

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PİO-ALA 15/600 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Her bir film kaplı tablet 15 mg pioglitazona eşdeğer miktarda 16,54 mg pioglitazon HCl ve 600 mg alfa lipoik asit içerir.

Yardımcı maddeler:

Lesitin (soya (E322)) 0,7 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Oblong, bikonveks, turuncu renkli film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

PİO-ALA, Tip II Diabetes Mellitus'ta yalnızca diğer oral antidiyabetik ilaçlar ile kontrol altına alınamayan hastalarda tek başına ya da diğer oral antidiyabetik ilaçlar ile kombine kullanılır ve periferal (sensomotor) diyabetik polinöropati semptomlarının tedavisinde endikedir.

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi

PİO-ALA tedavisine günde bir kez bir PİO-ALA 15/600 mg film kaplı tablet ya da bir PİO-ALA 30/600 mg film kaplı tablet olarak başlanabilir. Doz kademeli olarak günde bir kez bir PİO-ALA 45/600 mg film kaplı tablete kadar arttırılabilir.

Şiddetli periferik (sensomotor) diyabetik polinöropati semptomlarının olduğu vakalarda tedaviye, PİO-ALA'nın etken maddelerinden biri olan alfa lipoik asit infüzyonu ile başlanabilir.

Diyabetik polinöropati kronik bir rahatsızlık olduğu için, uzun dönemli tedavi gerekebilir.

Diyabetik polinöropati tedavisinin temeli diyabetin optimum kontrolüdür.

Uygulama şekli

PİO-ALA film kaplı tabletler çiğnenmeden, yeterli miktarda sıvı ile mide boşken alınmalıdır. Gıdalarla birlikte alınımı PİO-ALA'nın içeriğindeki alfa lipoik asit emilimini azaltabilir. Bu nedenle, özellikle gastrik boşalma süresi uzamış hastalarda tabletler kahvaltıdan yarım saat önce alınmalıdır.

İnsülin ile kombine edileceği durumda, mevcut insülin dozuna PİO-ALA tedavisine başlayıncaya kadar 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) PİO-ALA'nın içeriğindeki pioglitazon için doz ayarlaması gerekli değildir (Bkz. Bölüm 5.2). PİO-ALA'nın içeriğindeki alfa lipoik asit için böbrek yetmezliği olan hastalara özel çalışma yürütülmemiştir.

Diyalizdeki hastalara ilişkin pioglitazon ile ilgili yeterli bilgi bulunmadığından bu hastalarda PİO-ALA kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

PİO-ALA'nın içeriğindeki alfa lipoik asit için karaciğer yetmezliği olan hastalara özel çalışma yürütülmemiştir. PİO-ALA'nın içeriğindeki pioglitazon nedeniyle, PİO-ALA karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

On sekiz yaş altındaki hastalarda pioglitazon ve alfalipoik asit kullanımına ait yeterli klinik deneyim olmadığından, bu yaş grubunda PİO-ALA kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

Geriyatrik popülasyon:

Doktorlar tedaviye, özellikle PİO-ALA'nın insülinle birlikte kullanıldığı hastalarda olmak üzere, mevcut en düşük dozda başlamalı ve doz daha sonra yavaş yavaş arttırılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 Sıvı retansiyonu ve kalp yetersizliği).

Yaşlı hastalarda (>65 yaş) PİO-ALA'nın içeriğindeki alfa lipoik asite özel çalışma yürütülmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

PİO-ALA, aşağıda belirtilen durumlarda kontrendikedir.

- Pioglitazon, alfa lipoik aside ya da PİO-ALA'nın içerdiği maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Kalp yetmezliği veya kalp yetmezliği öyküsü (NYHA sınıf I-IV) olan hastalarda,
- Karaciğer yetmezliği olan hastalarda,
- Diyabetik ketoasidozu olan hastalarda,
- Aktif mesane kanseri veya mesane kanseri hikayesi olan hastalarda,
- Nedeni araştırılmamış makroskopik hematürisi olan hastalarda,
- 18 yaş altındaki hastalarda.

