

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PİO-MET 15 / 850 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

Pioglitazon 15 mg (16,540 mg pioglitazon hidroklorür'e eşdeğer)

Metformin hidroklorür 850 mg

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum nişasta glikolat 40 mg

Lesitin (soya) (E322) 0,7 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz renkli, bikonveks, oblong, film kaplı tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

PİO-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.

PİO-MET tedavisine başlanmasından 3-6 ay sonra hastalar, tedaviye alınan yanıtın yeterliliğinin (örn: HbA<sub>1c</sub> azalmasının) değerlendirilmesi amacıyla gözden geçirilmelidir.

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

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen başlangıç dozu günde iki kez bir 15/500 mg veya günde bir kez 15/850 mg'dır.

Terapötik yanıt ve etkinlik değerlendirildikten sonra gerekirse doz kademeli olarak artırılabilir.

Metformin monoterapisi ile yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda günde iki kez 15/500 mg veya günde bir veya iki kez 15/850 mg (daha önceden kullanılan metformin dozuna bağlı olarak)'dır.

Pioglitazon monoterapisi ile yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda günde iki kez 15/500 mg veya günde bir kez 15/850 mg'dır.

PİO-MET günlük maksimum doz 45/2550 mg'a artırılabilir.

#### **Uygulama şekli:**

PİO-MET oral yolla alınır. Yemeklerle birlikte veya yemeklerden hemen sonra almak metforminle ilişkili gastrointestinal belirtileri azaltabilir.

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

##### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

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

PİO-MET, fonksiyonel karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

##### **Pediyatrik popülasyon:**

Pioglitazonun 18 yaş altı çocuklarda kullanımını destekleyen herhangi bir veri olmadığından, bu yaş grubunda PİO-MET kullanılması önerilmemektedir.

##### **Geriyatrik popülasyon:**

Doktorlar tedaviye, özellikle pioglitazonun insülinle birlikte kullanıldığı hastalarda olmak üzere, mevcut en düşük dozla başlamalı ve doz daha sonra yavaş yavaş artırılmalıdır.

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

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

PİO-MET aşağıdaki hastalarda kontrendikedir:

- Pioglitazon, metformin hidroklorür veya PİO-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,
- Bۆbrek yetmezliği veya bۆbrek fonksiyon bozukluğu ۆrneđin, serum kreatinin dۆzeyi erkeklerde >1,5 mg/dL ve kadınlarda >1,4 mg/dL olan hastalarda,
- Dehidratasyon, Şiddetli enfeksiyon, Şok, iyotlu kontrast maddelerin intravasküler yolla uygulanması (bkz. bۆlüm 4.4) ve laktasyon gibi bۆbrek fonksiyonlarını değiştirme olasılığı olan akut durumlarda.
- Aktif mesane kanseri veya mesane kanseri hikāyesi
- Nedeni araştırılmamış makroskopik hemattri

PİO-MET lesitin (soya) ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalar bu tıbbi tۈrۈnۈ kullanmamalıdır.

#### 4.4. ۆzel kullanım uyarıları ve ۆnlemleri

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

**İnsۈlin ile birlikte çok sıkı takip altında kullanılabilir.**

PİO-MET'in 18 yaş altı kullanımında gۈvenlik ve etkinliği bilinmediği için bu yaş grubunda kullanılması ۆnerilmemektedir.

#### Laktik asidoz

Laktik asidoz, metformin birikimi nedeniyle meydana gelebilen ender fakat ciddi bir metabolik komplikasyondur. Metformin alan hastalarda bildirilen laktik asidoz vakaları ۆncelikle ciddi bۆbrek yetmezliği olan diyabetik hastalarda meydana gelmiştir. Laktik asidoz insidansı iyi kontrol edilemeyen diyabet, ketoz, uzun sۈreli açlık, aşırı alkol alımı, karaciğer yetmezliği ve hipoksiyle ilişkili olan herhangi bir durum gibi 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 laboratuvar 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 uygun en 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.

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 bildirimini artmış fakat bu, mortalitede bir artışa neden olmamıştır.

