KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
PİOGTAN 30 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde:
Her tablet 30 mg pioglitazona eşdeğer miktarda 33,07 mg pioglitazon hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı)	75,53 mg
Kroskarmelloz sodyum	4,8 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Tablet.
Bir yüzünde "30" işareti bulunan, beyaz renkte, yuvarlak, düz tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1 Terapötik endikasyonlar
Pioglitazon, aşağıda açıklandığı gibi Tip 2 Diabetes Mellitus'un ikinci veya üçüncü basamak tedavisinde endikedir:

Monoterapi olarak;
- Kontrendikasyonlar veya intolerans nedeniyle metforminin uygun olmadığı, diyet ve egzersizle yeterince kontrol edilemeyen yetişkin hastalarda (özellikle fazla kilolu hastalarda)

Aşağıda belirtilenler ile kombinasyon halinde **ikili oral tedavi** olarak;

- Metformine ek olarak: metformin ile maksimum tolere edilen monoterapi dozuna rağmen yetersiz glisemik kontrolü olan yetişkin hastalarda (özellikle fazla kilolu hastalarda)
-Bir sülfonilüreye ek olarak: yalnızca sülfonilüre ile maksimum tolere edilen monoterapi dozuna rağmen yetersiz glisemik kontrolü olan, metformine intolerans gösteren veya metforminin kontrendike olduğu yetişkin hastalarda.

Aşağıda belirtilenler ile kombinasyon halinde **üçlü oral tedavi** olarak;
- Metformin ve bir sülfonilüreye ek olarak: ikili oral tedaviye rağmen yetersiz glisemik kontrolü olan yetişkin hastalarda (özellikle fazla kilolu hastalarda),
İnsüline ek olarak: Pioglitazon, kontrendikasyonlar veya intolerans nedeniyle metforminin uygun olmadığı, insülin tedavisi ile yetersiz glisemik kontrolü olan yetişkin Tip 2 Diyabetes Mellitus hastalarında insülin ile kombinasyon halinde de kullanılır (bkz. bölüm 4.4).

Pioglitazon tedavisine başlanmasından 3-6 ay sonra hastalar, tedaviye alınan yanıtın yeterliliğinin

(örn. HbA1c azalmasının) değerlendirilmesi amacıyla gözden geçirilmelidir. Yeterli yanıt alınamayan hastalarda, pioglitazon tedavisi kesilmelidir. Doktorlar uzun süreli tedaviye eşlik edebilecek potansiyel riskler nedeniyle, daha sonraki rutin değerlendirmelerinde pioglitazonla sağlanan faydanın devam ettiğini doğrulamalıdır (bkz. bölüm 4.4).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

PİOGTAN tedavisine günde bir kez 15 mg ya da 30 mg olarak başlanabilir. Doz kademeli olarak günde bir kez 45 mg'a kadar artırılabilir.

Uygulama şekli:

PİOGTAN tabletler tek başına ya da yiyeceklerle birlikte günde bir kez oral yolla alınır. Tabletler 1 bardak su ile yutulur.

İnsülin ile kombine edileceği durumda, pioglitazon tedavisinin başlatılmasından sonra mevcut insülin dozuyla devam edilebilir. Eğer hastada hipoglisemi bildirilirse, insülin dozu azaltılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

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

Karaciğer yetmezliği: PİOGTAN karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

PİOGTAN'ın güvenliliği ve etkililiği 18 yaşın altındaki çocuklarda ve ergenlerde belirlenmemiştir. Bu konuda veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2). Doktorlar tedaviye, özellikle pioglitazonun insülinle birlikte kullanıldığı hastalarda olmak üzere, mevcut en düşük dozda başlamalı ve doz daha sonra yavaş yavaş artırılmalıdır. (Bkz bölüm 4.4 Sıvı retansiyonu ve kalp yetersizliği).

4.3 Kontrendikasyonlar

Pioglitazon aşağıda belirtilen durumlarda kontrendikedir:

- Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Kalp yetmezliği veya kalp yetmezliği öyküsü (NYHA sınıf I-IV) olan hastalarda
- Karaciğer yetmezliği
- Diyabetik ketoasidoz
- Aktif mesane kanseri veya mesane kanseri hikayesi

- Nedeni araştırılmamış makroskopik hematüri

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemler

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

Sıvı retansiyonu ve kalp yetmezliği:
Pioglitazon kalp yetmezliğini şiddetlendirebilecek veya hızlandırabilecek ödeme neden olabilir. Doktorlar, konjestif kalp yetmezliği gelişimi için en az bir risk faktörüne sahip hastaları tedavi ederken (örn. daha önce yaşanmış miyokard infarktüsü ya da semptomatik koroner arter hastalığı veya yaşlılar) mümkün olan en düşük dozla başlamalı ve dozu kademeli olarak artırmalıdır.