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Pioglitazon

Sıvı retansiyonu ve kalp yetmezliği:

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

Pioglitazon kalp yetmezliğini alevlendirebilecek ya da hızlandırabilecek sıvı retansiyonuna yol açabilir. Konjestif kalp yetmezliği gelişimi açısından en az bir risk faktörü bulunan hastalar (örn. daha önceden miyokard infarktüsü ya da semptomatik koroner arter hastalığı) tedavi edilirken, hekimler mevcut en düşük doz ile başlamalı ve dozu kademeli olarak arttırmalıdır. Hastalar ve özellikle kardiyak rezervi azalmış olanlar, kalp yetmezliği belirti ve semptomları, kilo alımı veya ödem yönünden gözlenmelidir. İlaç pazara verildikten sonra,

pioglitazonun insülin ile kombine olarak kullanılması durumunda ya da önceden kardiyak yetmezlik öyküsü bulunan hastalarda kalp yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Ayrıca, Pioglitazon ve selektif COX-2 inhibitörleri içeren NSAİ'lerin (Non steroidal antiinflamatuvar ilaçlar) birlikte kullanıldığı hastalarda periferik ödem ve kalp yetmezliği vakaları bildirilmiştir.

Pioglitazon insülin ile birlikte kullanıldığında ya da kalp yetmezliği geçmişi olan hastalarda kalp yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Pioglitazon insülin ile birlikte kullanıldığında hastalar kalp yetmezliği, kilo artışı ve ödem belirti ve semptomları açısından gözlenmelidir. Sıvı retansiyonu ile ilişkili olduklarından insülin ve pioglitazonun birlikte uygulanmaları ödem riskini arttırabilir. Eğer kardiyak durumda herhangi bir bozulma ortaya çıkarsa pioglitazon tedavisi sonlandırılmalıdır.

Tip 2 diabetes mellitus ve daha önceden majör kardiyovasküler hastalığı bulunan 75 yaş altı hastalarda pioglitazon ile bir kardiyovasküler sonuç çalışması yapılmıştır. Mevcut antidiyabetik ve kardiyovasküler tedaviye 3.5 yıla kadar uzanan süreyle pioglitazon ya da plasebo ilave edilmiştir. Bu çalışma, kalp yetmezliği bildiriminde bir artış olduğunu göstermiştir, ancak bu durum bu çalışmada bir mortalite artışına yol açmamıştır. 75 yaş üzerindeki hastalardaki sınırlı deneyim nedeniyle bu hasta grubunda dikkatli olunmalıdır.

Karaciğer fonksiyonunun izlenmesi:

Pazarlama sonrası deneyim sırasında ortaya çıkan hepatoselüler fonksiyon bozukluğuna ilişkin seyrek bildirimler mevcuttur (Bkz. Bölüm 4.8). Bu nedenle, pioglitazon ile tedavi edilen hastaların karaciğer enzimlerinin periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir. Tüm hastaların pioglitazon ile tedaviye başlamadan önce karaciğer enzimleri kontrol edilmelidir. Başlangıçta yükselmiş karaciğer enzim düzeyleri (ALT > normal üst sınırın 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 normal üst sınırın 3 katına kadar yükselirse karaciğer enzim düzeyleri bir an önce yeniden değerlendirilmelidir. Eğer ALT düzeyleri normal üst sınırın 3 katında kalırsa tedavi kesilmelidir. Eğer herhangi bir hastada, açıklanamayan bulantı, kusma, karın ağrısı, halsizlik, anoreksi ve/veya koyu idrar gibi karaciğer fonksiyon bozukluğunu düşündüren semptomlar ortaya çıkarsa, karaciğer enzimleri kontrol edilmelidir. Hastada pioglitazon tedavisine devam

edip etmeme kararı laboratuvar sonuçları elde edilinceye kadar klinik olarak değerlendirilmelidir. Eğer sarılık gözlenirse ilaç tedavisine son verilmelidir.

Kırık riski:

Pioglitazon klinik çalışma veri tabanı değerlendirildiğinde, pioglitazon ile tedavi edilen kadın hastalarda kırık insidansının arttığı görülmüştür. Bu hastalar, plasebo ya da aktif farklı bir ilaç grubu ile kıyaslandığında bu kırıkların çoğunluğunun distal alt ekstremitte (ayak, ayak bileği, fibula, tibia) ya da distal üst ekstremitte (el, ön kol, bilek) bölgelerini içerdiği saptanmıştır. Artmış kırık riskleri erkeklerde gözlenmemektedir.

3.5 yıla kadar olan tedavi süresince 8100 pioglitazon ve 7400 karşılaştırılan ilaç ile tedavi edilen hastanın kullanıldığı randomize, kontrollü, çift kör klinik çalışmalardan elde edilen kemik kırığı advers olay raporlarının analizinde kadınlarda kemik kırığı insidansında artış görülmüştür.

