KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DROPİA-MET 15 mg/850 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

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

Metformin hidroklorür …… 850 mg

Yardımcı maddeler:
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 2 Diabetes Mellitus tedavisinde aşağıdaki durumlarda endikedir:
- Metformin ile tolere edilebilen maksimum oral monoterapi dozunun kullanılmasına rağmen yeterli glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda,
- Maksimum tolere edilebilen dozda metformin ve sulfonilüre oral tedavisi ile yeterli glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda sulfonilüre ile kombine edilerek kullanılabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler
DROPİA-MET'in olağan dozu 30 mg/gün pioglitazon ve 1700 mg/gün metformin hidroklorürdür. Bu doz günde iki defa bir tablet DROPİA-MET alınması ile sağlanmaktadır.
DROPİA-MET tedavisine geçilmeden önce pioglitazon (metforminin optimal dozuna eklenen) ile doz titrasyonu düşünülmelidir.
Klinik olarak uygun olduğu zaman metformin monoterapisinden DROPİA-MET tedavisine geçiş düşünülebilir.

Uygulama şekli:
DROPİA-MET oral yolla alınır. Yemeklerle birlikte veya yemek sonrasında almak metforminle ilişkili gastrointestinal belirtileri azaltabilir.

Özel populasyonlara ilişkin ek bilgiler:

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

DROPİA-MET, fonksiyonel karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:
Pioglitazonun 18 yaş altı çocuklarda kullanımını destekleyen herhangi bir veri olmadığından, bu yaş grubunda DROPİA-MET kullanılması önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:
Metformin böbrekler yoluyla atılmaktadır. İleri yaşlarda böbrek fonksiyonları azalabileceğinden, 65 yaş üstü hastalarda DROPİA-MET kullanımında böbrek fonksiyonları düzenli olarak izlenmelidir.

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. Yardımcı maddelerin listesi),
- Kalp yetmezliği ve kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda (NYHA sınıf I-IV),
- Kalp ve solunum yetmezliği, yakın zamanda geçirilen miyokardiyal enfarktüs ve şok gibi dokularda hipoksiye yol açan akut veya kronik hastalıkları olanlarda,
- Karaciğer yetmezliği olan hastalarda,
- Akut alkol intoksikasyonu, alkolik olan hastalarda,
- Diyabetik ketoasidoz ve diyabetik prekoması olan hastalarda,
- Böbrek yetmezliği veya böbrek fonksiyon bozukluğu örneğin, serum kreatinin düzeyi erkeklerde >1,5 mg/dL ve kadınlarda >1,4 mg/dL olan hastalarda,
- Dehidratasyon, şiddetli enfeksiyon, şok, iyotlu kontrast maddelerin intravasküler yolla uygulanması (bkz. bölüm 4.4) ve laktasyon gibi böbrek fonksiyonlarını değiştirme olasılığı olan akut durumlarda.

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.

DROPİA-MET'in 18 yaş altı kullanımında güvenlik ve etkinliği bilinmediği için bu yaş grubunda kullanılması önerilmemektedir.

Laktik asidoz
Laktik asidoz, metformin birikimi nedeniyle meydana gelebilen ender fakat ciddi bir metabolik komplikasyondur. Metformin alan hastalarda bildirilen laktik asidoz vakaları öncelikle ciddi böbrek yetmezliği olan diyabetik hastalarda meydana gelmiştir. Laktik asidoz insidansı diyabet, ketozis, 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.

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

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

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

Yaşlı hastalarda azalmış böbrek fonksiyonları sık ve asemptomatiktir. Yaşlılarda veya dehidratasyon, şiddetli enfeksiyon, şok, antihipertansif, diüretik ya da NSAİİ ile tedaviye başlama gibi böbrek fonksiyonlarının bozulabileceği durumlarda özel tedbirler alınmalıdır.

Sıvı retansiyonu ve kalp yetmezliği
Pioglitazon, kalp yetmezliğinin belirti ve bulgularını alevlendiren veya aniden ortaya çıkmasına yol açan sıvı retansiyonuna yol açabilir. En az bir konjestif kalp yetmezliği risk faktörü olan tedavi gören hastalarda (örn. daha önce miyokardiyal enfarktüs veya semptomatik koroner arter hastalığı), hekimler daha düşük doz ile tedaviye başlamalı ve dozu azar azar artırmalıdır. Hastalar kalp yetmezliği bulgu ve semptomları, kilo alımı veya ödem açısından izlenmelidir. Kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda pioglitazon kullanımı ile kalp yetmezliği daha sık bildirilmiştir. 75 yaşın üzerindeki hastalarda sınırlı deneyim bulunduğundan bu hasta grubunda dikkatli olunmalıdır.