Hastalar, özellikle de kardiyak rezervi azalmış olanlar, kalp yetmezliği kilo alımı veya ödem belirtileri ve semptomları açısından gözlenmelidir. İnsülin ile birlikte kullanıldığında veya kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda pioglitazon için pazarlama sonrası kalp yetmezliği vakaları rapor edilmiştir. Pioglitazon insülin ile birlikte kullanıldığında hastalar, kalp yetmezliği, kilo alımı ve ödem belirti ve semptomları açısından gözlenmelidir. İnsülin ve pioglitazon her ikisi de ödem ile ilişkili olduğundan, eşzamanlı uygulama ödem riskini artırabilir.

Selektif COX-2 inhibitörleri de dahil olmak üzere steroid olmayan antiinflamatuar ilaçların pioglitazonla birlikte kullanıldığı hastalarda pazarlama sonrası periferik ödem ve kalp yetmezliği vakaları da rapor edilmiştir. Kardiyak durumda herhangi bir bozulma meydana gelirse pioglitazon kesilmelidir.

Tip 2 diabetes mellitus ve daha önceden majör makrovasküler hastalığı bulunan 75 yaş altı hastalarda pioglitazon ile bir kardiyovasküler izlem çalışması yapılmıştır. Mevcut antidiyabetik ve kardiyovasküler tedaviye 3,5 yıla kadar pioglitazon veya plasebo dahil edilmiştir. Bu çalışma, kalp yetmezliği vakalarında bir artış göstermiş ancak mortalitede bir artışa neden olmamıştır.

Karaciğer fonksiyonunun izlenmesi:
Pazarlama sonrası deneyim sırasında ortaya çıkan hepatoselüler fonksiyon bozukluğuna ilişkin seyrek bildirimler mevcuttur (bkz. bölüm 4.8). Bu nedenle, pioglitazon ile tedavi edilen hastaların karaciğer enzimlerinin periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir. Tüm hastaların pioglitazon ile tedaviye başlanmadan önce karaciğer enzimleri kontrol edilmelidir. Başlangıçta yükselmiş karaciğer enzim düzeyleri (ALT > normalin üst sınırının 2,5 katı) ya da başka bir karaciğer hastalığı bulgusu olan hastalarda pioglitazon tedavisine başlanmamalıdır.

Pioglitazon tedavisine başlandıktan sonra karaciğer enzimlerinin klinik değerlendirmeye göre periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir. Eğer pioglitazon tedavisi sırasında, ALT düzeyleri normalin üst sınırının 3 katına kadar yükselirse karaciğer enzim düzeyleri bir an önce yeniden değerlendirilmelidir. Eğer ALT düzeyleri normalin üst sınırının 3 katında kalırsa tedavi kesilmelidir. Eğer herhangi bir hastada, açıklanamayan bulantı, kusma, karın ağrısı, halsizlik,

anoreksi ve/veya koyu idrar gibi karaciğer fonksiyon bozukluğunu düşündüren semptomlar ortaya çıkarsa, karaciğer enzimleri kontrol edilmelidir. Hastada pioglitazon tedavisine devam edip etmeme kararı laboratuvar sonuçları elde edilinceye kadar klinik olarak değerlendirilmelidir. Eğer sarılık gözlenirse ilaç tedavisine son verilmelidir.

Kırık riski:
3,5 yıla kadar olan tedavi süresince 8.100'den fazla pioglitazon ve 7.400 karşılaştırılan ilaç ile tedavi edilen hastanın kullanıldığı randomize, kontrollü, çift kör klinik çalışmalardan elde edilen kemik kırığı advers olay raporlarının analizinde kadınlarda kemik kırığı insidansında artış görülmüştür.