Pioglitazon kullanan kadınların %2.6'sında, karşılaştırılan ilaçla tedavi edilen kadınlarınsa %1.7'sinde kırık gözlenmiştir. Pioglitazon ile tedavi edilen erkeklerde kırık görülme sıklığında, karşılaştırılan ilaçlar ile tedavi edilenlere göre artış görülmemiştir (sırasıyla %1.3, %1.5).

Hesaplanan kırık insidansı, pioglitazonla tedavi edilen kadınlarda 1.9 kırık/100 hasta yılı iken, karşılaştırılan ilaç ile tedavi edilen kadınlarda ise 1.1 kırık/100 hasta yılı olarak hesaplanmıştır.

3.5 yıl süreli kardiyovasküler risk PROactive çalışmasında, pioglitazonla tedavi edilen kadın hastaların 44/870 (% 5.1; 100 hasta yılı başına 1.0 kırık)'ünde kırık görülürken, karşılaştırılan ilaç ile tedavi edilen kadınlarda ise bu oran 23/905 (%2.5; 100 hasta yılı başına 0.5 kırık)'dir. Pioglitazon (% 1.7) ile tedavi edilen erkeklerde, karşılaştırılan ilaç (% 2.1) ile kıyaslandığında kırık oranında herhangi bir artış gözlenmemiştir.

Kırık riski pioglitazonla tedavi edilen kadınlarda uzun süreli olarak dikkate alınmalıdır.

Kilo artışı:

Pioglitazon ile yapılan klinik çalışmalarda doza bağımlı, yağ birikimine ve bazı vakalarda birlikte olan sıvı retansiyonuna bağlı olabilen kilo artışı kanıtı ortaya çıkmıştır. Bazı vakalarda kilo artışı kalp yetmezliğinin bir semptomu olabilir, bu nedenle kilo yakinen izlenmelidir.

Diyetin kontrol edilmesi diyabet tedavisinin bir bölümünü oluşturur. Hastaların kalori kontrollü bir diyetle kesinlikle uymaları önerilmelidir.

Hematoloji:

Pioglitazon ile tedavi sırasında hemodilüsyon ile uyumlu şekilde ortalama hemoglobinde (%4 bağıl düşüş) ve hematokritte (%4.1 bağıl düşüş) küçük bir düşüş olmuştur. Benzer değişiklikler, pioglitazon ile karşılaştırmalı çalışmalarda, metformin ile (hemoglobinde %3-4 ve hematokritte %3.6-4.1 göreceli düşüş) ve daha az oranda sülfonilüre ve insülin ile (hemoglobinde %1-2 ve hematokritte %1- 3.2 göreceli düşüş) tedavi edilen hastalarda da görülmüştür.

Hipoglisemi:

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

Göz hastalıkları:

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

Yaşlılar:

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

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

Mesane kanseri:

Pioglitazonla yapılan klinik çalışmaların bir meta-analizinde, mesane kanseri, pioglitazon kullanan hastalarda (19 vaka/12506 hasta, %0.15), kontrol gruplarına kıyasla (7 vaka/10212

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

Pioglitazon tedavisine başlanmadan önce mesane kanseri için risk faktörleri (yaş, tütün kullanma hikayesi, bazı mesleki ya da kemoterapötik ajanlara maruz kalınması örneğin, siklofosamid 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).

Alfa lipoik asit

Alfa lipoik asit uygulaması sonrasında klinik önemi olmayan anormal idrar kokusu gözlemlenebilir.

PİO-ALA her dozunda 0,7 mg lesitin (soya yağı) ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalar, bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Pioglitazon

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 indüklenbilir sitokromlar olan sitokrom P4501A, P4502C8/9 ve P4503A4'ün indüksiyonunu düşündürmemektedir. *In vitro* çalışmalar sitokrom P450'nin herhangi bir alt tipinde inhibisyon göstermemiştir. Bu enzimler ile metabolize olan oral kontraseptifler, siklosporin, kalsiyum kanal blokörleri ve HMGCoA redüktaz inhibitörleri gibi maddelerle etkileşim beklenmemektedir.

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

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

Alfa lipoik asit

Alfa lipoik asit ile birlikte kullanıldığında sisplatinin etkisi azalabilir.

Alfa lipoik asit bir metal şelatördür ve dolayısıyla metal içeren ürünler (örn. demir preparatları, magnezyum preparatları ve kalsiyum içeriğinden dolayı süt ürünleri) ile beraber uygulanmamalıdır. Eğer alfa lipoik asidin toplam günlük dozu kahvaltıdan 30 dakika önce alınmışsa, demir ve/veya magnezyum preparatları öğle veya akşam alınmalıdır.