İnsülin ile kombinasyon
Pazarlama sonrasında pioglitazon ile insülinin kombinasyon halinde kullanımı ya da kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda 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.

Karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi
Pazarlama sonrası deneyimler sırasında pioglitazon ile seyrek olarak hepatoselüler fonksiyon yetmezliği bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler). Tüm hastalarda DROPİA-MET tedavisinden önce karaciğer enzimleri kontrol edilmeli ve tedavi sırasında periyodik olarak klinik değerlendirme yapılmalıdır. Başlangıçtaki karaciğer enzim seviyeleri yüksek (ALT normal değerlerin üst limitinden 2.5 kat fazla) olan veya herhangi bir karaciğer hastalığı belirtisi olan hastalarda 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
İkili oral tedavide 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 yüzden, 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. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

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

Diğer
Pioglitazon klinik çalışma veri tabanı değerlendirildiğinde, pioglitazon ile tedavi edilen kadın hastalarda diğer diyabet ilaçları ile tedavi edilenlere göre (metformin/sülfonilüre/plasebo) en az bir kemik kırığı olduğu ve bu kırıkların çoğunun distal alt ekstremite (ayak, ayak bileği, fibula, tibia) ya da distal üst ekstremite (el, ön kol, bilek) bölgelerinin içerdiği saptanmıştır. Bu kırık oluşumunun mekanizması bilinmemektedir. Artmış kırık risk erkeklerde gözlenmemektedir.
Sitokrom P450 2C8 inhibitörler (örn. gemfibrozil) veya indükleyiciler (örn. rifampisin) ile eş zamanlı pioglitazon kullanımında dikkat edilmelidir. Glisemik kontrol yakından takip edilmelidir. Diyabetik tedavide pioglitazon doz ayarlaması önerilen pozoloji veya değişikliklere göre yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Pioglitazon/Metformin hidroklorür kombinasyonu ile etkileşim çalışmaları bulunmamaktadır Aşağıdaki ifadeler her aktif madde için ayrı ayrı var olan verileri yansıtmaktadır.

Pioglitazon
Etkileşim çalışmaları, pioglitazonun digoksin, varfarin, fenprokumon ve metforminin farmakokinetik veya farmakodinamiği üzerinde bir etki oluşturmadığını göstermiştir. Pioglitazonun sülfonilüreler ile birlikte kullanımının sülfonülürenin farmakokinetik özelliklerini etkilemediği düşünülmektedir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda, başlıca indüklenebilir sitokrom P450, 1A, 2C8/9 ve 3A4 olduğunu düşündürmektedir.
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.
Pioglitazon ile birlikte gemfibrozilin (Sitokrom P450 2C8 inhibitörü) eş zamanlı uygulaması, pioglitazonun EAA' sını 3 kat arttırdığı rapor edilmiştir. Dozla ilişkili advers reaksiyon riskinin artma ihtimali olduğundan, gemfibrozil ile eş zamanlı kullanıldığında pioglitazon dozunun azaltılması gerekli olabilir. Glisemik kontrol yakından takip edilmelidir (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).
Pioglitazonun rifampisin (Sitokrom P450 2C8 indükleyici) ile birlikte uygulanması, pioglitazonun EAA' sını %54 azalttığı rapor edilmiştir. Pioglitazon ile rifampisinin eş zamanlı kullanımında pioglitazon dozunun artırılması gerekli olabilir. Glisemik kontrol yakından takip edilmelidir (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Metformin
Akut alkol intoksikasyon durumlarında (özellikle açlık, yetersiz beslenme veya hepatik yetmezlik durumlarında), metformin nedeniyle meydana gelen laktik asidoz oranında yükselme gözlenmiştir.
İyotlu kontrast maddelerin intravasküler yoldan uygulanması böbrek yetmezliğine yol açabilir, bu da metformin birikimine ve laktik asidoz riskine yol açar. Metformin test yapılmadan önce veya test sırasında kesilmeli, 48 saat geçmeden ve böbrek fonksiyonları incelenip normale döndüğü doğrulanmadan tekrar başlanmamalıdır.
Renal tübüler sekresyon yoluyla elimine edilen katyonik ilaçlar (örn. simetidin), ortak renal tübüler taşıma sistemleri için rekabet halinde 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. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