Pioglitazon kullanan kadınların %2,6'sında, karşılaştırılan ilaçla tedavi edilen kadınlarınsa %1,7'sinde kırık gözlenmiştir. Pioglitazon ile tedavi edilen erkeklerde kırık görülme sıklığında, karşılaştırılan ilaçlar ile tedavi edilenlere göre artış görülmemiştir (sırasıyla %1,3, %1,5)

Hesaplanan kırık insidansı, pioglitazonla tedavi edilen kadınlarda 1,9 kırık/ 100 hasta yılı iken, karşılaştırılan ilaç ile tedavi edilen kadınlarda ise 1,1 kırık/ 100 hasta yılı olarak hesaplanmıştır. Bu nedenle, pioglitazonla ilgili bu veri setinde kadınlar için gözlenen aşırı kırık riski, 100 hasta yılı kullanım başına 0,8 kırıktır.

3,5 yıl süreli kardiyovasküler risk PROactive çalışmasında, pioglitazonla tedavi edilen kadın hastaların 44/870 (% 5,1; **100 hasta yılı başına 1,0 kırık**) ünde kırık görülürken, karşılaştırılan ilaç ile tedavi edilen kadınlarda ise bu oran bu 23/905 (%2,5; **100 hasta yılı başına 0,5 kırık)** dir. Pioglitazon (%1,7) ile tedavi edilen erkeklerde, karşılaştırılan ilaç (%2,1) ile kıyaslandığında kırık oranında herhangi bir artış gözlenmemiştir.

Bazı epidemiyolojik çalışmalar, hem erkeklerde hem de kadınlarda benzer şekilde kırık riskinin arttığını ileri sürmektedir.

Kırık riski pioglitazonla tedavi edilen kadınlarda uzun süreli olarak dikkate alınmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

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

Hematoloji:
Pioglitazon ile tedavi sırasında hemodilüsyon ile uyumlu şekilde ortalama hemoglobinde (%4 bağıl düşüş) ve hematokritte (%4,1 bağıl düşüş) küçük bir düşüş olmuştur. Benzer değişiklikler, pioglitazon ile karşılaştırmalı çalışmalarda, metformin ile (hemoglobinde %3-4 ve hematokritte %3,6-4,1 bağıl düşüş) ve daha az oranda sülfonilüre ve insülin ile (hemoglobinde %1-2 ve

hematokritte %1- 3,2 bağıl düşüş) tedavi edilen hastalarda da görülmüştür.

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

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

Yaşlılar:
İnsülinle birlikte kullanım, ciddi kalp yetmezliği riskinin artmış olması nedeniyle yaşlılarda dikkatle değerlendirilmelidir.
İlerleyen yaşla ilişkili riskler (özellikle mesane kanseri, kırıklar ve kalp yetersizliği) ışığında, faydalar ve riskler dengesi yaşlılarda hem tedavi öncesinde hem de tedavi 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 hastada (%0,06), kontrol gruplarında 2 hastada (%0,02) görüldüğü belirlenmiştir. Epidemiyolojik çalışmalar da, pioglitazon ile tedavi edilen diyabetik hastalarda mesane kanseri riskinde küçük bir artış olduğunu desteklemiş, ancak tüm çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir risk artışı tespit edilmemiştir.

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

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

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

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

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

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Etkileşim çalışmaları pioglitazonun digoksin, varfarin, fenprokumon ve metforminin farmakokinetik ya da farmakodinamik özellikleri üzerinde herhangi bir önemli etkisi olmadığını göstermiştir. Pioglitazonun sülfonilüreler ile birlikte kullanımıyla sülfonilürenin farmakokinetik özelliklerinin etkilenmediği görülmektedir. İnsanlarda yapılan çalışmalar, başlıca indüklenebilir sitokromlar olan sitokrom P450, 1A, 2C8/9 ve 3A4 indüksiyonunu düşündürmemektedir. *In vitro* çalışmalar sitokrom P450'nin herhangi bir alt tipinde inhibisyon göstermemiştir. Bu enzimler ile metabolize olan oral kontraseptifler, siklosporin, kalsiyum kanal blokörleri ve HMGCoA redüktaz inhibitörleri gibi maddelerle etkileşim beklenmemektedir.

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

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

4.6 Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
PİOGTAN ile tedavi esnasında uygun bir kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır. Eğer bir hasta gebe kalmak istiyorsa ya da gebelik oluşursa tedaviye son verilmelidir.