İnsülin ve/veya oral antidiyabetik ajanların kan şekerini düşürücü etkileri artabilir. Dolayısıyla, özellikle alfa lipoik asit ile tedavinin başlangıcında kan glukoz düzeyinin düzenli bir şekilde izlenmesi gerekir. Bazı vakalarda, hipoglisemi semptomlarından kaçınmak için insülin ve/veya oral antidiyabetiklerin dozlarının azaltılması gerekli olabilir.

Düzenli olarak alkol tüketimi, nöropatik klinik tablonun gelişmesi ve ilerlemesi için önemli bir risk faktörüdür ve dolayısıyla PİO-ALA ile tedavinin başarısını da olumsuz bir şekilde etkileyebilir. Bu nedenle, diyabetik nöropati şikayeti olan hastaların olabildiğince alkol almaktan kaçınmaları önerilir. Bu durum aynı zamanda tedaviye ara verilen dönemler için de geçerlidir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

PİO-ALA'nın içeriğindeki alfa lipoik asit ile yapılan üreme toksikolojisi çalışmaları, fertilité, erken embriyonik gelişim ve bunun ötesinde fetüs üzerine zararlı etkilerinin olduğunu göstermemiştir. PİO-ALA'nın içeriğindeki pioglitazon nedeniyle, hastalar gebelik riskinin farkında olmalı ve eğer bir hasta gebe kalmak istiyorsa ya da gebelik oluşursa tedaviye son verilmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar PİO-ALA ile tedavileri süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi

PİO-ALA'nın içeriğindeki pioglitazon ve alfa lipoik asidin 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 PİO-ALA'nın içeriğindeki pioglitazonun fetal büyümeyi engellediği belirgindir. Bu, pioglitazonun gebelikteki maternal hiperinsülinemiye ve artmış insülin direncini azaltmasına ve böylece fetal büyüme için gerekli metabolik substratları azaltıcı etkisine bağlanmıştır. Bu tür bir mekanizmanın insanlardaki önemi iyi bilinmemektedir.

PİO-ALA gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

PİO-ALA'nın içeriğindeki pioglitazon ve alfa lipoik asidin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Alfa lipoik asidin süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, pioglitazonun sütte atıldığını göstermektedir. Bu nedenle PİO-ALA emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

PİO-ALA'nın içeriğindeki pioglitazonun insanlar üzerindeki üreme yeteneğine ilişkin yeterli veri mevcut değildir. PİO-ALA'nın içeriğindeki alfa lipoik asit ile hayvanlarda yapılmış üreme toksikolojisi çalışmaları, üreme yeteneği/fertilite üzerine herhangi bir etki göstermemiştir.

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PİO-ALA'nın içeriğindeki pioglitazon ve alfa lipoik asidin araç ve makine kullanımı becerisi üzerinde herhangi bir etkisi gözlenmemiştir. Ancak görme ile ilgili rahatsızlığı olanlar araç ve makine kullanırken dikkatli olmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

Pioglitazon ve alfa lipoik asit için istenmeyen etkiler MedDRA sistemine ve mutlak sıklığa göre aşağıda listelenmiştir: Sıklıklar şöyle tanımlanmıştır:

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). Her sıklık gruplamasındaki istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasında göre sunulmuştur.

İstenmeyen etkiler	Pioglitazon tedavi rejimine göre advers reaksiyonlar					Alfa lipoik asit tedavi rejimine göre advers reaksiyonlar Monoterapi
	Monoterapi	Kombinasyon				
		Metformin ile	Sülfonilüre ile	Metformin ve sülfonilüre ile	İnsülin ile	
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar						
Üst solunum yolu enfeksiyonu	Yaygın	Yaygın	Yaygın	Yaygın	Yaygın	
Bronşit					Yaygın	
Sinüzit	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	
Kan ve lenf sistemi hastalıkları						
Anemi		Yaygın				
Bağışıklık sistemi hastalıkları						
Ürtiker, kaşıntı ve deride döküntü gibi alerjik reaksiyonlar (1)	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Çok seyrek

Metabolizma ve beslenme hastalıkları						
Hipoglisemi			Yaygın olmayan	Çok yaygın	Yaygın	
İştah artışı			Yaygın olmayan			
Sinir sistemi hastalıkları						
Hipoestezi	Yaygın	Yaygın	Yaygın	Yaygın	Yaygın	
Baş ağrısı		Yaygın	Yaygın olmayan			
Sersemlik, baş dönmesi			Yaygın			Yaygın
Uykusuzluk	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	
Tat duyusunda değişiklik ve bozukluk						Çok seyrek
Göz hastalıkları						
Görme bozukluğu (2)	Yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan			
Maküler ödem (3)	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	
Kulak ve iç kulak hastalıkları						
Vertigo			Yaygın olmayan			