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

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

4.6.Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi "C" dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.
DROPİA-MET gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi
DROPİA-MET'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.
Hayvan çalışmalarında, pioglitazonun teratojenik etki göstermediği, ancak farmakolojik etkisiyle ilişkili fetotoksisite gösterdiği belirtilmiştir (bkz. bölüm 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri).
Metformin ile yapılan hayvan çalışmaları, teratojenik etki göstermemiştir. Küçük klinik çalışmalarda, metformin ile ilişkili malformasyon gözlenmemiştir (bkz. bölüm 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri).
DROPİA-MET gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Pioglitazon ve metforminin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, pioglitazon ve metforminin sütle atıldığını göstermektedir. Bu nedenle, DROPİA-MET emziren kadınlarda kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunmadığını göstermiştir.
İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gebelik düşünen kadınlar gerekli olmadıkça DROPİA-MET kullanmamalıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
DROPİA-MET'in araç ve makine kullanımı üzerine etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler
Pioglitazon ve metforminin eş zamanlı uygulamasına dair klinik çalışmalar yürütülmüştür.
İstenmeyen ilaç reaksiyonları (ADR), sistem-organ sınıfı ve sıklığına göre aşağıda sıralanmıştır. Sıklık kategorileri: Çok yaygın (≥ 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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın: Anemi.

Göz hastalıkları
Yaygın: Görme bozuklukları.

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın olmayan: Flatulans.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın: Kilo artışı.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın: Artralji.

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Başağrısı.

Böbrek ve idrar yolları hastalıkları
Yaygın: Hematüri.

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Yaygın: Erektil fonksiyon bozukluğu.

Aktif karşılaştırıcı kontrollü çalışmalarda, metformin ve pioglitazon ile tedavi edilen hastalarda %6.3 oranında ödem gözlenirken metformin tedavisine sülfonilüre eklenen hastalarda %2.2 oranında ödem gözlenmiştir. Ödem genellikle hafif-orta derecede gözlenmiştir ve tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir.
Aktif karşılaştırıcı kontrollü çalışmalarda, 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.
Görme bozuklukları, erken tedavi sürecinde bildirilmiştir ve kan glukoz değeri değişiklikleri ile ilişkilidir.
Pioglitazon ile yürütülen klinik çalışmalarda, ALT seviyeleri plaseboya eş değer olmakla birlikte normal üst limit değerlerinden üç kat daha büyüktür, ancak metformin veya sülfonilüre karşılaştırma gruplarında görülenden daha düşüktür. Pioglitazon tedavisi ile ortalama karaciğer enzim seviyeleri azalmıştır. Pazarlama sonrasında nadir

olgularda karaciğer enzimleri yükselişi veya hepatoselüler fonksiyon bozukluğu gözlenmiştir. Her ne kadar nadir olsa da, fatal sonuçlar bildirilmiştir; nedensel ilişki henüz belirlenmemiştir.
Kontrollü klinik çalışmalarda, pioglitazon tedavisi ile kalp yetmezliği insidansı plasebo, metformin ve sülfonilüre tedavi grupları ile benzer gözlenmiştir, ancak insülin ile kombinasyonu sonucunda kalp yetmezliği insidansı artmıştır. Daha önce majör makrovasküler hastalığı olan hastalarda pioglitazon tedavisine insülin tedavisi eklendiğinde gözlenen ciddi kalp yetmezliği insidansı plaseboya oranla %1.6 oranında daha yüksektir. Pioglitazon ile kalp yetmezliği nadiren bildirilmiştir, ancak insülin ile kombinasyon halinde kullanıldığında veya kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda kullanıldığında kalp yetmezliği daha sık bildirilmiştir.

Sabit doz kombinasyonundaki her bir etken maddeye ilişkin ek bilgiler;

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

Pazarlama sonrası veriler
Göz hastalıkları
Bilinmiyor: Maküler ödem.

