

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tandemact 30 mg/2 mg tabletki

Tandemact 30 mg/4 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tandemact 30 mg/2 mg tabletki

Jedna tabletka zawiera 30 mg pioglitazonu (w postaci chlorowodoru) i 2 mg glimepirydu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Jedna tabletka zawiera około 125 mg laktozy jednowodnej (patrz punkt 4.4).

Tandemact 30 mg/4 mg tabletki

Jedna tabletka zawiera 30 mg pioglitazonu (w postaci chlorowodoru) i 4 mg glimepirydu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Jedna tabletka zawiera około 177 mg laktozy jednowodnej (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Tandemact 30 mg/2 mg tabletki

Barwy białej lub kremowej, okrągła, wypukła, z wytłoczonym „4833 G” z jednej strony i „30/2” z drugiej.

Tandemact 30 mg/4 mg tabletki

Barwy białej lub kremowej, okrągła, wypukła, z wytłoczonym „4833 G” z jednej strony i „30/4” z drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Tandemact wskazany jest w leczeniu drugiego rzutu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2., którzy nie tolerują metforminy lub u których metformina jest przeciwwskazana, oraz którzy otrzymują już leczenie pioglitazonem w skojarzeniu z glimepirydem.

Po wdrożeniu leczenia pioglitazonem należy kontrolować pacjentów po 3 do 6 miesiącach w celu oceny odpowiedzi pacjenta na leczenie (np. zmniejszenie stężenia HbA_{1c}). U pacjentów, u których nie stwierdza się wystarczającej odpowiedzi, leczenie pioglitazonem należy przerwać. Ze względu na potencjalne ryzyko związane z przedłużonym leczeniem w trakcie kolejnych rutynowych wizyt, lekarze przepisujący lek powinni oceniać, czy leczenie pioglitazonem nadal jest korzystne (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka leku Tandemact to jedna tabletka przyjmowana raz na dobę.

Jeśli pacjenci zgłaszają hipoglikemię, dawkę preparatu Tandemact należy zmniejszyć lub rozważyć zastosowanie leczenia skojarzonego oddzielnymi preparatami pioglitazonu i glimepirydu.

Jeśli pacjenci otrzymują pioglitazon w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika inną niż glimepiryd, przed zmianą leczenia na preparat Tandemact należy doprowadzić pacjentów do stabilnego stanu, stosując leczenie skojarzone pioglitazonem i glimepirydem.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Lekarz powinien rozpocząć stosowanie leku od najmniejszej dostępnej dawki i stopniowo ją zwiększać, szczególnie w sytuacji gdy pioglitazon jest stosowany w skojarzeniu z insuliną (patrz punkt 4.4 Retencja płynów i niewydolność serca).

Zaburzenia czynności nerek

Preparatu Tandemact nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min, patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy stosować preparatu Tandemact u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Tandemact u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować doustnie krótko przed lub wraz z pierwszym głównym posiłkiem. Tabletki należy połykać, popijając szklanką wody.

4.3 Przeciwwskazania

Tandemact jest przeciwwskazany u pacjentów:

- ze stwierdzoną nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (wymienioną w punkcie 6.1) bądź inne pochodne sulfonilomocznika lub sulfonamidy,
- z występującą obecnie lub w wywiadzie niewydolnością serca (stopień I-IV wg klasyfikacji NYHA),
- z rakiem pęcherza moczowego występującym aktualnie lub rakiem pęcherza moczowego w wywiadzie,
- z niezbadanym krwimoczem,
- z zaburzoną czynnością wątroby,
- z cukrzycą typu 1.,
- ze śpiączką cukrzycową,
- z cukrzycową kwasicią ketonową,
- z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min),
- w ciąży,
- w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Brak danych klinicznych dotyczących dodawania innych doustnych przeciwcukrzycowych produktów leczniczych do leczenia preparatem Tandemact lub jednocześnie podawanym glimepirydem i pioglitazonem.

Hipoglikemia

W przypadku spożywania posiłków o nieregularnych porach lub całkowitego ich pominięcia leczenie preparatem Tandemact może prowadzić do hipoglikemii w wyniku działania składnika będącego pochodną sulfonilomocznika. Objawy można prawie zawsze szybko opanować, natychmiast przyjmując węglowodany (cukier). Sztuczne słodziki nie są skuteczne.

Na podstawie doświadczeń z innymi pochodnymi sulfonilomocznika stwierdzono, że pomimo podjęcia początkowo skutecznych środków zaradczych hipoglikemia może wystąpić ponownie. Ciężka lub utrzymująca się hipoglikemia, jedynie przejściowo opanowana przez standardowe ilości cukru, wymaga natychmiastowego leczenia, a w sporadycznych przypadkach hospitalizacji.

Leczenie preparatem Tandemact wymaga regularnego monitorowania stężenia glukozy.

Retencja płynów i niewydolność serca

Pioglitazon może powodować retencję płynów, co może zaostrzyć lub przyspieszyć wystąpienie niewydolności serca. Podczas leczenia pacjentów z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka wystąpienia zastoinowej niewydolności serca (np. przebytym zawałem mięśnia sercowego lub objawową chorobą wieńcową lub pacjenci w podeszłym wieku) lekarze powinni rozpocząć leczenie od najmniejszej dostępnej dawki pioglitazonu i stopniowo ją zwiększać. Należy obserwować, czy u pacjentów, zwłaszcza tych z ograniczoną rezerwą sercową, nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe niewydolności serca, przyrost masy ciała lub obrzęki. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia niewydolności serca u pacjentów leczonych jednocześnie pioglitazonem i insuliną lub u których w wywiadzie występowała niewydolność serca. Ponieważ zarówno insulina jak i pioglitazon powodują retencję płynów w organizmie, jednoczesne stosowanie tych leków może zwiększyć ryzyko wystąpienia obrzęków. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłoszono przypadki wystąpienia obrzęków obwodowych i niewydolności serca u pacjentów stosujących jednocześnie pioglitazon i niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym selektywne inhibitory COX-2. W przypadku jakiegokolwiek pogorszenia stanu kardiologicznego należy przerwać leczenie preparatem Tandemact.

Przeprowadzono badanie wyników sercowo-naczyniowych leczenia pioglitazonem u pacjentów poniżej 75 lat z cukrzycą typu 2. i wcześniej obecną poważniejszą chorobą dużych naczyń. Pioglitazon lub placebo dodano do dotychczasowego leczenia przeciwcukrzycowego i sercowo-naczyniowego na okres do 3,5 roku. Badanie to wykazało zwiększenie liczby zgłaszanych przypadków niewydolności serca, które jednak nie prowadziło do wzrostu śmiertelności w tym badaniu.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku należy rozważać z ostrożnością leczenie skojarzone z insuliną ze względu na podwyższone ryzyko ciężkiej niewydolności serca.

Ze względu na ryzyko związane z wiekiem (szczególnie raka pęcherza moczowego, złamań i niewydolności serca) u pacjentów w podeszłym wieku przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia, należy starannie ocenić stosunek korzyści do ryzyka.

Rak pęcherza moczowego

W metaanalizie kontrolowanych badań klinicznych stwierdzano przypadki raka pęcherza znacznie częściej w grupach otrzymujących pioglitazon (19 przypadków u 12506 pacjentów, 0,15%) niż w grupach kontrolnych (7 przypadków u 10 212 pacjentów, 0,07%) HR = 2,64 (95% CI 1,11-6,31, p = 0,029). Po wyłączeniu z badania pacjentów, którzy przyjmowali badany lek krócej niż przez rok, gdy rozpoznano u nich raka pęcherza moczowego, odnotowano 7 przypadków (0,06%) raka pęcherza moczowego w grupach przyjmujących pioglitazon i 2 przypadki (0,02%) w grupach kontrolnych. Badania epidemiologiczne także sugerowały niewielki wzrost ryzyka raka pęcherza moczowego u

pacjentów z cukrzycą leczonych pioglitazonem, chociaż nie wszystkie badania wykazały istotne statystycznie zwiększenie ryzyka.