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

### İnstülin ile kombinasyon

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

### Karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi

Pazarlama sonrası deneyimler sırasında pioglitazon ile seyrek olarak hepatoselüler fonksiyon bozukluğu bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler). Tüm hastalarda PİO-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 PİO-MET tedavisine başlanmamalıdır.

PİO-MET ile tedavi başladıktan 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 PİO-MET tedavisine devam edilip edilmeyeceği ile ilgili karar, laboratuvar incelemeleri sonucu yapılan klinik değerlendirmeye göre verilmelidir. Eğer tedavi sırasında sarılık gözlenirse tedavi durdurulmalıdır.

### Kilo artışı

Yapılan klinik çalışmalarda doza bağlı kilo artışı görülmektedir. 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**

PİO-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 tiazolidindionlar 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 PİO-MET tedavisi, genel anestezi uygulanacak elektif cerrahi girişimlerden 48 saat önce kesilmeli ve ameliyattan sonra en az 48 saat geçmeden tekrar başlanmamalıdır.

### **İyotlu kontrast madde**

Radyolojik çalışmalarda, iyotlu kontrast maddelerin intravasküler yoldan uygulanması böbrek yetmezliğine yol açabilir. Bu yüzden, metformin bileşeni nedeniyle, incelemeye önce veya inceleme sırasında PİO-MET tedavisi kesilmeli ve işlemten sonra 48 saat geçmeden ve böbrek fonksiyonları incelenip normale döndüğü doğrulanmadan tekrar başlanmamalıdır (bkz. bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

### **Polikistik over sendromu**

İnşülin 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 ekstremitte (ayak, ayak bileği, fibula, tibia) ya da distal üst ekstremitte (el, ön kol, bilek) bölgelerinin içerdiği saptanmıştır.

Bu kırık oluşumunun mekanizması bilinmemektedir. Artmış kırık risk erkeklerde gözlenmemektedir.

Kadınlarda uzun süreli pioglitazon tedavisinde kırık riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Sitokrom P450 2C8 inhibitörler (örn. gemfibrozil) veya indükleyiciler (örn. rifampisin) ile eş zamanlı pioglitazon kullanımında dikkat edilmelidir. Glisemik kontrol yakından takip edilmelidir. Önerilen pozoloji dahilinde pioglitazon dozu ayarlanmalı veya diyabetik tedavide değişiklikler yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

#### Yaşlılar

İnsülinle birlikte kullanım, ciddi kalp yetmezliği riskinin artmış olması nedeniyle yaşlılarda dikkatle değerlendirilmelidir.

İlerleyen yaşla ilişkili riskler (özellikle mesane kanseri, kırıklar ve kalp yetersizliği) ışığında, faydalar ve riskler dengesi yaşlılarda hem tedavi öncesinde hem de tedavi sırasında dikkatle değerlendirilmelidir.

#### Mesane Kanseri

Pioglitazonla yapılan klinik çalışmaların bir meta-analizinde, mesane kanseri, pioglitazon kullanan hastalarda (19 vaka / 12506 hasta, 0.15%), kontrol gruplarına kıyasla (7 vaka / 10212 hasta, 0.07%) daha sık bildirilmiştir, tehlike oranı [HR] = 2.64 (%95 güven aralığı 1.11 — 6.31, P=0.029). Mesane kanseri tanısı konulduğunda pioglitazonu bir yıldan daha kısa bir süredir kullanmakta olan hastalar analiz-dışı bırakıldığında, mesane kanserinin, pioglitazon kullananlarda 7 (%0.06) hastada, kontrol gruplarında 2 (%0.02) hastada görüldüğü belirlenmiştir. Mevcut epidemiyolojik veriler de, özellikle bu ilacı en uzun süre ve en yüksek kümülatif dozlarda kullananlarda olmak üzere pioglitazon ile tedavi edilen diyabet hastalarındaki mesane kanseri riskinde küçük bir artış olduğu izlenimini vermektedir. Kısa süreli tedavi sonrası olası bir risk göz ardı edilemez.