Polikistik over sendromu olan hastalar için Bkz:Bölüm 4.4 *"Diğerleri"* alt başlığı

Gebelik dönemi
Pioglitazonun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

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

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

Laktasyon dönem
Pioglitazonun insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Pioglitazonun emziren sıçanların sütünde mevcut olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, pioglitazon emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
PİOGTAN'ın insanlar üzerindeki üreme yeteneğine ilişkin yeterli veri mevcut değildir.
Hayvan fertilite çalışmalarında çiftleşme, döllenme veya doğurganlık indeksi üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir.

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

4.8 İstenmeyen etkiler
Çift kör çalışmalarda pioglitazon alan hastalarda plasebodan daha fazla (> %0,5) ve izole bir vakadan daha sık bildirilen advers reaksiyonlar MedDRA sistemine ve mutlak sıklığa göre aşağıda listelenmiştir: Sıklıklar şöyle tanımlanmıştır:

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1,000 ila <1/100); seyrek (≥1/10,000 ila <1/1,000); çok seyrek (<1/10,000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık gruplamasındaki istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur.

İstenmeyen etkiler	Pioglitazon tedavi rejimine göre advers reaksiyonların sıklığı				
	Mono-terapi	Kombinasyon			
		Metformin ile	Sülfonilüre ile	Metformin ve sülfonilüre ile	Insülin ile
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar					
Üst solunum yolu enfeksiyonu	Yaygın	Yaygın	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Bronşit					Yaygın
Sinüzit	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Benign, malign veya türü belirtilmemiş neoplazmlar (kist ve polipler dahil)					
Mesane kanseri	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Kan ve lenf sistemi hastalıkları					
Anemi		Yaygın			
Bağışıklık sistemi Hastalıkları					
Aşırı duyarlılık ve alerjik reaksiyonlar[1]	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Metabolizma ve beslenme hastalıkları					
Hipoglisemi			Yaygın olmayan	Çok yaygın	Yaygın
İştah artışı			Yaygın olmayan		
Sinir sistemi hastalıkları					
Hipoestezi	Yaygın	Yaygın	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Başağrısı		Yaygın	Yaygın olmayan		
Baş dönmesini de içeren sersemlik hali			Yaygın		
Uykusuzluk	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan

Göz hastalıkları					
Görme bozukluğu[2]	Yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan		
Maküler ödem	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Kulak ve iç kulak hastalıkları					
Vertigo			Yaygın olmayan		
Kardiyak hastalıklar					
Kalp yetmezliği[3]					Yaygın
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları					
Dispne					Yaygın
Gastrointestinal hastalıkları					
Şişkinlik		Yaygın olmayan	Yaygın		
Deri ve derialtı doku hastalıkları					
Terleme			Yaygın olmayan		

İstenmeyen etkiler	Pioglitazon tedavi rejimine göre advers reaksiyonların sıklığı				
		Kombinasyon			
	Mono-terapi	Metformin ile	Sülfonilüre ile	Metformin ve sülfonilüre ile	Insülin ile
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları					
Kemik kırığı[4]	Yaygın	Yaygın	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Artralji		Yaygın		Yaygın	Yaygın
Sırt ağrısı					Yaygın
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları					
Hematüri		Yaygın			
Glikozüri			Yaygın olmayan		
Proteinüri			Yaygın olmayan		
Üreme sistemi ve meme hastalıkları					
Erektil disfonksiyon		Yaygın			
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları					
Ödem[5]					Çok yaygın
Yorgunluk			Yaygın olmayan		
Araştırmalar					
Kilo artışı[6]	Yaygın	Yaygın	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Kan kreatinin fosfokinaz artışı				Yaygın	
Laktik dehidrogenaz düzeyinde artış			Yaygın olmayan		
Alanin aminotransferaz artışı[7]	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor

Seçili advers reaksiyonların tanımı

[1] Pioglitazon ile tedavi edilen hastalarda aşırı duyarlılığa ilişkin pazarlama sonrası bildirimler alınmıştır. Bu reaksiyonlar anafilaksi, anjiyoödem ve ürtikeri içermektedir.

[2] Ağırlıklı olarak tedavinin başlarında olmak üzere görme bozukluğu bildirilmiştir ve diğer hipoglisemik tedavilerde görüldüğü gibi lensin kırılma indeksi ve şişkinliğindeki geçici değişikliğe bağlı olarak kan glukoz düzeyindeki değişiklikler ile ilişkilidir.