Metformin

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Çok seyrek: Uzun süreli metformin kullanımı sırasında Vitamin B_{12} absorbsiyonunda ve serum seviyelerinde azalma. Hastalarda megaloplastik anemi gözlendiğinde böyle bir etiyoloji düşüncesi önerilmektedir.

Laktik asidoz (bkz. Bölüm 4.4 Kontrendikasyonlar)

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Tat alma bozukluğu.

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

Hepato-bilier hastalıklar
İzole edilmiş raporlar: Karaciğer fonksiyon test anormalikleri veya hepatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Çok seyrek: Eritem, pruritus, ürtiker.
Randomize, karşılaştırıcı kontrollü, çift kör klinik çalışmaların havuz analizinde, 3.5 yıldan uzun süre pioglitazon tedavisi gören hastalarda kemiklerde kırılma yan etkisinin gözlendiği belirtilmiştir.

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

Pioglitazon/Metformin hidroklorür kombinasyonu ile ilgili doz aşımına dair veri mevcut değildir. Pioglitazon ve metformin'e ilişkin doz aşımına ilişkin veriler aşağıda mevcuttur.

Pioglitazon

Hastalar, pioglitazonu önerilen en yüksek doz günde 45 mg'ın üstünde almışlardır. Bildirilen maksimum pioglitazon dozu 4 gün için 120 mg/gün, sonra 7 gün için 180 mg/gün'dür ve herhangi bir semptom ile ilişkili değildir. Aşırı doz vakasında, hastanın klinik belirti ve semptomlarına göre uygun destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

Metformin

İleri derecedeki metformin doz aşımı tıbbi aciliyeti olan ve hastanede tedavi edilmeyi gerektiren laktik asidoza yol açabilir.
Laktat ve metformini uzaklaştırmanın en etkili yöntemi hemodiyalizdir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: 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 artıran ajanlardır ve esas olarak periferik glukoz kullanımını artırarak etki gösterirler.

Pioglitazon

Pioglitazon periferde ve karaciğerde insülin direncini azaltarak insüline bağlı glukoz kullanımını artırır ve hepatik glukoz oluşumunu azaltmaktadır. Sülfonilürelerden farklı olarak, pioglitazon insülin salgılanmasını uyarmamaktadır. Pioglitazon, peroksizom proliferatör-aktif reseptör gammanın (PPARγ) güçlü ve seçici agonistidir. PPAR reseptörleri, insülin aktivasyonu için önemli olan adipoz doku, iskelet-kas ve karaciğer gibi önemli dokularda bulunmaktadır. PPARγ nükleer reseptör aktivasyonu glukoz ve lipid metabolizmasının kontrolünde rol oynayan insüline yanıt veren genlerin transkripsiyonunu modüle etmektedir. Diyabetik hayvan modellerinde, pioglitazonun tip 2 diyabette insülin direncinin karakteristik belirtileri olan hiperglisemi, hiperinsülinemi ve hipertrigliseridemiyi azalttığı bildirilmiştir. Pioglitazon, insülin direncini azaltarak dolaşımdaki insülin etkinliğini artırdığından, endojen insülin yokluğunda kan glukozunu düşürmemektedir.
Tip 2 diyabet hastalarında açlık ve tokluk glisemik kontrolde iyileşme gözlenmiştir. Glisemik kontrolde iyileşme açlık ve tokluk plazma insülin konsantrasyonlarındaki artış ile ilişkilidir. Gliklazide karşılık pioglitazon monoterapisi klinik çalışmasında, pioglitazon tedavisi alan hastalarda glisemik kontrol % 69 sağlanmışken gliklazid tedavisi alanlarda %50 gözlenmiştir. Plasebo kontrollü klinik çalışmada, hastalar 12 ay boyunca pioglitazon veya plasebo almışlardır. Pioglitazon alan hastaların HbA_{1c}'lerindeki ortalama azalma %0.45 gözlenmiştir.
HOMA analizi pioglitazonun beta hücresi fonksiyonlarında iyileşme sağladığını ve insülin duyarlılığını artırdığını belirtmiştir.