Pioglitazon tedavisine başlanmadan önce mesane kanseri için risk faktörleri (yaş, tütün kullanma hikâyesi, bazı mesleki ya da kemoterapötik ajanlara maruz kalınması örneğin, siklofosfamid ya da pelvis bölgesine daha önce ışın tedavisi uygulanmış olması) değerlendirilmelidir. Mevcut herhangi bir makroskopik hemattüri, pioglitazon tedavisine başlanmadan önce tetkik edilmelidir.

Tedavi sırasında, makroskopik hemattüri ya da distüri veya sıkışma hissi gibi diğer semptomlar gelişecek olursa, hastalara hemen doktorlarına bilgi vermeleri önerilmelidir.

Sodyum uyarısı

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

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

PIO-MET ile etkileşim çalışmaları bulunmamaktadır. Aşağıdaki ifadeler her aktif madde için ayrı ayrı var olan verileri yansıtmaktadır.

##### Pioglitazon

Etkileşim çalışmaları, pioglitazonun digoksin, varfarin, fenpropion ve metforminin farmakokinetik veya farmakodinamiği üzerinde bir etki oluşturmadığını göstermiştir. Pioglitazonun sülfonilüreler ile birlikte kullanımının sülfonilürenin farmakokinetik özelliklerini etkilemediği düşünülmektedir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda, başlıca indüklenbilir sitokrom P450, 1A, 2C8/9 ve 3A4 olduğunu düşündürmektedir. *In 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 artırdığı 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 rifampisin 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), PIO-MET'in etken maddesi olan metformin nedeniyle meydana gelen laktik asidoz oranında yükselme gözlenmiştir. Alkol ve alkol içeren tıbbi ürünlerin kullanımından kaçınılmalıdır.



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 tübül sekresyon yoluyla elimine edilen katyonik ilaçlar (örn., simetidin), ortak renal tübül taşıma sistemleri için rekabet halinde olduklarından, teorik olarak etkileşime girme potansiyeline sahiptirler. Sağlıklı yedi gönüllü üzerinde yapılan çalışmada, günde iki kez uygulanan 400 mg simetidin metforminin sistemik maruziyetini (EAA) %50 ve  $C_{maks}$ 'ını %81 oranında artırdığını gözlenmiştir. Bu nedenle, metformin renal tübül 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 intrinsek 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 türünün dozu ayarlanmalıdır.

ACE inhibitörleri kan şekeri seviyesini düşürebilir. Gerekli olduğu takdirde, diğer tıbbi ürün ile tedavi sırasında antihiperglisemik türünün 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.

#### **Geriatrik 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)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların uygun bir doğum kontrolü yöntemi uygulaması önerilmektedir.

#### **Gebelik dönemi**

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.

PIO-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).

PIO-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, PIO-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 PIO-MET kullanmamalıdır.

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

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

**Pioglitazon ve metformin kombinasyonu**

**(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar:**

**Yaygın olmayan: Mesane kanseri**

**Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

**Yaygın: Anemi.**

**Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

**Yaygın: Kilo artışı**

**Sinir sistemi hastalıkları**

**Yaygın: Baş ağrısı**

**Göz hastalıkları**

**Yaygın: Görme bozuklukları.**

**Gastrointestinal hastalıkları**

**Yaygın olmayan: Flatulans.**

**Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

**Yaygın: Artralji**

**Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

**Yaygın: Hematüri.**

**Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

**Yaygın: Eretil fonksiyon bozukluğu.**

Aktif kontrollü karşılaştırma çalışmalarında, 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 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.

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

Pioglitazon ile yürütülen klinik çalışmalarda, ALT seviyelerinin normal üst limitin >3 katına yükselme insidansı plaseboya eş değer bulunmakla birlikte metformin veya sülfonilüre

karşılaştırma gruplarında görüldenden daha düşük bulunmuştur. 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 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.

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 insomnia yaygın olmayan olarak gözlenmiştir.