[3] Kontrollü klinik çalışmalarda pioglitazon tedavisi ile kalp yetmezliği bildirimlerinin insidansı, plasebo, metformin ve sülfonilüre gruplarındaki ile aynı olmuştur fakat insülin ile kombinasyon tedavisinde kullanıldığında daha yüksek bulunmuştur. Önceden mevcut majör makrovasküler hastalığı olan hastaların değerlendirildiği bir sonuç çalışmasında ciddi kalp yetmezliğinin insidansı, plasebo ile karşılaştırıldığında insülini içeren tedaviye eklenen pioglitazon ile %1,6 daha yüksek olmuştur. Ancak bu durum bu çalışmada mortalitede artışa yol açmamıştır. Pioglitazon ve insülin alan hastaların değerlendirildiği bu çalışmada, 65 yaşın altındaki hastalar ile karşılaştırıldığında ≥ 65 yaş hastalar arasında kalp yetmezliği olan daha yüksek bir hasta yüzdesi gözlenmiştir (%4,0 karşısında %9,7). Pioglitazonsuz insülin kullanan hastalarda kalp yetmezliği insidansı ≥ 65 yaş hastalar arasında %8,2 iken 65 yaşın altındakilerde %4,0 olmuştur. Kalp yetmezliği, pioglitazonun ticari kullanımı ile bildirilmiş ve pioglitazon insülin ile kombine kullanıldığında ya da kalp yetmezliği olan hastalarda kullanıldığında bildirimler daha sık olmuştur (bkz. bölüm 4.4)

[4] Pioglitazon ile tedavi edilen gruplarda 8100'ün üzerinde ve karşılaştırma ajanı ile tedavi edilen gruplarda 7400'ün üzerinde hastanın yer aldığı, 3,5 yıla varan sürelere sahip randomize, karşılaştırma ajanı kontrollü, çift kör çalışmalardan bildirilmiş olan kemik kırıkları advers reaksiyonların birleştirilmiş analizi gerçekleştirilmiştir. Karşılaştırm ajanına (%1,7) kıyasla pioglitazon (%2,6) alan kadınlarda daha yüksek bir kırık oranı gözlenmiştir. Karşılaştırma ajanına (%1,5) kıyasla pioglitazon (%1,3) alan erkeklerde kırık oranlarında herhangi bir artış görülmemiştir.

3,5 yıllık PROactive çalışmasında pioglitazon ile tedavi edilen 870 kadın hastanın 44'ü (%5,1) kırıklar deneyimlerken bu oran karşılaştırma ajanı ile tedavi edilen kadın hastalarda 23/905 (%2,5) olmuştur. Karşılaştırma ajanına (%2,1) kıyasla pioglitazon (%1,7) alan erkeklerde kırık oranlarında herhangi bir artış gözlenmemiştir. Pazarlama sonrasında hem erkek hem kadın hastalarda kemik kırıkları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4)

[5] Kontrollü klinik çalışmalarda bir yıldan fazla süreyle pioglitazon ile tedavi edilen hastaların %6-9'unda ödem bildirilmiştir. Karşılaştırma gruplarında (sülfonilüre, metformin) ödem oranları %2-5 olmuştur. Ödem bildirimleri genellikle hafif ila orta şiddette olmuş ve tedavinin bırakılmasını gerektirmemiştir.

[6] Aktif karşılaştırma ajanı kontrollü çalışmalarda monoterapi şeklinde verilen pioglitazon ile ortalama kilo artışı bir yılda 2-3 kg olmuştur. Bu değer, sülfonilüre ile aktif karşılaştırmalı grupta

gözlenen ile benzerdir. Kombinasyon çalışmalarında pioglitazon bir yılda, metformine eklendiğinde 1,5 kg ve bir sülfonilüreye eklendiğinde 2,8 kg ortalama ağırlık artışına neden olmuştur. Karşılaştırma gruplarında sülfonilürenin metformine eklenmesi 1,3 kg'lık ağırlık artışına ve metforminin bir sülfonilüreye eklenmesi 1,0 kg'lık ağırlık azalmasına yol açmıştır.

[7] Pioglitazon ile klinik çalışmalarda normalin üst sınırından >3 kat ALT yükselmelerinin insidansı plasebo ile eşit fakat metformin veya sülfonilüre karşılaştırma gruplarında görülenden daha düşük olmuştur. Karaciğer enzimlerinin ortalama düzeyleri, pioglitazon tedavisiyle düşmüştür. Pazarlama sonrası deneyimlerde seyrek karaciğer enzimlerinde yükselme ve hepatoselüler disfonksiyon vakaları görülmüştür. Çok seyrek durumlarda ölümcül sonuç bildirilmiş olmakla birlikte nedensel ilişki saptanmamıştır.