Czynniki ryzyka wystąpienia raka pęcherza moczowego należy ocenić przed wdrożeniem leczenia pioglitazonem (do czynników ryzyka należy wiek, palenie w przeszłości, narażenie na niektóre czynniki zawodowe lub chemioterapeutyki np. cyklofosfamid lub wcześniejsza radioterapia na obszar miednicy). Przed rozpoczęciem leczenia pioglitazonem należy zbadać każdy przypadek krwimoczu.

Pacjentom należy zalecić, aby niezwłocznie skontaktowali się z lekarzem, jeżeli w trakcie leczenia wystąpi krwimocz lub inne objawy, jak np. dyzuria lub nietrzymanie moczu.

Monitorowanie czynności wątroby

Po wprowadzeniu pioglitazonu i glimepirydu do obrotu rzadko zgłaszano przypadki zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i zaburzeń czynności wątroby (patrz punkt 4.8). Mimo, że w bardzo rzadkich przypadkach odnotowano zgony, związek przyczynowo-skutkowy nie został ustalony.

Z tego względu zaleca się okresowe kontrolowanie aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów leczonych preparatem Tandemact. U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia preparatem Tandemact należy oznaczyć aktywność enzymów wątrobowych. Nie należy rozpoczynać leczenia preparatem Tandemact u pacjentów, u których wyjściowa aktywność enzymów wątrobowych jest zwiększona (aktywność ALAT > 2,5 razy większa od górnej granicy wartości prawidłowych) lub jeżeli występują jakiegokolwiek inne objawy choroby wątroby.

Po rozpoczęciu stosowania preparatu Tandemact zaleca się okresowe przeprowadzanie badań aktywności enzymów wątrobowych na podstawie oceny klinicznej. Jeżeli podczas leczenia preparatem Tandemact aktywność ALAT będzie trzykrotnie większa niż górna granica wartości prawidłowych, należy jak najszybciej powtórzyć oznaczenie aktywności enzymów wątrobowych. Należy przerwać stosowanie leku, jeżeli aktywność ALAT nadal utrzymuje się na poziomie trzykrotnie większym niż górna granica wartości prawidłowych. Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy mogące wskazywać na zaburzenia czynności wątroby, w tym nudności o niewyjaśnionej przyczynie, wymioty, bóle brzucha, zmęczenie, brak apetytu i (lub) ciemne zabarwienie moczu, należy oznaczyć aktywność enzymów wątrobowych. Decyzję o kontynuacji leczenia preparatem Tandemact, przed uzyskaniem wyników badań laboratoryjnych, należy podjąć na podstawie oceny klinicznej. W przypadku wystąpienia żółtaczki należy przerwać stosowanie produktu leczniczego.

Zwiększenie masy ciała

W badaniach klinicznych z zastosowaniem pioglitazonu i pochodnej sulfonilomocznika w monoterapii lub leczeniu skojarzonym stwierdzano zwiększenie masy ciała pacjentów zależne od dawki, które może być spowodowane odkładaniem się tłuszczu i w niektórych przypadkach związane z retencją płynów. W pewnych przypadkach zwiększenie masy ciała może być objawem niewydolności serca, dlatego podczas leczenia należy ściśle kontrolować masę ciała. Kontrola spożywanych posiłków jest elementem leczenia cukrzycy. Pacjentom należy zalecić ściśle przestrzeganie diety o kontrolowanej wartości kalorycznej.

Parametry hematologiczne

Podczas leczenia glimepirydem obserwowano rzadko zmiany parametrów hematologicznych (patrz punkt 4.8). Z tego względu leczenie preparatem Tandemact wymaga regularnego monitorowania parametrów hematologicznych (szczególnie leukocytów i płytek krwi).

Podczas leczenia pioglitazonem obserwowano niewielkie zmniejszenie średniego stężenia hemoglobiny (względny spadek o 4%) i hematokrytu (względny spadek o 4,1%), odpowiadające hemodylucji. W kontrolowanych porównawczych badaniach klinicznych pioglitazonu podobne zmiany w obrazie krwi obserwowano u pacjentów przyjmujących metforminę (hemoglobina – spadek względny o 3-4%, hematokryt – względny spadek o 3,6-4,1%) oraz w mniejszym stopniu u pacjentów

przyjmujących pochodne sulfonilomocznika i insulinę (hemoglobina – względny spadek o 1-2%, hematokryt – względny spadek o 1-3,2%).

Stosowanie pochodnych sulfonilomocznika u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej może prowadzić do niedokrwistości hemolitycznej. Ponieważ glimepiryd należy do pochodnych sulfonilomocznika, należy zachować ostrożność u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej i rozważyć zastosowanie alternatywnego leku, innego niż pochodna sulfonilomocznika.

Zaburzenia oka

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia lub pogorszenia przebiegu cukrzycowego obrzęku płamki żółtej z pogorszeniem ostrości wzroku, które stwierdzano u osób przyjmujących tiazolidinediony, w tym również pioglitazon. U wielu spośród tych pacjentów stwierdzano jednocześnie obrzęki obwodowe. Nie wiadomo, czy istnieje bezpośredni związek pomiędzy przyjmowaniem pioglitazonu i obrzękiem płamki żółtej, jednakże lekarze powinni być świadomi, że u pacjentów zgłaszających zaburzenia ostrości wzroku przyczyną może być obrzęk płamki żółtej; należy wówczas rozważyć konsultację okulistyczną.

Zespół policystycznych jajników

W wyniku zwiększenia wrażliwości na insulinę, leczenie pioglitazonem u pacjentów z zespołem policystycznych jajników może spowodować wznowienie owulacji. U tych pacjentów może wystąpić ryzyko ciąży. Pacjenci powinni być świadomi ryzyka zajścia w ciążę i jeśli pacjentka pragnie zajść w ciążę lub jeśli zajdzie w ciążę, należy przerwać leczenie (patrz punkt 4.6).

Inne

W zbiorczej analizie zgłoszonych działań niepożądanych obserwowanych podczas randomizowanych badań z grupą kontrolną prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby obserwowano zwiększoną częstość występowania złamań kości u kobiet (patrz punkt 4.8).

Obliczona częstość złamań wynosiła 1,9 złamań na 100 pacjentolat u pacjentek leczonych pioglitazonem i 1,1 złamań na 100 pacjentolat u pacjentek leczonych lekiem porównawczym. Zwiększone ryzyko złamań zaobserwowane u pacjentek w tym zbiorze danych dotyczących pioglitazonu, wynosi zatem 0,8 złamania na 100 pacjentolat stosowania.

Niektóre badania epidemiologiczne sugerują podobne ryzyko wystąpienia złamań u mężczyzn i u kobiet.

W długotrwałym leczeniu pioglitazonem należy brać pod uwagę ryzyko złamań (patrz punkt 4.8).

Pioglitazon należy stosować ostrożnie, jeżeli jednocześnie przyjmowane są leki hamujące (np. gemfibrozyl) lub indukujące (np. ryfampicyna) cytochrom P450 2C8. Należy ściśle kontrolować glikemię oraz rozważyć modyfikację dawki pioglitazonu (w zakresie zalecanego dawkowania) lub zmianę leczenia przeciwcukrzycowego (patrz punkt 4.5).

Tabletki zawierają laktozę jednowodną, w związku z czym nie powinny być podawane pacjentom, u których występują rzadkie zaburzenia dziedziczne w postaci nietolerancji galaktozy, brakiem laktazy lub złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie prowadzono formalnych badań interakcji dla preparatu Tandemact, niemniej jednocześnie stosowanie substancji czynnych u pacjentów w warunkach klinicznych nie prowadziło do żadnych

nieoczekiwanych interakcji. Poniższe stwierdzenia odzwierciedlają dostępne informacje na temat poszczególnych substancji czynnych (pioglitazon i glimepiryd).