**(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar:**

Yaygın olmayan: Mesane kanseri

Pazarlama sonrası veriler

**Pioglitazon**

**Göz hastalıkları**

Bilinmiyor: Maküler ödem.

**Metformin**

**Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Çok seyrek: Uzun süreli metformin kullanımı sırasında Vitamin B<sub>12</sub> absorpsiyonunda ve serum seviyelerinde azalma. Hastalarda megaloplastik anemi gözlendiğinde böyle bir etiyoloji düşününcesi önerilmektedir.

Çok seyrek: Laktik asidoz (bkz. Bölüm 4.4 Kontrendikasyonlar)

**Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Tat alma bozukluğu.

### **Gastrointestinal hastalıkları**

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 hastalıkları**

İzole edilmiş raporlar: Karaciğer fonksiyon test anormallikleri veya hepatit

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Çok seyrek: Eritem, pruritus, ürtiker.

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

### **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 (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); Tel: 0 800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99).

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

PIO-MET ile ilgili doz aşımına dair veri mevcut değildir. PIO-MET'in içeriğindeki pioglitazon ve metformin'e ilişkin doz aşımına ilişkiler 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 grubu: Oral kan şekeri düşürücü ilaç kombinasyonları.

ATC kodu: A10BD05

PIO-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 (PPAR $\gamma$ ) güçlü ve seçici agonistidir. PPAR reseptörleri, insülin aktivasyonu için önemli olan adipoz doku, iskelet-kas ve karaciğer gibi önemli dokularda bulunmaktadır. PPAR $\gamma$  nükleer reseptör aktivasyonu glukoz ve lipid metabolizmasının kontrolünde rol oynayan insüline yanıt veren genlerin transkripsiyonunu modüle etmektedir. Diyabetik hayvan modellerinde, pioglitazonun tip 2 diyabette insülin direncinin karakteristik belirtileri olan hiperglisemi, hiperinsülinemi ve hipertrigliseridemiye azalttığı bildirilmiştir. Pioglitazon, insülin direncini azaltarak dolaşımdaki insülin etkinliğini artırdığından, endojen insülin yokluğunda kan glukozunu düşürmemektedir.

Tip 2 diyabet hastalarında açlık ve tokluk glisemik kontrolde iyileşme gözlenmiştir. Glisemik kontrolde iyileşme açlık ve tokluk plazma insülin konsantrasyonlarındaki artış ile ilişkilidir. Gliklazide karşılık pioglitazon monoterapisi klinik çalışmasında, pioglitazon tedavisi alan hastalarda glisemik kontrol % 69 sağlanmışken gliklazid tedavisi alanlarda %50 gözlenmiştir. Plasebo kontrollü klinik çalışmada, hastalar 12 ay boyunca pioglitazon veya plasebo almışlardır. Pioglitazon alan hastaların HbA<sub>1c</sub>'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 kütlelerinde artış olurken, visceral yağlanma anlamlı derecede azalmıştır. Pioglitazon ile vücut yağ dağılımında benzer değişimlere insülin duyarlılığındaki iyileşme de eşlik etmiştir. Birçok klinik çalışmada, plasebo ile karşılaştırıldığında pioglitazon alan hastaların total plazma trigliseridlerinde ve serbest yağ asitlerinde artış ve HDL-kolesterol seviyelerinde düşüş gözlenmiştir. LDL-kolesterol seviyelerinde ise, küçük ve klinik olarak anlamsız artışlar gözlenmiştir. Yirmi haftalık bir çalışmada, pioglitazon ile açlık trigliseridlerinde ve postprandiyal hipertrigliseridemide düşüş gözlenmiştir. Bu etkiler pioglitazonun glisemik etkisinden bağımsızdır ve glibenklamidden istatistikî olarak anlamlı derecede farklıdır.

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 antihyperglisemik 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 PIO-MET'in biyoeşdeğerliliğinin ayrı ayrı uygulanan pioglitazon ve metformin tabletlerin biyoeşdeğerliğine eşit olabileceğini göstermiştir.

Sağlıklı bireylere PIO-MET 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.