Kardiyak hastalıklar						
Kalp yetmezliği(4)					Yaygın	
İyi huylu ve kötü huylu neoplazmlar (kist ve polipler de dahil olmak üzere)						
Mesane kanseri	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar						
Dispne					Yaygın	
Gastrointestinal hastalıklar						
Şişkinlik		Yaygın olmayan	Yaygın			
Bulantı						Yaygın
Gastrointestinal bozukluklar (kusma, mide ağrısı, bağırsak ağrısı ve diyare)						Çok seyrek
Deri ve deri altı doku hastalıkları						
Terleme			Yaygın olmayan			

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları						
Kemik kırığı(5)	Yaygın	Yaygın	Yaygın	Yaygın	Yaygın	
Artralji		Yaygın		Yaygın	Yaygın	
Sırt ağrısı					Yaygın	
Böbrek ve idrar yolu hastalıklar						
Hematüri		Yaygın				
Glukozüri			Yaygın olmayan			
Proteinüri			Yaygın olmayan			
Üreme sistemi ve meme hastalıkları						
Eretil disfonksiyon		Yaygın				
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar						
Ödem					Çok yaygın	
Yorgunluk			Yaygın olmayan			

Artmış glukoz kullanımı nedeniyle kan glukoz seviyesinde düşme ve buna bağlı hipoglisemi belirtileri (baş dönmesi, terleme, baş ağrısı ve bulanık görme)						Çok seyrek
Araştırmalar						
Kilo artışı (6)	Yaygın	Yaygın	Yaygın	Yaygın	Yaygın	
Kandaki kreatin fosfokinaz düzeyinde artış				Yaygın		
Laktik dehidrogenaz düzeyinde artış			Yaygın olmayan			
Alanin aminotransferaz artışı (7)	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	

Numaralandırılan advers reaksiyonların açıklaması:

- 1) Pazarlama sonrası pioglitazon tedavisi gören hastalarda anafilaksi, anjiyoödem ve ürtiker gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir.
- 2) Görme bozuklukları tedavinin erken döneminde bildirilmiştir ve diğer hipoglisemik bileşiklerde görüldüğü gibi kan glukozu değişiklikleri ile ilişkilidir.
- 3) Kontrollü klinik çalışmalarda bir yıldan fazla süreyle pioglitazon ile tedavi edilen hastaların %6-9'unda ödem bildirilmiştir. Karşılaştırılan gruplarda (sülfonilüre,

metformin) ödem oranları %2-5 arasında bulunmuştur. Ödem bildirimleri genellikle hafif ila orta düzeydedir ve çoğunlukla tedavinin bırakılmasını gerektirmemiştir.

- 4) Daha önceden major makrovasküler hastalığı olan hastalarla yapılan bir sonuç çalışmasında, ciddi kalp yetmezliği insidansı, insülin tedavisine eklendiğinde pioglitazon ile plaseboya göre % 1.6 daha yüksek bulunmuştur. Ancak, bu durum bu çalışmada bir mortalite artışına yol açmamıştır. 65 yaş ve üzerindeki hastalarda pioglitazon ve insülinin birlikte kullanımının, kalp yetmezliğine sebep olma olasılığı (%9.7) bu yaş grubunun altındaki hastalara göre daha fazladır (%4.0). Pioglitazon kullanmayıp, insülin tedavisi gören 65 yaş ve üzeri hastalarda kalp yetmezliği görülme oranı %8.2 iken bu yaş grubu altındaki hastalarda oran %4.0 olarak gözlenmiştir. Pioglitazon ile kalp yetmezliği nadiren bildirilmiştir, ancak insülin ile kombinasyon halinde kullanıldığında veya kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda kullanıldığında kalp yetmezliği daha sık bildirilmiştir.
- 5) 3.5 yıllık bir sürede 8100 pioglitazonla ve 7400 karşılaştırılan ilaç ile tedavi edilen grupların kullanıldığı randomize, karşılaştırılmalı, çift kör klinik çalışmalardan elde edilen kemik kırığı advers olay raporları analiz edilmiştir. Pioglitazon kullanan kadınlarda (%2.6), karşılaştırılan ilaç kullananlara (%1.7) göre kırıklarda yüksek bir oran gözlenmiştir. Pioglitazon ile tedavi edilen erkekler (%1.3) karşılaştırılan ilaç ile tedavi edilenlerle (%1.5) kıyaslandığında kırıklarda bir artış gözlenmemiştir. 3,5 yıllık PROactive çalışmasında karşılaştırma ilacı alan kadın hastaların 23/905 (%2,5)'ine kıyasla, pioglitazon ile tedavi edilen kadın hastaların 44/870 (%5,1)'inde kemik kırığı gözlenmiştir. Karşılaştırılan ilaç ile tedavi edilen erkeklerle (%2,1) kıyaslandığında pioglitazon ile tedavi edilen erkeklerde (%1,7) kırıklarda bir artış gözlenmemiştir.
- 6) Aktif karşılaştırmalı kontrollü çalışmalarda monoterapi şeklinde verilen pioglitazon ile ortalama kilo artışı bir yılda 2-3 kg olmuştur. Bu, sülfonilüre ile aktif karşılaştırmalı grupta görülene benzerdir. Pioglitazon ve metformin kombinasyonu tedavisinden bir yıldan uzun bir süre sonrasında ortalama kilo artışı 1,5 kg, Pioglitazon ve sülfonilüre kombinasyonu tedavisinden sonra ise ortalama kilo artışı 2,8 kg olarak bildirilmiştir.
- 7) Pioglitazon ile yapılan klinik çalışmalarda ALT'de normal üst sınırın üç katından daha fazla yükselmelerin insidansı plaseboya eşit, ancak metformin ya da sülfonilüre karşılaştırma gruplarında görülenlerden daha düşük olmuştur. Ortalama karaciğer