Pioglitazon

Podczas jednoczesnego stosowania pioglitazonu i gemfibrozylu (inhibitora cytochromu P450 2C8) obserwowano trzykrotne zwiększenie AUC (pola powierzchni pod krzywą) pioglitazonu. Z tego względu, podczas jednoczesnego stosowania gemfibrozylu konieczne może być zmniejszenie dawki pioglitazonu. Należy rozważyć ściśle kontrolowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.4). Podczas jednoczesnego stosowania pioglitazonu i ryfampicyny (lek indukujący cytochrom P450 2C8) obserwowano zmniejszenie AUC pioglitazonu o 54%. Podczas jednoczesnego stosowania pioglitazonu i ryfampicyny, konieczne może być zwiększenie dawki pioglitazonu. Należy rozważyć ściśle kontrolowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

W badaniach interakcji wykazano, że pioglitazon nie wpływa w istotny sposób na farmakokinetykę i farmakodynamikę digoksyny, warfaryny, fenpropionu i metforminy. Jednoczesne stosowanie pioglitazonu i leków z grupy pochodnych sulfonilomocznika przypuszczalnie nie wpływa na farmakokinetykę pochodnych sulfonilomocznika. Badania u ludzi nie wykazały indukcji głównych, najczęściej indukowanych izoenzymów cytochromu P450: 1A, 2C8/9 i 3A4. W badaniach in vitro nie stwierdzono hamującego wpływu na którykolwiek z podtypów cytochromu P450. Nie należy spodziewać się interakcji z substancjami metabolizowanymi przez te enzymy, np. z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, cyklosporyną, lekami blokującymi kanał wapniowy i inhibitorami reduktazy HMGCoA.

Glimepiryd

Jeśli glimepiryd jest stosowany jednocześnie z niektórymi innymi produktami leczniczymi, może nastąpić zarówno niepożądane nasilenie, jak i osłabienie jego działania hipoglikemizującego. Z tego powodu inne produkty lecznicze należy stosować z preparatem Tandemact tylko za wiedzą lekarza (lub z przepisu lekarza).

Na podstawie doświadczenia ze stosowaniem glimepirydu i innych pochodnych sulfonilomocznika stwierdzono niżej wymienione interakcje.

Nasilenie działania obniżającego stężenie glukozy we krwi, a tym samym w pewnym przypadkach hipoglikemia, może nastąpić podczas stosowania jednej z następujących substancji czynnych, np.:

fenylbutazon, azapropazon i oksyfenbutazon,
insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe,
metformina,
salicylany i kwas para-aminosalicylowy,
steroidy anaboliczne i męskie hormony płciowe,
chloramfenikol,
klarytromycyna,
leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny,
dyzopiramid,
fenfluramina,
fibraty,
inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE),
fluoksetyna,
allopuryinol,
sympatykolityki,
cyklo-, tro- i ifosfamidy,
sulfinpyrazon,
niektóre długo działające sulfonamidy,
tetracykliny,
inhibitory monoaminooksydazy (MAO),

antybiotyki chinolonowe,
probenecyd,
mikonazol,
pentoksyfilina (duże dawki stosowane parenteralnie),
trytokwalina,
flukonazol.

Oslabienie działania obniżającego stężenie glukozy we krwi, a tym samym podwyższone stężenia glukozy we krwi, może nastąpić podczas stosowania jednej z następujących substancji czynnych, np.:

estrogeny i progestageny,
saluretyki, diuretyki tiazydowe,
leki stymulujące czynność tarczycy, glikokortykosteroidy,
pochodne fenotiazyny, chlorpromazyna,
adrenalina i sympatykomimetyki,
kwas nikotynowy (w dużych dawkach) i pochodne kwasu nikotynowego,
leki przeczyszczające (długotrwałe stosowanie),
fenytoina, diazoksyd,
glukagon, barbiturany i ryfampicyna,
acetazolamid.

Antagoniści receptora H₂, beta-blokery, klonidyna i rezerpina mogą powodować zarówno nasilenie, jak i osłabienie działania obniżającego stężenie glukozy we krwi.

Pod wpływem substancji czynnych o działaniu sympatykolytycznym, takich jak beta-blokery, klonidyna, guanetydyna i rezerpina, wywołana hipoglikemią kompensacyjna odpowiedź układu adrenergicznego może ulec osłabieniu lub zniesieniu.

Spożycie alkoholu może w nieprzewidywalny sposób nasilać lub osłabiać hipoglikemizujące działanie glimepirydu.

Glimepiryd może zarówno nasilać, jak i osłabiać działanie pochodnych kumaryny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Tandemact nie jest zalecany u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji. Jeśli pacjentka pragnie zajść w ciążę, leczenie Tandemact należy przerwać.

Ciąża

Ryzyko związane z pioglitazonem

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania pioglitazonu u kobiet w ciąży. Badania pioglitazonu na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Ryzyko związane z glimepirydem

Nie ma dostatecznych danych odnośnie stosowania glimepirydu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ glimepirydu na rozród, wiążący się prawdopodobnie najbardziej z farmakologicznym działaniem (hipoglikemią) glimepirydu.

Tandemact jest przeciwwskazany w okresie ciąży (patrz punkt 4.3). Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę, leczenie produktem Tandemact należy przerwać.

Karmienie piersią

Pochodne sulfonilomocznika, takie jak glimepiryd, przenikają do mleka kobiecego. Wykazano obecność pioglitazonu w mleku samic szczurów w okresie laktacji. Nie wiadomo, czy pioglitazon przenika do mleka kobiecego.

Tandemact jest przeciwwskazany u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

W badaniach wpływu pioglitazonu na płodność zwierząt, nie stwierdzono wpływu na indeks kopulacji, impregnacji i płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tandemact ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Zdolność pacjenta do koncentracji i reakcji może być ograniczona w wyniku hipoglikemii lub hiperglikemii spowodowanej przez glimepiryd lub na przykład w efekcie zaburzeń widzenia. Może to stwarzać ryzyko w sytuacjach, w których zdolność ta ma szczególne znaczenie (np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn).

Pacjentom należy zalecić przedsięwzięcie środków ostrożności, aby nie dopuścić do hipoglikemii w trakcie prowadzenia pojazdów mechanicznych. Jest to szczególnie ważne u pacjentów z obniżonym poziomem lub brakiem świadomości sygnałów ostrzegawczych hipoglikemii lub z częstymi epizodami hipoglikemii. Należy rozważyć, czy w tych okolicznościach zalecane jest prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Pacjenci, którzy doświadczyli zaburzenia widzenia powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Przeprowadzono badania kliniczne pioglitazonu stosowanego w skojarzeniu z glimepirydem (patrz punkt 5.1). Hipoglikemia występuje najczęściej natychmiast, ze względu na zawartość sulfonilomocznika w produkcie leczniczym Tandemact. Objawy jej prawie zawsze można szybko zmniejszyć poprzez natychmiastowe spożycie węglowodanów (cukru). Jest to ciężka reakcja, która może wystąpić niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) (patrz punkt 4.4). Umiarkowana do ciężkiej trombocytopenia, leukopenia, erytrocytopenia, granulocytopenia, agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna i pancytopenia może pojawić się rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) (patrz punkt 4.4). Inne reakcje, takie jak złamania kości, zwiększenie masy ciała i obrzęk mogą wystąpić często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach z podwójnie ślepą próbą i po wprowadzeniu leku do obrotu są wymienione poniżej zgodnie z terminologią MedDRA według klasyfikacji układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania. Częstość występowania definiowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej z grup układów i narządów, działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania i ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane	Częstość występowania działań niepożądanych		
	Pioglitazone	Glimepiryd	Tandemact
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
zakażenia górnych dróg oddechowych	często		często