Bir yıllık klinik çalışmalarda, albümin/kreatinin oranında pioglitazon tutarlı bir şekilde başlangıca göre istatistik olarak anlamlı düşüşler göstermiştir.
On sekiz haftalık bir çalışmada, tip 2 diyabet hastaları üzerinde pioglitazon (45 mg monoterapiye karşılık plasebo) etkinliği çalışılmıştır. Pioglitazon belirgin kilo alımı ile ilişkili bulunmuştur. Ekstra abdominal yağ 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 artış ve HDL-kolesterol seviyelerinde düşüş gözlenmiştir. LDL-kolesterol seviyelerinde ise, küçük ve klinik olarak anlamsız artışlar gözlenmiştir. Yirmi haftalık bir çalışmada, pioglitazon ile açlık trigliseridlerinde ve postprandiyal hipertrigliseridemide düşüş gözlenmiştir. Bu etkiler pioglitazonun glisemik etkisinden bağımsızdır ve glibenklamidden istatistikî olarak anlamalı derecede farklıdır.
Son yapılan bir PROaktif çalışmada, tip 2 diyabeti ve majör makrovasküler hastalığı olan hastalar mevcut antidiyabetik ve kardiyovasküler tedavinin yanı sıra 3.5 yıl boyunca pioglitazon veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Ortalama 9.5 yıllık diyabet öyküleri var idi. Hastaların yaklaşık üçte biri insülin ile birlikte metformin ve/veya sülfonilüre tedavisi almıştır. Çalışma sonunda, pioglitazon kullanımına bağlı uzun dönem kardiyovasküler durumun söz konusu olmadığı belirtilmiştir. Ancak, ödem, kilo alımı ve kalp yetmezliği insidansında artış gözlenmiştir. Kalp yetmezliğine bağlı mortalitede artış gözlenmemiştir.

Metformin
Metformin hem bazal, hem de postprandial plazma glukoz düzeylerini düşüren antihiperglisemik etkilere sahip bir biguaniddir. İnsülin salgısını stimüle etmemekte ve böylece hipoglisemiye neden olmamaktadır.
Metformin üç mekanizma ile etki edebilmektedir:
* Glukoneogenez ve glikojenolizin inhibisyonuyla hepatik glukoz üretimini azaltır.
* Kaslarda insülin duyarlılığını hafif derecede artırarak, periferik glukoz alımı ve kullanımını iyileştirir.
* İntestinal glukoz emilimini geciktirir.
Metformin glikojen sentaza etki ederek intrasellüler glikojen sentezini stimüle eder. Metformin spesifik membran glukoz taşıyıcısı tiplerinin taşıma kapasitesini artırmaktadır (GLUT-1 ve GLUT-4).
İnsanlarda glisemi üzerindeki etkisinden bağımsız olarak metforminin lipit metabolizması üzerinde de olumlu etkileri vardır. Bu durum kontrollü, orta veya uzun süreli klinik çalışmalarda terapötik dozlarda gösterilmiştir: Metformin toplam kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerini düşürmektedir.
Prospektif, randomize bir çalışmada (UKPDS) tip 2 diyabetli hastalarda yoğun kan glukoz kontrolünün uzun vadeli yararı gösterilmiştir. Tek başına diyetle tedavinin başarısız olmasının ardından metforminle tedavi edilen aşırı kilolu hastalarda elde edilen bulguların analizi:
* Metformin grubunda sadece diyete karşı (43.3 olay/1.000 hasta-yılı), p= 0.0023 ve kombine sulfonilüre ve 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/1000 hasta-yılı, sadece diyet 12.7 olay/1.000 hasta-yılı, p= 0.017.
* Genel mortaliteye yönelik mutlak riskte anlamlı azalma gözlenmiştir: Sadece diyete karşı [(20.6 olay/1.000 hasta-yılı) (p= 0.011)] ve kombine sulfonilüre ve insulin monoterapi gruplarına karşı [18.9 olay/1.000 hasta-yılı (p= 0.021)m] 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 Pioglitazon/Metformin hidroklorür kombinasyonunun 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.