enzimlerinin düzeyleri pioglitazon tedavisi ile düşmüştür. Pazarlama sonrası deneyimler sırasında karaciğer enzimlerinde seyrek olarak yükselme ve karaciğer fonksiyon bozukluğu vakaları gözlenmiştir. Her ne kadar çok az vakada fatal sonuç bildirilmişse de, nedensel ilişki ortaya konmamıştır.

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

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 olarak uygulanması 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.

Alfa lipoik asit

Doz aşımı durumunda, bulantı, kusma ve baş ağrısı olabilir.

Alkol ile birlikte 10 ila 40 g arasındaki alfa lipoik asit oral dozlarının kazara veya intihar amaçlı alımından sonra bazen ölümlü sonuçlanabilen ciddi intoksikasyon görülmüştür.

Böyle bir intoksikasyonun klinik görünümü, başlangıçta psikomotor huzursuzluk veya bilinç bulanıklığı, daha sonra genellikle jeneralize nöbet ve laktik asidoz gelişimidir.

Ayrıca, alfa lipoik asit yüksek dozları ile intoksikasyon sonucu, hipoglisemi, şok, rabdomiyoliz, hemoliz, yaygın intravasküler koagülasyon (DIC), kemik iliği depresyonu ve çoklu organ yetersizliği bildirilmiştir.

Tedavi:

Alfa lipoik asit ile (örn. yetişkinlerde 10 x 600 mg'dan fazla ve çocuklarda vücut ağırlığına göre kilogram başına 50 mg'dan daha fazla) önemli bir intoksikasyon şüphesi bile, acil

hastaneye yatış ve intoksikasyonu tedavi edecek standart girişimlerin (örn. gastrik lavaj, aktif kömür, vs.) başlatılmasını gerektirir. Jeneralize nöbet, laktik asidoz ve yaşamı tehdit eden intoksikasyonun diğer sonuçlarının tedavisi, modern yoğun bakım prensiplerine dayalı olarak, semptomatik olmalıdır. Günümüzde, alfa lipoik asidin zorlu eliminasyonunda hemodiyaliz, hemoperfüzyon veya filtrasyon yöntemlerinin yararları henüz gösterilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Oral Hipoglisemik İlaçlar; Tiazolidindionlar ve Sindirim Sistemi ve Metabolizma Ürünleri

ATC Kodu:

A10BG03 Pioglitazon

A16AX01 Alfa lipoik asit

Pioglitazon

Pioglitazonun etkileri insülin direncinde azalmayla ilişkili olabilir. Pioglitazon hayvanlarda karaciğer, yağ ve iskelet kası hücrelerinde artmış insülin duyarlılığına yol açan spesifik nükleer reseptörlerin (peroksizom proliferatör aktive eden reseptör gama) aktivasyonu yoluyla etki ediyor gibi görünmektedir. İnsülin direnci durumunda pioglitazon tedavisinin hepatik glukoz çıkışını azalttığı ve periferik glukoz kullanımını arttırdığı 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 HbA1c'nin \geq %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 (HbA1c $<$ %8 olarak tanımlanmıştır) pioglitazon ile tedavi edilen hastaların %69'unda ve gliklazid ile tedavi edilenlerin %50'sinde devam etmiştir.