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER
5.1 Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar, Kan şekerini düşüren ilaçlar, İnsülinler hariç, Tiyazolidindionlar
ATC kodu: A10BG03

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

Tip 2 Diabetes Mellituslu hastalarda açlık ve tokluk glisemik kontrolü ilaçla düzelmiştir. Düzelmiş glisemik kontrol hem açlık hem de tokluk plazma insülin konsantrasyonlarında bir azalma ile ilişkilidir. Pioglitazon ile gliklazid monoterapisinin karşılaştırıldığı bir klinik çalışma tedavi başarısızlığına (tedavinin ilk altı ayından sonra HbA_{1c}'nin ≥ %8,0 olarak görülmesi şeklinde

tanımlanmıştır) dek geçen sürenin değerlendirilmesi amacıyla iki yıla uzatılmıştır. Kaplan-Meier analizinde, gliklazid ile tedavi edilen hastalarda tedavi başarısızlığına dek geçen süre pioglitazon ile tedavi edilenlere göre daha kısa bulunmuştur. İkinci yılda glisemik kontrol (HbA_{1c} <%8 olarak tanımlanmıştır) pioglitazon ile tedavi edilen hastaların %69'unda ve gliklazid ile tedavi edilenlerin %50'sinde devam etmiştir. Metformine eklendiğinde pioglitazon ile gliklazid'in karşılaştırıldığı iki yıllık bir kombinasyon tedavisi çalışmasında, başlangıca göre ortalama değişiklik olarak ölçülen glisemik kontrol HbA1c, bir yıl sonra tedavi grupları arasında benzer çıkmıştır. İkinci yıl boyunca pioglitazon ile HbA1c 'nin kötüleşme oranı, gliklazide göre daha az olmuştur.

Plasebo kontrollü bir çalışmada, üç aylık insülin optimizasyon periyoduna rağmen yetersiz glisemik kontrolü olan hastalar 12 ay boyunca pioglitazon veya plaseboya randomize edilmiştir. Pioglitazon kullanan hastalarda, tek başına insüline devam edenlere kıyasla HbA1c'de ortalama %0,45'lik bir azalma ve pioglitazon ile tedavi edilen grupta insülin dozunda bir azalma olmuştur.

HOMA analizi pioglitazonun beta hücre fonksiyonunu düzeltmesi yanısıra insülin duyarlılığını artırdığını göstermektedir. İki yıllık klinik çalışmalar bu etkinin sürdüğünü göstermiştir.

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

Pioglitazonun etkisi (45 mg monoterapiye karşın plasebo) tip 2 diyabetlilerde 18 haftalık küçük bir çalışmada incelenmiştir. Pioglitazon anlamlı kilo artışı ile ilişkili bulunmuştur. Viseral yağ anlamlı şekilde azalmışken ekstra-abdominal yağ kütlesinde artış olmuştur. Pioglitazon kullanımı sırasında vücut yağ dağılımında benzer değişikliklere insülin duyarlılığında artış eşlik etmiştir. Çoğu klinik çalışmada plaseboya göre total plazma trigliseridleri ve serbest yağ asidlerinde azalma ve HDL-kolesterol düzeylerinde artış gözlenmiş olup LDL-kolesterol düzeylerinde küçük ancak klinik olarak anlamlı olmayan artışlar saptanmıştır.

İki yıla kadar süren klinik çalışmalarda pioglitazon, plaseboya, metformine ya da gliklazide göre total plazma trigliseridlerini ve serbest yağ asidlerini azaltmış ve HDL kolesterol düzeylerini artırmıştır. LDL kolesterol düzeylerinde pioglitazon plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı artışlara neden olmamış, buna karşın metformin ve gliklazid ile azalmalar gözlenmiştir. 20 haftalık bir çalışmada pioglitazon, açlık trigliseridlerini azaltması yanısıra, hem emilmiş hem de hepatik olarak sentezlenen trigliseridler üzerinde etki ederek postprandiyal hipertrigliseridemiyi de azaltmıştır. Bu etkiler, pioglitazonun glisemi üzerindeki etkilerinden bağımsız ve glibenklamidden istatistiksel 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. Çalışma popülasyonunun ortalama yaşı 62 ve ortalama diyabet süresi 9,5 yıldır. Çalışmaya alınmaya uygun olabilmek için hastalarda miyokard infarktüsü, inme, perkütan kardiyak girişim ya da koroner arter bypass grefti, akut koroner sendrom, koroner arter hastalığı ya da