Działania niepożądane	Częstość występowania działań niepożądanych		
	Pioglitazone	Glimepiryd	Tandemact
zapalenie zatok	niezbyt często		niezbyt często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			
rak pęcherza	niezbyt często		niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
zmiany w hematologii ¹		rzadko	rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego			
wstrząs alergiczny ²		bardzo rzadko	bardzo rzadko
alergiczne zapalenie naczyń ²		bardzo rzadko	bardzo rzadko
nadwrażliwość i reakcje uczuleniowe ³	nieznana		nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Hipoglikemia			niezbyt często
wzrost apetytu			niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego			
zawroty głowy			często
Hipoestezja	często		często
bóle głowy			niezbyt często
Bezsenność	niezbyt często		niezbyt często
Zaburzenia oka			
zaburzenia wzroku ⁴	często		niezbyt często
obrzęk płamki	nieznana		nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika			
zawroty głowy			niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit⁵			
Wzdęcia			często
wymioty		bardzo rzadko	bardzo rzadko
biegunka		bardzo rzadko	bardzo rzadko
nudności		bardzo rzadko	bardzo rzadko
ból brzucha		bardzo rzadko	bardzo rzadko
napięcie brzucha		bardzo rzadko	bardzo rzadko
uczucie pełności w żołądku		bardzo rzadko	bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych⁶			
zapalenie wątroby		bardzo rzadko	bardzo rzadko
zaburzenia czynności wątroby (z zastojem żółci i żółtaczką)		bardzo rzadko	bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
potliwość			niezbyt często
nadwrażliwość na światło		bardzo rzadko	bardzo rzadko
pokrzywka ²		nieznana	nieznana
świąd ²		nieznana	nieznana
wysypka ²		nieznana	nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
złamania kości ⁷	często		często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
cukromocz			niezbyt często
białkomocz			niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
obrzęk ⁸			często
zmęczenie			niezbyt często

Działania niepożądane	Częstość występowania działań niepożądanych		
	Pioglitazone	Glimepiryd	Tandemact
Badania diagnostyczne			
zwiększenie masy ciała ⁹	często	często	często
zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej			niezbyt często
zmniejszenie stężenia sodu w surowicy		bardzo rzadko	bardzo rzadko
zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej ¹⁰	nieznana		nieznana

Opis wybranych działań niepożądanych

¹ Może wystąpić miarkowana do ciężkiej trombocytopenia, leukopenia, erytrocytopenia, granulocytopenia, agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna i pancytopenia, na ogół odwracalne po zaprzestaniu leczenia.

² W bardzo rzadkich przypadkach łagodne reakcje nadwrażliwości mogą nasilać się do ciężkich reakcji przebiegających z dusznością, spadkiem ciśnienia krwi i czasem wstrząsem. Mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości skóry jak swędzenie, wysypka i pokrzywka. Jest możliwa krzyżowa nadwrażliwość na pochodne sulfonilomocznika, sulfonamidy lub pokrewne substancje chemiczne.

³ Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano reakcje nadwrażliwości u pacjentów stosujących pioglitazon. Reakcje te obejmowały: anafilaksję, obrzęk naczynioruchowy i pokrzywkę.

⁴ Zaburzenia wzroku zgłaszano zazwyczaj w początkowym okresie leczenia. Tak jak w przypadku innych hipoglikemizujących produktów leczniczych, są one związane ze zmianami stężenia glukozy we krwi, wywołującymi przemijające obrzmienie i zmiany współczynnika załamania światła przez soczewkę oka.

⁵ Żołądkowo-jelitowe dolegliwości są bardzo rzadkie i rzadko prowadzą do zaprzestania leczenia.

⁶ Może wystąpić zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. W bardzo rzadkich przypadkach mogą wystąpić zaburzenia czynności wątroby (np. zastój żółci i żółtaczką), jak również zapalenie wątroby, które może prowadzić do niewydolności wątroby.

⁷ Przeprowadzono zbiorczą analizę zgłoszonych działań niepożądanych - złamań kości, z randomizowanych, porównawczo kontrolowanych, przeprowadzonych z podwójnie ślepą próbą badań klinicznych z udziałem 8100 pacjentów w grupie leczonej pioglitazonem i 7400 w grupie porównawczej w grupach leczonych do 3,5 roku. Większy odsetek złamań obserwowano u kobiet przyjmujących pioglitazon (2,6%) w porównaniu z grupą porównawczą (1,7%). Nie stwierdzono zwiększenia częstości złamań u mężczyzn leczonych pioglitazonem (1,3%) w porównaniu z grupą porównawczą (1,5%). W trwającym 3,5 roku badaniu PROactive 44/870 (5,1%; 1 złamanie na 100 pacjentolat) kobiet leczonych pioglitazonem doznało złamań, w porównaniu do 23/905 (2,5%; 0,5 złamanie na 100 pacjentolat) pacjentek leczonych lekiem porównawczym. Obserwowane zwiększone ryzyko złamań u kobiet leczonych pioglitazonem w tym badaniu wynosi zatem 0,5 złamanie na 100 pacjentolat stosowania. Nie stwierdzono zwiększenia częstości złamań u mężczyzn leczonych pioglitazonem (1,7%) w porównaniu z grupą porównawczą (2,1%). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano złamania u pacjentów obu płci (patrz punkt 4.4).

⁸ Obrzęki stwierdzono u 6%-9% pacjentów leczonych pioglitazonem ponad rok w kontrolowanych badaniach klinicznych. Częstość występowania obrzęków w grupach porównawczych (pochodne sulfonilomocznika, metformina) wynosiła 2%-5%. Obrzęki były zazwyczaj łagodne do umiarkowanych i zwykle nie wymagało to przerwania leczenia.

⁹ W badaniach klinicznych z kontrolą aktywną średnie zwiększenie masy ciała u pacjentów stosujących pioglitazon w monoterapii przez ponad rok wynosiło 2 kg-3 kg. Podobne zwiększenie masy ciała obserwowano w grupie porównawczej, w której stosowano lek z grupy pochodnych

sulfonylomocznika. W badaniach schematów leczenia skojarzonego, dodanie pioglitazonu u osoby leczonej wcześniej lekiem z grupy pochodnych sulfonylomocznika powodowało średnie zwiększenie masy ciała o 2,8 kg w ciągu roku.

¹⁰ W badaniach klinicznych z użyciem pioglitazonu częstość występowania zwiększonej aktywności ALAT, większej trzy razy niż górna granica normy była taka sama jak w przypadku stosowania placebo, ale mniejsza niż w grupie porównawczej z metforminą lub z pochodnymi sulfonylomocznika. Średnia aktywność enzymów wątrobowych zmniejszała się podczas stosowania pioglitazonu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych częstość zgłaszanych przypadków niewydolności serca podczas leczenia pioglitazonem była taka sama jak w grupie pacjentów przyjmujących placebo, metforminę i pochodne sulfonylomocznika, ale liczba ich zwiększała się podczas leczenia skojarzonego z insuliną. W badaniu wyników leczenia u pacjentów z wcześniej istniejącą chorobą naczyniową, częstość występowania ciężkiej niewydolności serca była o 1,6% większa w grupie otrzymującej pioglitazon w porównaniu z placebo, po dodaniu do leczenia obejmującego insulinę. Nie prowadziło to jednak do zwiększenia śmiertelności w tym badaniu.

W badaniu tym u pacjentów otrzymujących pioglitazon i insulinę większy odsetek pacjentów z niewydolnością serca obserwowano u pacjentów w wieku ≥ 65 lat w porównaniu do pacjentów w wieku poniżej 65 lat (9,7% w porównaniu do 4,0%). U pacjentów otrzymujących insulinę bez pioglitazonu częstość występowania niewydolności serca wynosiła 8,2% u pacjentów w wieku ≥ 65 lat w porównaniu do 4,0% u pacjentów w wieku poniżej 65 lat. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki niewydolności serca u osób leczonych pioglitazonem. Częściej zgłaszano je, gdy pioglitazon był stosowany w skojarzeniu z insuliną lub u pacjentów z niewydolnością serca w wywiadzie (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych pacjenci przyjmowali pioglitazon w dawce większej niż maksymalna zalecana dawka dobową, tj. 45 mg. Przyjmowanie najwyższej zgłoszonej dawki: 120 mg na dobę przez cztery dni, a następnie 180 mg na dobę przez siedem dni, nie wiązało się z żadnymi objawami.

Po przedawkowaniu glimepirydu może wystąpić hipoglikemia, utrzymująca się od 12 do 72 godzin, która może nawrócić po początkowej poprawie. Objawy mogą wystąpić z opóźnieniem do 24 godzin po przedawkowaniu leku. Na ogół wskazana jest obserwacja w szpitalu. Mogą wystąpić nudności, wymioty i ból nadbrzusza. Hipoglikemii mogą towarzyszyć objawy neurologiczne, takie jak niepokój, drżenie, zaburzenia widzenia, problemy z koordynacją, senność, śpiączka i drgawki.