HOMA analizi pioglitazonun beta hücre fonksiyonunu düzeltmesinin yanı sıra, insülin duyarlılığını arttırdığını göstermektedir. İki yıllık klinik çalışmalar bu etkinin sürdüğünü göstermiştir.

Bir yıllık klinik çalışmalarda pioglitazon, sürekli olarak, albümin/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 dağılımındaki 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 arttırmıştır. 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 azaltmasının yanı sıra, hem emilmiş hem de hepatik olarak sentezlenen trigliseridler üzerinde etki ederek postprandiyal hipertrigliseridemi de azaltmıştır.

Bir kardiyovasküler sonuç çalışması olan PROactive'de tip 2 diabetes mellitus ve önceden mevcut majör kardiyovasküler hastalığı bulunan 5238 hasta, 3.5 yıla kadar uzanan bir süreyle mevcut antidiyabetik ve kardiyovasküler tedaviye ek olarak pioglitazon ya da plasebo almak üzere randomize edilmiştir. 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 gerekiyordu. Hastaların yaklaşık yarısı daha önce miyokard infarktüsü geçirmişti ve yaklaşık %20'si bir inme yaşamıştı. Hastaların hemen hemen tümü (%95) kardiyovasküler ilaçlar (beta blokörler, ACE inhibitörleri, anjiyotensin II antagonistleri, kalsiyum kanal blokörleri, nitratlar, diüretikler, aspirin, statinler, fibratlar) alıyordu.

Çalışma, tüm nedenlere bağlı mortalite, fatal olmayan miyokard infarktüsü, inme, akut koroner sendrom, majör bacak amputasyonu, 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.

Alfa lipoik asit

Alfa lipoik asit, vitamin benzeri, ancak alfa-keto asitlerin oksidatif dekarboksilasyonunda koenzim fonksiyonuna sahip endojen bir maddedir.

Diabetes mellitusa bağlı hiperglisemi, kan damarlarının matriks proteinlerinde glukoz birikimine yol açar ve “İleri Glikozilasyon Son Ürünleri” denen oluşuma neden olur. Bu işlem, endonöral kan akımı azalmasına ve periferik sinirlere hasar veren serbest oksijen radikallerinin üretiminin artması ile bağlantılı endonöral hipoksi/iskemiye neden olmaktadır. Ayrıca, periferik sinirde antioksidan ajanların (glutatyon gibi) tükenmesi de gösterilmiştir.

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, streptozotosin ile oluşturulmuş diyabet, sonrasında yukarıda tanımlanan biyokimyasal olaylara neden olmuştur. Alfa lipoik asit, bu işlemlerle etkileşerek, İleri Glikozilasyon Son Ürünleri'nin oluşumunda azalmaya, endonöronal kan akımında iyileşmeye, antioksidan özellikteki glutatyonun fizyolojik düzeylere yükselmesine neden olmuş ve diyabetik sinirde serbest oksijen radikalleri için antioksidan olarak etki göstermiştir.

Deneylerde görülen bu etkiler, periferik sinir fonksiyonlarının alfa lipoik asit ile düzeltilebileceği teorisini desteklemektedir. Bu durum, diyabetik polinöropatide, yanma hissi, ağrı, uyuşma ve karıncalanma gibi parestezi, his bozuklukları ile gözlenen duyuşsal bozukluklar için uygundur.

Alfa lipoik asit ile diyabetik polinöropatinin semptomatik tedavisi açısından bu güne kadar elde edilen klinik bulgulara ek olarak, yanma hissi, parestezi, uyuşma ve ağrı gibi semptomlar üzerine alfa-lipoik asidin olumlu etkisi, 1995 yılında yürütölen çok merkezli, plasebo-kontrollü bir çalışmada gösterilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Pioglitazon

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.

Alfa lipoik asit

Oral uygulama sonrası alfa lipoik asit insanlarda hızla emilir. İlk geçiş etkisinden dolayı oral uygulanan alfa lipoik asidin mutlak biyoyararlanımı (IV uygulama ile karşılaştırıldığında) yaklaşık olarak %20'dir. Oral alınan çözeltilerle karşılaştırıldığında, alfa-lipoik asidin katı farmasötik formlarının oral uygulamasının rölatif biyoyararlanımı %60'dan daha yüksektir.

