talk
Polietilen glikol 8000

6.2. Geçimsizlikler
Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü
24 ay

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
30, 60 ve 90 film tablet içeren Alüminyum / Alüminyum folyo blister ve karton kutu içerisinde.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

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

8. RUHSAT NUMARASI
2021/572

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.12.2021
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
-