Leczenie w przypadku przedawkowania preparatu Tandemact obejmuje głównie zapobiegnięcie wchłanianiu glimepirydu poprzez wywołanie wymiotów, a następnie przyjęcie wody lub lemoniady z węglem aktywowanym (substancja absorbująca) oraz siarczanu sodu (środek przeczyszczający). Jeśli pacjent przyjął duże ilości leku, wskazane jest płukanie żołądka, a następnie podanie węgla aktywowanego i siarczanu sodu. W przypadku (ciężkiego) przedawkowania wskazana jest hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii. Należy jak najszybciej rozpocząć podawanie glukozy, w razie potrzeby w dożylnym wstrzyknięciu bolusowym 50 ml roztworu 50%, a następnie wlew roztworu 10% ze ścisłym kontrolowaniem stężenia glukozy we krwi. Dalej należy prowadzić leczenie objawowe.

W szczególności w leczeniu hipoglikemii spowodowanej przypadkowym zażyciem preparatu Tandemact u niemowląt i małych dzieci dawkę glukozy należy ściśle kontrolować, aby nie dopuścić

do ryzyka spowodowania niebezpiecznej hiperglikemii. Należy ściśle kontrolować stężenie glukozy we krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy. Doustne leki skojarzone zmniejszające stężenie glukozy we krwi; kod ATC: A10BD06.

Tandemact zawiera dwie substancje czynne hipoglikemizujące o uzupełniających się mechanizmach działania w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2: pioglitazon, należący do grupy tiazolidinedionów, i glimepiryd, należący do grupy pochodnych sulfonilomocznika. Tiazolidinediony działają głównie przez zmniejszenie oporności na insulinę, zaś pochodne sulfonilomocznika zwiększają wydzielanie insuliny przez komórki beta trzustki.

Pioglitazon

Działanie pioglitazonu może zachodzić dzięki zmniejszeniu insulinooporności. Prawdopodobnie pioglitazon działa poprzez aktywację swoistych receptorów jądrowych (receptory gamma aktywowane przez proliferatory peroksosomów PPAR- γ), nasilając u zwierząt wrażliwość komórek wątroby, tkanki tłuszczowej i mięśni szkieletowych na insulinę. Wykazano, że leczenie pioglitazonem prowadzi do zmniejszenia wytwarzania glukozy przez wątrobę i zwiększenia wychwytu glukozy przez tkanki obwodowe w przypadku insulinooporności.

U pacjentów z cukrzycą typu 2 uzyskuje się lepsze wyrównanie glikemii na czczo i po posiłkach. Lepsze wyrównanie glikemii jest związane ze zmniejszeniem stężenia insuliny w osoczu zarówno na czczo, jak i po posiłkach. Aby oszacować czas, po którym można stwierdzić, że leczenie nie powiodło się ($HbA_{1c} \geq 8,0\%$ po pierwszych sześciu miesiącach terapii), badanie kliniczne pioglitazonu w porównaniu z gliklazydem w monoterapii przedłużono do dwóch lat. Analiza Kaplana-Meiera wykazała krótszy czas, po którym można stwierdzić niepowodzenie leczenia pacjentów leczonych gliklazydem, w porównaniu z pacjentami leczonymi pioglitazonem. Po upływie dwóch lat wyrównanie glikemii (definiowane jako $HbA_{1c} < 8,0\%$) utrzymano u 69% pacjentów leczonych pioglitazonem w porównaniu z 50% pacjentów leczonych gliklazydem. W dwuletnim badaniu porównującym pioglitazon z gliklazydem w skojarzeniu z metforminą, wyrównanie glikemii – mierzone jako przeciętna zmiana HbA_{1c} w porównaniu ze stanem wyjściowym – po upływie roku było podobne w obu grupach pacjentów. Stopień pogarszania się HbA_{1c} w drugim roku badania był mniejszy w grupie pioglitazonu w porównaniu z grupą gliklazydu.

W badaniu z grupą kontrolną placebo pacjenci z niedostateczną kontrolą glikemii mimo trzymiesięcznego okresu optymalizacji insuliny zostali zrandomizowani do otrzymywania pioglitazonu lub placebo przez 12 miesięcy. U pacjentów otrzymujących pioglitazon stwierdzono średnie zmniejszenie HbA_{1c} o 0,45% w porównaniu z pacjentami kontynuującymi leczenie samą insuliną oraz zmniejszenie dawki insuliny w grupie leczonej pioglitazonem.

Analiza metodą HOMA pokazuje, że pioglitazon poprawia czynność komórek beta oraz zwiększa wrażliwość komórek na insulinę. Badania kliniczne trwające dwa lata wykazały utrzymywanie się tego działania.

W badaniach klinicznych trwających jeden rok pioglitazon konsekwentnie wykazywał statystycznie istotne zmniejszenie stosunku albumin do kreatyniny w porównaniu ze stanem wyjściowym.

Działanie pioglitazonu (45 mg w monoterapii w porównaniu z placebo) oceniano w 18-tygodniowym badaniu obejmującym niewielką liczbę pacjentów z cukrzycą typu 2. Stosowanie leku powodowało istotne zwiększenie masy ciała. Obserwowano istotne zmniejszenie masy tkanki tłuszczowej w obrębie jamy brzusznej i zwiększenie masy tkanki tłuszczowej w innych okolicach. Podobnym

zmianom rozmieszczenia tkanki tłuszczowej w czasie przyjmowania pioglitazonu towarzyszyło zwiększenie wrażliwości na insulinę. W większości badań klinicznych u pacjentów leczonych pioglitazonem obserwowano zmniejszenie całkowitego stężenia triglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu oraz zwiększenie stężenia cholesterolu HDL w porównaniu z osobami przyjmującymi placebo; zaobserwowano niewielkie, ale klinicznie nieistotne, zwiększenie stężenia cholesterolu LDL. W badaniach klinicznych trwających maksymalnie dwa lata, pioglitazon zmniejszał całkowite stężenie triglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu oraz zwiększał stężenie cholesterolu HDL w porównaniu z placebo, metforminą albo gliklazidem. Pioglitazon nie powodował statystycznie istotnego zwiększenia stężenia cholesterolu LDL w porównaniu z placebo, zaś dla metforminy i gliklazynu obserwowano zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL. W badaniu trwającym 20 tygodni pioglitazon zmniejszał stężenie triglicerydów na czczo. Ponadto, dzięki oddziaływaniu na wchłonięte, jak również syntetyzowane przez wątrobę triglicerydy, zmniejszał nadmiar triglicerydów we krwi po posiłku. To działanie przebiegało niezależnie od oddziaływania pioglitazonu na glikemię i było statystycznie istotne w odróżnieniu od glibenklamidu.

W badaniu wyników sercowo-naczyniowych leczenia PROactive przeprowadzono randomizację 5238 pacjentów z cukrzycą typu 2 i wcześniej obecną ciężką chorobą dużych naczyń do otrzymywania pioglitazonu lub placebo jako uzupełnienie dotychczasowego leczenia przeciwcukrzycowego i układu sercowo-naczyniowego przez okres do 3,5 roku. Średnia wieku w badanej populacji wynosiła 62 lata, a średni czas zachorowania na cukrzycę wynosił 9,5 roku. Około jedna trzecia pacjentów otrzymywała insulinę w skojarzeniu z metforminą i(lub) pochodną sulfonilomocznika. W celu zakwalifikowania się do udziału w badaniu pacjenci musieli spełniać jedno lub więcej z następujących kryteriów: zawał mięśnia sercowego, udar, przezskórna interwencja sercowa lub wszczepienie pomostów aortalno-wieńcowych, ostry zespół wieńcowy, choroba wieńcowa lub niedrożność tętnic obwodowych. Prawie połowa pacjentów była po przebytym zawale mięśnia sercowego, a około 20% po udarze. Około połowa badanej populacji spełniała co najmniej dwa kryteria włączenia w zakresie wywiadu sercowo-naczyniowego. Prawie wszyscy pacjenci (95%) otrzymywali produkty lecznicze sercowo-naczyniowe (beta-blokery, inhibitory ACE, antagonistów angiotensyny II, blokery kanału wapniowego, nitraty, diuretyki, kwas acetylosalicylowy, statyny, fibraty).