Dağılım:

Pioglitazon

İnsanlarda sanal dağılım hacmi 0.25 L/kg'dır.

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

Alfa lipoik asit

Dokulara hızlı dağılımından dolayı, alfa-lipoik asidin insanlarda plazma yarılanma zamanı yaklaşık 25 dakikadır. Yaklaşık 4 µg/ml olan doruk plazma değerleri 600 mg alfa lipoik asidin oral uygulanmasından 0.5 saat sonra ölçülebilmektedir.

Biyotransformasyon:

Pioglitazon

Pioglitazon alifatik metilen gruplarının hidrosilasyonu 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 arttırdığı ya da azalttığı bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.5).

Alfa lipoik asit

Biyotransformasyonu esas olarak oksidatif yan-zincir değişimi (beta-oksidasyon) ve/veya ilgili tiollerin S-metilasyonu ile gerçekleşir.

Eliminasyon:

Pioglitazon

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.

Alfa lipoik asit

Hayvan deneylerinde (sıçan, köpek), radyoaktif işaretleme ile %80-90 oranında metabolitleri şeklinde başlıca böbrekler yoluyla atıldığı gösterilmiştir. Aynı şekilde insanlarda da, idrarda sadece küçük miktarda değişmemiş madde bulunmaktadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Pioglitazon

Veri mevcut değildir.

Alfa lipoik asit

Veri mevcut değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pioglitazon

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.

Geriatrik popülasyon:

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

Alfa lipoik asit

Veri mevcut değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Pioglitazon

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

Kapsamlı *in vivo* ve *in vitro* genotoksisite çalışmaları dizisinde pioglitazonun, genotoksik potansiyele sahip olmadığı görülmüştür. Pioglitazon ile 2 yıla kadar süre ile tedavi edilen sıçanlarda üriner mesane epitelinde hiperplazi (erkek ve dişi) ve tümör (erkek) insidansında artış görülmüştür, bu bulgunun insanlarda görülebilmesi saf dışı edilemez. Hem dişi hem de erkek farelerde tümörijenik yanıt saptanmamıştır. Mesane hiperplazisi, 12 aya kadar tedavi edilen köpeklerde ve maymunlarda görülmemiştir.

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

Alfa lipoik asit

Akut ve kronik toksisite:

Toksisite profili, merkezi sinir sisteminde olduğu gibi otonom sinir sistemi ile ilişkili semptomlarla karakterizedir. Çoklu uygulamalardan sonra, toksik dozların diğer hedef organları esas olarak karaciğer ve böbrektir.

Mutajenik ve karsinojenik potansiyel:

Mutajenik potansiyel ile ilgili çalışmalarda, genetik veya kromozomal mutasyon ile ilgili herhangi bir bulgu saptanmamıştır. Bir karsinojenite çalışmasında, sıçanlarda oral uygulamayı takiben, alfa lipoik asidin karsinojenik potansiyeline dair bir bulgu gösterilmemiştir. N-Nitrozo-dimetil amin (NDEA) ile ilişkili olan alfa lipoik asidin tümör geliştirici etkisi ile ilgili bir çalışmada, negatif sonuç alınmıştır.

Üreme toksisitesi:

Sıçanlarda oral yoldan 68.1 mg/kg maksimum doza kadar uygulama yapıldığında, alfa lipoik asidin fertilité ve erken embriyonik gelişim üzerine etkisi olmadığı görülmüştür. Tavşanda intravenöz enjeksiyon sonrasında, maternal-toksik doz sınırına kadar herhangi bir teratojenik özellik göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksipropil selüloz

Talk

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum stearat

Opadry II 85G23639 orange içeriği:

- Polivinil alkol
- Talk
- Titanyum dioksit (E171)
- Kırmızı demir oksit (E172ii)
- Polietilen glikol
- Sarı demir oksit (E172iii)
- Lesitin (soya (E322))

6.2.Geçimsizlikler

Pioglitazon için geçimsizlikler geçerli değildir.

In vitro olarak, alfa lipoik asit metal iyon kompleksleri ile (örn. sisplatin ile) reaksiyona girer. Alfa lipoik asit, şeker molekülleri ile (örn. levuloz çözeltisi) zor çözünen kompleks kombinasyonlar içerisine girer.

6.3.Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 ve 90 film kaplı tablet PA/AL/PVC-Alüminyum blister ambalajı içinde kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda ambalajlanır.

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Celtis İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3

Esenler / İSTANBUL

Telefon: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 482 24 78

e-mail: info@celtilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2014/673

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.09.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