periferik arteriyel obstrüktif hastalıklardan biri ya da daha fazlasının bulunması gerekmekteydi Hastaların yaklaşık yarısı daha önce miyokard infarktüsü geçirmişti ve yaklaşık % 20'si bir inme yaşamıştı. Hastaların hemen hemen tümü (%95) kardiyovasküler ilaçlar (beta blokörler, anjiyotensin dönüştürücü (ACE) inhibitörleri, anjiyotensin II antagonistleri, kalsiyum kanal blokörleri, nitratlar, diüretikler, asetilsalisilik asit, statinler, fibratlar) alıyordu.

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

5.2 Farmakokinetik Özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

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

Dağılım:

İnsanlarda sanal dağılım hacmi 0,25 L/kg'dır.

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

Biyotransformasyon:

Pioglitazon alifatik metilen gruplarının hidroksilasyonu ile yaygın olarak karaciğerde metabolize edilmektedir. Bu esas olarak sitokrom P4502C8 yoluyla olsa da daha az düzeyde birçok başka izoform görev yapmaktadır. Tanımlanmış altı metabolitin üçü aktiftir (M-II, M-III ve M-IV). Aktivite, konsantrasyonlar ve proteine bağlanma dikkate alındığında, pioglitazon ve metabolit M- III etkinliğe eşit katkıda bulunmaktadır. Buna dayanarak, M-IV'ün etkinliğe katkısı pioglitazonun yaklaşık üç katı iken M-II'nin göreceli etkinliği çok azdır.

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

Etkileşim çalışmaları pioglitazonun digoksin, varfarin, fenprokumon ve metforminin farmakokinetik ya da farmakodinamik özellikleri üzerinde herhangi bir önemli etkisi olmadığını

göstermiştir. Pioglitazonun gemfibrozille (sitokrom P4502C8 inhibitörü) ya da rifampisinle sitokrom P4502C8 indükleyicisi) eş zamanlı kullanımının pioglitazon plazma konsantrasyonunu sırasıyla artırdığı ya da azalttığı bildirilmiştir. (bkz. bölüm 4.5)

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

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:
Bilgi bulunmamaktadır.

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

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

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

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

Kapsamlı *in vivo* ve *in vitro* genotoksisite çalışmaları dizisinde pioglitazonun, genotoksik potansiyele sahip olmadığı görülmüştür. Pioglitazon ile 2 yıla kadar süre ile tedavi edilen sıçanlarda üriner mesane epitelinde hiperplazi (erkek ve dişi) ve tümör (erkek) insidansında artış görülmüştür.
Üriner taşların oluşumu ve varlığı, ardından iritasyon ve hiperplazi, erkek sıçanda gözlemlenen tümörijenik tepkinin mekanik temeli olarak kabul edilmiştir. Erkek sıçanlarda yapılan 24 aylık bir

mekanistik çalışma, pioglitazon uygulamasının mesanede hiperplastik değişiklik insidansında artışa yol açtığını göstermiştir. Diyetteki asitlenme önemli ölçüde azalmış, ancak tümör insidansını ortadan kaldırmamıştır. Mikrokristallerin varlığı hiperplastik yanıtı şiddetlendirmiş, ancak hiperplastik değişikliklerin birincil nedeni olarak kabul edilmemiştir. Erkek sıçandaki tümörijenik bulguların insanlarda görülebilmesi ihtimali saf dışı edilemez.
Hem dişi hem de erkek farelerde tümörijenik yanıt saptanmamıştır. Mesane hiperplazisi, 12 aya kadar tedavi edilen köpeklerde ve maymunlarda görülmemiştir.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kroskarmelloz sodyum
Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı)
Hidroksipropilselüloz LH-11
Magnezyum stearat
Hidroksipropilselüloz (Klusel LF)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25ºC altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Al/Al blisterlerde, 30 ve 90 tablet içeren kutularda.

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

Özel bir gereksinim yoktur.
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Şişli-İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

214/85

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.03.2008

Ruhsat yenileme tarihi: 01.10.2013

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

21.01.2026