Chociaż badanie zakończyło się niepowodzeniem w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, złożonego z wszystkich przyczyn śmiertelności, niekończącego się zgonem zawału mięśnia sercowego, udaru, ostrego zespołu wieńcowego, rozleglejszej amputacji kończyny dolnej, rewaskularyzacji wieńcowej i rewaskularyzacji kończyny dolnej, wyniki sugerują brak długoterminowych dolegliwości sercowo-naczyniowych związanych ze stosowaniem pioglitazonu. Nastąpiło natomiast zwiększenie częstości występowania obrzęków, przyrostu masy ciała i niewydolności serca. Nie zaobserwowano zwiększenia śmiertelności z powodu niewydolności serca.

Glimepiryd

Działanie glimepirydu polega głównie na stymulowaniu wydzielania insuliny przez komórki beta trzustki.

Podobnie jak w przypadku innych pochodnych sulfonilomocznika, działanie to polega na zwiększeniu wrażliwości komórek beta trzustki na fizjologiczny bodziec, jakim jest glukoza. Ponadto glimepiryd wydaje się mieć wyraźne działanie pozatrzustkowe, co prawdopodobnie dotyczy również innych pochodnych sulfonilomocznika.

Uwalnianie insuliny

Pochodne sulfonilomocznika wpływają na wydzielanie insuliny poprzez zamykanie kanałów potasowych zależnych od ATP w błonie komórek beta trzustki. Zamykanie kanałów potasowych powoduje depolaryzację błony komórkowej komórek beta i poprzez otwarcie kanałów wapniowych prowadzi do zwiększonego napływu jonów wapnia do wnętrza komórki, co powoduje uwalnianie insuliny w wyniku egzocytozy. Glimepiryd wiąże się wysoce odwracalnie z białkiem błonowym komórek beta związanym z zależnym od ATP kanałem potasowym, ale miejsce wiązania różni się od tego, które zwykle zajmują inne pochodne sulfonilomocznika.

Działanie pozatrzustkowe

Działanie pozatrzustkowe obejmuje zwiększenie wrażliwości tkanek obwodowych na insulinę i zmniejszenie wychwyty insuliny przez wątrobę.

Wychwyt glukozy z krwi do obwodowych tkanek mięśniowych i tłuszczowych następuje przez specjalne białka transportowe znajdujące się w błonie komórek. Transport glukozy w tych tkankach jest czynnikiem ograniczającym stopień zużycia glukozy. Glimepiryd bardzo szybko zwiększa liczbę aktywnych cząsteczek transportujących glukozę w błonie komórkowej mięśni i tkanki tłuszczowej, co powoduje zwiększony wychwyt glukozy.

Glimepiryd zwiększa aktywność fosfolipazy C specyficznej dla glikozylofosfatydilinozytolu, która może być skorelowana z lipogenezą i glikogenezą wywołowaną przez lek w izolowanych komórkach tłuszczowych i mięśniowych.

Glimepiryd hamuje wytwarzanie glukozy w wątrobie poprzez zwiększanie wewnątrzkomórkowego stężenia fruktozo-2,6-bisfosforanu, który z kolei hamuje glukoneogenezę.

Ogólne

U zdrowych osób minimalna skuteczna doustna dawka wynosi około 0,6 mg. Działanie glimepirydu zależy od dawki i jest powtarzalne. Reakcja fizjologiczna na intensywne ćwiczenia fizyczne, polegająca na zmniejszeniu wydzielania insuliny, występuje również w trakcie przyjmowania glimepirydu.

Nie stwierdzono istotnych różnic w działaniu leku podanego na 30 minut lub bezpośrednio przed posiłkiem. U pacjentów z cukrzycą można osiągnąć zadowalającą kontrolę metaboliczną przez całą dobę po podaniu pojedynczej dawki dobowej.

Mimo że hydroksymetabolit glimepirydu powodował niewielkie, ale znaczące, zmniejszenie stężenia glukozy we krwi u zdrowych osób, jest on w niewielkim stopniu odpowiedzialny za ogólne działanie leku.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Tandemact we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w cukrzycy typu 2. Patrz punkt 4.2 Stosowanie u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tandemact

Badania wśród ochotników wykazały, że preparat Tandemact jest biorównoważny z podawaniem pioglitazonu i glimepirydu w postaci oddzielnych tabletek.

Poniższe stwierdzenia dotyczą właściwości farmakokinetycznych poszczególnych substancji czynnych preparatu Tandemact.

Pioglitazon

Wchłanianie

Po podaniu doustnym pioglitazon jest szybko wchłaniany. Maksymalne stężenie niezmienionego pioglitazonu w osoczu występuje zazwyczaj po 2 godzinach po podaniu leku. Obserwowano proporcjonalne zwiększenie stężenia leku w osoczu po zastosowaniu dawki od 2-60 mg. Stan równowagi dynamicznej jest osiągany po 4-7 dniach podawania leku. Wielokrotne podanie pioglitazonu nie prowadzi do kumulacji leku ani jego metabolitów w organizmie. Wchłanianie nie zależy od spożywanych pokarmów. Całkowita biodostępność wynosi więcej niż 80%.

Dystrybucja

Przybliżona objętość dystrybucji pioglitazonu u ludzi wynosi 0,25 l/kg mc.

Pioglitazon i wszystkie jego czynne metabolity są w bardzo dużym stopniu (> 99%) wiązane z białkami osocza.

Metabolizm

Pioglitazon jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie, gdzie alifatyczne grupy metylenowe ulegają hydroksylacji. W reakcji uczestniczy głównie izoenzym 2C8 cytochromu P450, chociaż w mniejszym stopniu mogą w niej także brać udział inne izoformy. Trzy metabolity z sześciu wykrytych metabolitów (M-II, M-III i M-IV) są aktywne. Biorąc pod uwagę działanie, stężenia i stopień wiązania z białkami, pioglitazon i jego metabolit M-III w równym stopniu odpowiadają za działanie farmakologiczne. Określone w ten sam sposób działanie metabolitu M-IV jest około trzy razy silniejsze niż pioglitazonu, natomiast działanie metabolitu M-II jest minimalne.

W badaniach *in vitro* nie stwierdzono, aby pioglitazon hamował którykolwiek z podtypów cytochromu P450. Nie stwierdzono, aby u ludzi występowała indukcja głównych ulegających indukcji izoenzymów cytochromu P450, tj. 1A, 2C8/9 i 3A4.

W badaniach interakcji wykazano, że pioglitazon nie ma istotnego wpływu na właściwości farmakokinetyczne ani farmakodynamiczne digoksyny, warfaryny, fenpropionu i metforminy. Wykazano, że jednoczesne stosowanie pioglitazonu i gemfibrozylu (inhibitora cytochromu P450 2C8) lub ryfampicyny (leku indukującego cytochrom P450 2C8) może odpowiednio zwiększać lub zmniejszać stężenie pioglitazonu w osoczu (patrz punkt 4.5).

Eliminacja

U ludzi po doustnym podaniu znakowanego radioizotopem pioglitazonu, aktywność wydalonego znacznika wykrywano głównie w kale (55%), a w mniejszym stopniu w moczu (45%). U zwierząt zarówno w kale, jak i w moczu, można wykryć tylko niewielkie ilości niezmetabolizowanego pioglitazonu. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji niezmetabolizowanego pioglitazonu w osoczu w organizmie człowieka wynosi od 5 do 6 godzin, a okres półtrwania wszystkich czynnych metabolitów wynosi od 16 do 23 godzin.