Pioglitazon
Emilim:
Pioglitazon, oral alımı takiben gastrointestinal yoldan hızla absorbe olmakta ve tüm dozlarda maksimum serum konsantrasyonuna (C_{maks}) 2 saatte ulaşmaktadır. Kararlı duruma doz alımından 4-7 gün içinde ulaşılır. Besinler ile maksimum plazma konsantrasyonunda hafif gecikme (t_{maks}) gözlenir, ancak absorbsiyon miktarını değiştirmez. Tam anlamıyla ortalama biyoyararlanımı %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 yoluyla yoğun bir sekilde karaciğerde metabolize edilir. Bu başlıca sitokrom P450 3A4 ve 2C9 ve daha az derecede de bir çok diğer izoformu sayesinde gerçekleşir. Belirlenen altı metabolitinden üçü aktiftir (M-II, M-III ve MIV). Konsantrasyonlar ve plazma proteinlerine bağlanma göz önüne alınırsa pioglitazon ile M-III metaboliti etkinliğe eşit olarak katkıda bulunur. M-IV'ün etkinliğe katkısı pioglitazonun üçte biri kadar ve M-II nin ki minimal seviyelerdedir.
İn vitro çalışmalar pioglitazonun sitokrom P450 subtiplerini baskıladığını göstermemiştir.
İndüklenebilen P450 izoenzimleri olan 1A, 2C8/9 ve 3A4 insanda indüklenmemektedir.
Çalışmalar digoksin, varfarin, fenprokumon ve metforminin farmakodinamik ve farmakokinetiklerine pioglitazonun etkisini göstermemiştir. P450 izoenzimlerini tetikleyen veya baskılayanların pioglitazon veya aktif metabolitlerini etkilememesi beklenir.

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

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
2-60 mg dozlarına orantılı olarak plazma konsantrasyonları artar.

Metformin

Emilim:

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

Oral uygulamanın ardından, metformin emilimi doyurulabilirdir ve tamamlanmamıştır. Metformin emilim farmakokinetiğinin doğrusal olmadığı düşünülmektedir. Mutad metformin dozlarında ve dozlam 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 (C_{maks}) maksimum dozlarda dahi 4 µg/ml'i geçmemiştir.

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

Dağılım:

Plazma proteinine bağlanma önemsiz düzeydedir. Metformin eritrositlere bağlanmaktadır. 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.

Metabolizma:

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

Eliminasyon:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Cinsiyet:

Cinsiyet pioglitazonun farmakokinetik parametrelerini anlamlı derecede etkilememektedir.

Yaşlılarda:
Yaş pioglitazonun farmakokinetik parametrelerini anlamlı derecede etkilememektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Pioglitazon/Metformin hidroklorür kombinasyonu ile herhangi bir hayvan çalışması yapılmamıştır. Aşağıdaki veriler pioglitazon veya metforminle ayrı ayrı çalışmalardan elde edilen verilerdir.

Pioglitazon
Toksikoloji çalışmalarında, hemodilüsyon, anemi ve tersinir eksantrik kardiyak hipertropi ile plazma hacim genişlemesi fare, rat, köpek ve maymunlarda istikrarlı bir şekilde gözlenmiştir. Ayrıca, artmış yağ birikimi ve infiltrasyon gözlenmiştir. Pioglitazon ile yapılan hayvan çalışmalarında fetal gelişmede kısıtlılıklar gözlenmiştir. Bu durum pioglitazonun etkisine dayandırılabilir.
Geniş çaplı *in vivo* ve *in vitro* genotoksisite çalışmalarında pioglitazon genotoksisite potansiyeli göstermemiştir. İki yıla kadar pioglitazon tedavisinde, hiperplazi insidansında (erkek ve dişilerde) ve idrar kesesi epitelyumu tümörü insidansında (erkeklerde) artış gözlenmiştir. Bu bulguların ilişkisi henüz bilinmemektedir. Farelerde hiçbir cinsiyette tümör oluşturucu etki gözlenmemiştir. On iki aya kadar tedavi edilen köpek veya maymunlarda idrar torbası hiperplazisi görülmemiştir.

Metformin
Erkek ve dişi ratlar ile pioglitazon 40 mg/kg dozuna kadar (insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 9 katı, mg/m^2) yapılan çalışmalarda fertilite üzerine bir etki gözlenmemiştir. Erkek ve dişi ratlar ile metformin 600 mg/kg/gün (insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 3 katı) dozu ile yapılan çalışmalarda fertilite üzerine bir etki gözlenmemiştir.
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 (PH 101)
Polivinil prolidon (K-30)
Kroskarmellos sodyum
Magnezyum stearat
HPMC 2910/Hipromellos 5 cP
Titanyum dioksit (E171)
Talk
Macrogol/ PEG 8000

6.2. Geçimsizlikler
Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü
36 ay

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30, 60, 90 ve 180 film kaplı 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

2019/715

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.12.2019
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

27.12.2019