Liniowość lub nieliniowość

Pojedyncze badania wykazują liniowość farmakokinetyki w zakresie dawek terapeutycznych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie stwierdzono różnic w parametrach farmakokinetycznych leku w stanie równowagi dynamicznej u pacjentów w wieku powyżej 65 lat i u młodszych osób.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek stężenie pioglitazonu i jego czynnych metabolitów w osoczu jest mniejsze niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, lecz klirens substancji macierzystej po podaniu doustnym jest podobny. Z tego powodu stężenie wolnego (niezwiązanego) pioglitazonu nie zmienia się.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Całkowite stężenie pioglitazonu w osoczu nie zmienia się, lecz wzrasta objętość dystrybucji leku. Powoduje to zmniejszenie wewnętrznego klirensu pioglitazonu, z jednoczesnym wzrostem niezwiązanej frakcji leku.

Glimepiryd

Wchłanianie

Biodostępność podanego doustnie glimepirydu z przewodu pokarmowego jest całkowita. Spożycie posiłku nie wpływa istotnie na wchłanianie leku, jedynie nieznacznie zmniejszając tempo wchłaniania. Maksymalne stężenie leku w surowicy (C_{max}) występuje w ciągu około 2,5 godziny po podaniu doustnym (średnio 0,3 µg/ml przy wielokrotnych dawkach 4 mg na dobę).

Dystrybucja

Glimepiryd charakteryzuje się bardzo małą objętością dystrybucji (około 8,8 litra), która w przybliżeniu odpowiada przestrzeni dystrybucji albumin, wysokim stopniem wiązania z białkami (> 99%) i niskim klirensiem (około 48 ml/min).

U zwierząt glimepiryd jest wydzielany w mleku. Glimepiryd przenika do łożyska. Przenikanie przez barierę krew-mózg jest słabe.

Metabolizm i eliminacja

Średni dominujący okres półtrwania w surowicy istotny dla stężeń w surowicy po podaniu wielokrotnym wynosi w przybliżeniu od 5 do 8 godzin. Po podaniu dużych dawek zaobserwowano nieco dłuższe okresy półtrwania.

Po podaniu pojedynczej dawki znakowanego radioizotopem glimepirydu 58% radioaktywności stwierdzano w moczu, a 35% w kale. Nie wykryto obecności niezmienionej substancji czynnej w moczu. Dwa metabolity – najprawdopodobniej powstające w wyniku metabolizmu w wątrobie (główny enzym to CYP2C9) – stwierdzono zarówno w moczu, jak i kale: pochodna hydroksylowa i pochodna karboksylowa. Po podaniu doustnym glimepirydu końcowe okresy półtrwania tych metabolitów wynosiły odpowiednio 3-6 oraz 5-6 godzin.

Porównanie dawkowania raz na dobę po podaniu pojedynczym i po podaniu wielokrotnym nie wykazało istotnych różnic właściwości farmakokinetycznych, a zróżnicowanie osobnicze było bardzo niewielkie. Nie stwierdzono istotnej kumulacji leku.

Właściwości farmakokinetyczne były podobne u mężczyzn o kobiet, a także u pacjentów młodych i w podeszłym wieku (powyżej 65 lat). U pacjentów z niskim klirensiem kreatyniny zaobserwowano tendencję do zwiększania się klirensu glimepirydu oraz zmniejszania się średnich stężeń w surowicy, najprawdopodobniej w wyniku szybszej eliminacji z powodu słabszego wiązania z białkami. Stwierdzono zaburzenie eliminacji obu metabolitów przez nerki. Ogólnie w tych grupach pacjentów nie należy zakładać dodatkowego ryzyka kumulacji leku.

Właściwości farmakokinetyczne u pięciu pacjentów bez cukrzycy po zabiegu chirurgicznym dróg żółciowych były podobne, jak u osób zdrowych.

Liniowość lub nieliniowość

Istnieje liniowa zależność pomiędzy dawką a wartościami C_{max} i AUC (pole pod krzywą czasu i stężenia).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie prowadzono badań na zwierzętach z jednoczesnym zastosowaniem produktów zawartych w preparacie Tandemact. Poniższe stwierdzenia odnoszą się do badań, w których stosowano osobno pioglitazon lub glimepiryd.

Pioglitazon

W badaniach toksykologicznych po wielokrotnym podaniu pioglitazonu myszom, szczurom, psom i małpom obserwowano stałe zwiększenie objętości osocza z hemodylucją, niedokrwistość i odwracalny przerost odśrodkowy serca. Stwierdzano także zwiększone odkładanie się tłuszczu i nacieki tłuszczowe. Opisane zmiany wykrywano u różnych gatunków, gdy stężenia leku były do 4 razy mniejsze od stężeń uzyskiwanych u pacjentów podczas leczenia lub równe tym stężeniom. W badaniach na zwierzętach obserwowano zahamowanie wzrostu płodu. To działanie można było przypisać hamującemu działaniu pioglitazonu na hiperinsulinemię u samic oraz na zwiększoną w czasie ciąży oporność na insulinę, co prowadziło do zmniejszonej dostępności substratów metabolicznych dla rozwijającego się płodu.

Badania genotoksyczności, obejmujące zestaw różnorodnych testów zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*, nie wykryły genotoksycznego działania pioglitazonu. U szczurów otrzymujących pioglitazon przez okres do 2 lat obserwowano zwiększoną częstość występowania rozrostu nabłonka pęcherza moczowego (u samców i samic) i nowotworów wywodzących się z nabłonka pęcherza moczowego (u samców).

Tworzenie się i obecność kamieni moczowych u samca szczura oraz następujące w wyniku tego podrażnienie i rozrost nabłonka pęcherza moczowego, było postulowane jako mechanistyczna podstawa do obserwacji odpowiedzi rakotwórczej. 24-miesięczne mechanistyczne badania na samcach szczurów dowiodły, że przyjmowanie pioglitazonu prowadziło do zwiększenia częstości występowania zmian rozrostowych w pęcherzu moczowym. Zakwaszenie pokarmem znacząco zmniejszało częstość występowania guzów nowotworowych, ale nie znosiło incydentu ich wystąpienia. Obecność mikrokryształów zaostrzała odpowiedź rozrostową, ale nie rozpatrywano jej jako głównej przyczyny zmian rozrostowych. Znaczenie dla ludzi wniosków o działaniu rakotwórczym leku u samca szczura, nie może być wykluczone.

U samców i samic myszy lek nie indukował powstania guzów. U psów i małp, którym podawano pioglitazon przez okres do 12 miesięcy, nie obserwowano rozrostu ściany pęcherza moczowego.

W modelu zwierzęcym rodzinnej polipowatości gruczolakowatej (ang. Familial adenomatous polyposis - FAP) leczenie dwoma innymi lekami z grupy tiazolidinedionów prowadziło do zwiększenia liczby guzów w okrężnicy. Znaczenie tych danych nie jest ustalone.

Glimepiryd

Wyniki badań przedklinicznych uzyskane podczas stosowania dawek przewyższających maksymalne dawki stosowane u ludzi mają niewielkie znaczenie w praktyce klinicznej lub wynikały z działania farmakodynamicznego (hipoglikemia) substancji czynnej. Wyniki te dotyczą typowych badań farmakologicznych bezpieczeństwa stosowania leku, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, karcynogenności i wpływu na płodność. W tej ostatniej grupie badań (dotyczących embriotoksyczności, teratogenności i toksyczności rozwojowej) zaobserwowane działania niepożądane zostały uznane za wtórne do działania hipoglikemizującego wywołanego przez lek u samic i ich młodych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Kroscarmeloza sodowa
Hydroksypropyloceluloza
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Polisorbat 80

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry aluminium/aluminium. Opakowanie zawiera 28 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/366/006
EU/1/06/366/018

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 stycznia 2007 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09 września 2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08/2023

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
County Wicklow
Irlandia

Delpharm Novara S.r.l.
Via Crosa 86,
28065 Cerano (NO)
Włochy

Takeda GmbH
Production Site Oranienburg
Lehnitzstrasse 70 – 98
16515 Oranienburg,
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawić:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTON****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tandemact 30 mg/2 mg tabletki

pioglitazon/glimepiryd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletka zawiera 30 mg pioglitazonu (w postaci chlorowodoru) i 2 mg glimepirydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną. Więcej informacji zawiera ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/366/018 28 tabletek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Tandemact 30 mg/2 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTON****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tandemact 30 mg/4 mg tabletki

pioglitazon/glimepiryd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletka zawiera 30 mg pioglitazonu (w postaci chlorowodoru) i 4 mg glimepirydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną. Więcej informacji zawiera ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/366/006 28 tabletek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Tandemact 30 mg/4 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**BLISTER****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tandemact 30 mg/2 mg tabletki

pioglitazon/glimepiryd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

SKRÓTY DNI TYGODNIA NA OPAKOWANIACH KALENDARZOWYCH:

pn.
wt.
śr.
czw.
pt.
sob.
ndz.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tandemact 30 mg/4 mg tabletki

pioglitazon/glimepiryd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

SKRÓTY DNI TYGODNIA NA OPAKOWANIACH KALENDARZOWYCH:

pn.
wt.
śr.
czw.
pt.
sob.
ndz.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Tandemact 30 mg/2 mg tabletki

Tandemact 30 mg/4 mg tabletki

pioglitazon / glimepiryd

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Tandemact i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tandemact
3. Jak stosować lek Tandemact
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tandemact
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Tandemact i w jakim celu się go stosuje

Tandemact zawiera pioglitazon i glimepiryd, które są lekami przeciwcukrzycowymi stosowanymi w celu kontrolowania stężenia cukru we krwi.

Lek ten jest stosowany u dorosłych kiedy metformina jest nieodpowiednia w leczeniu cukrzycy typu 2. (insulinoniezależnej). Cukrzyca typu 2. zazwyczaj rozwija się u ludzi dorosłych, gdy organizm albo nie wytwarza wystarczającej ilości insuliny (hormonu regulującego stężenie cukru we krwi), lub nie może efektywnie wykorzystać wytwarzanej insuliny.

Tandemact pomaga kontrolować stężenie cukru we krwi u osób z cukrzycą typu 2., zwiększając ilość dostępnej insuliny i wspomagając lepsze jej wykorzystanie. W okresie od 3 do 6 miesięcy po rozpoczęciu stosowania leku lekarz prowadzący oceni, czy lek Tandemact działa.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tandemact

Kiedy nie stosować leku Tandemact

- jeśli pacjent ma uczulenie na pioglitazon, glimepiryd, inne pochodne sulfonilomocznika, sulfonamidy lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występuje niewydolność serca lub występowała niewydolność serca w przeszłości
- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby
- jeśli u pacjenta występuje cukrzycowa kwasica ketonowa (powikłanie cukrzycy z szybką utratą masy ciała, nudności lub wymioty)
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności nerek
- jeżeli pacjent ma raka pęcherza lub miał raka pęcherza w przeszłości
- jeżeli u pacjenta występuje krew w moczu i nie zostało to ocenione przez lekarza
- jeśli pacjent choruje na cukrzycę insulinozależną (typu 1)
- jeśli pacjent jest w śpiączce cukrzycowej

- jeśli pacjentka jest w ciąży
- jeśli pacjentka karmi piersią

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Tandemact należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą (patrz również punkt 4)

- jeśli pacjent ma choroby serca. U niektórych pacjentów z długotrwałą cukrzycą typu 2. i chorobą serca lub przebyłym udarem mózgu, leczonych jednocześnie pioglitazonem i insuliną następuje rozwój niewydolności serca. Należy poinformować lekarza jak najszybciej, jeśli wystąpią objawy niewydolności serca, takie jak nietypowa duszność lub gwałtowne zwiększenie masy ciała lub miejscowa opuchlizna (obrzęk).
- jeśli u pacjenta wystąpi zatrzymanie wody (zatrzymanie płynów) lub występują problemy związane z niewydolnością serca, w szczególności u pacjentów w wieku powyżej 75 lat. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje niesteroidowe leki przeciwzapalne, które również mogą powodować retencję (zatrzymanie) płynów.
- jeśli pacjent ma szczególnie rodzaj cukrzycy - chorobę oczu zwaną obrzękiem plamki żółtej (obrzęk tylnej części oka), należy powiedzieć o tym lekarzowi, w przypadku zaobserwowania jakichkolwiek zaburzeń widzenia.
- jeśli pacjent ma zaburzenia czynności wątroby. Przed rozpoczęciem stosowania leku Tandemact należy zrobić próbę krwi w celu sprawdzenia czynności wątroby. Kontrola ta powinna być powtarzana co pewien czas. Należy poinformować lekarza jak najszybciej, jeśli wystąpią objawy sugerujące zaburzenia czynności wątroby (np. nudności, bez wyjaśnienia, wymioty, bóle brzucha, zmęczenie, utrata apetytu i (lub) ciemne zabarwienie moczu) w celu sprawdzenia czynności wątroby.
- jeśli u pacjentki występują torbiele na jajnikach (zespół policystycznych jajników). Istnieje zwiększone prawdopodobieństwo, że może zajść w ciążę, ponieważ może u niej ponownie wystąpić jajeczkowanie podczas stosowania leku Tandemact. Jeśli dotyczy to pacjentki, powinna stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne, aby uniknąć możliwości nieplanowanego zajścia w ciążę.
- jeśli pacjent stosuje już jakiegokolwiek inne leki w leczeniu cukrzycy.
- jeśli pacjent ma problem z enzymem zwanym dehydrogenazą glukozy-6-fosforanową, ponieważ może wystąpić zmniejszenie ilości krwinek czerwonych.

Może także wystąpić zmniejszenie liczby krwinek (niedokrwistość). Lekarz może również zlecić badania krwi w celu monitorowania liczby krwinek i czynności wątroby.

Hipoglikemia

Kiedy pacjent stosuje Tandemact stężenie cukru we krwi może spaść poniżej wartości prawidłowych (hipoglikemia). Jeśli u pacjenta wystąpią objawy hipoglikemii, takie jak zimne poty, zmęczenie, bóle głowy, przyspieszone bicie serca, napady głodu, drażliwość, nerwowość i nudności, należy spożyć cukier w celu ponownego zwiększenia stężenia cukru we krwi. Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty o więcej informacji, jeśli pacjent nie wie, jak je rozpoznać. Zaleca się, aby pacjent miał przy sobie kostki cukru, cukierki, ciastka lub słodki sok owocowy.

Złamanie kości

Większą liczbę złamań kości zaobserwowano u pacjentów, szczególnie u kobiet, przyjmujących pioglitazon. Lekarz weźmie to pod uwagę podczas leczenia cukrzycy.

Dzieci i młodzież

Stosowanie u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia nie jest zalecane.

Tandemact a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Jest to ważne, ponieważ niektóre leki mogą osłabiać lub nasilać wpływ leku Tandemact na stężenie cukru we krwi.

Następujące leki mogą zwiększać stężenie cukru we krwi w wyniku stosowania leku Tandemact.

Może to prowadzić do wystąpienia hipoglikemii (małe stężenie cukru we krwi):

- gemfibrozyl i fibraty (w celu zmniejszenia dużego stężenia cholesterolu),
- insulina, metformina lub inne leki stosowane w leczeniu cukrzycy,
- fenylobutazon, azopropazon, oksyfenbutazon, leki o działaniu podobnym do aspiryny (przeciwbólowe i przeciwzapalne),
- długo działające sulfonamidy, tetracykliny, chloramfenikol, flukonazol, mikonazol, chinolony, klarytromycyna (stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych lub grzybiczych),
- sterydy anaboliczne (wspierające przyrost mięśni) lub męski hormon płciowy w terapii zastępczej,
- fluoksetyna, inhibitory MAO (stosowane w leczeniu depresji),
- inhibitory konwertazy angiotensyny, leki sympatykolytyczne, dyzopiramid, pentoksyfilina, pochodne kumaryny, takie jak warfaryna (stosowane w leczeniu serca lub zaburzeń krwi),
- allopurinol, probenecyd, sulfinpirazon (stosowane w leczeniu dny moczanowej),
- cyklofosfamid, ifosfamid, trofosfamid (w leczeniu raka),
- fenfluramina (w celu zmniejszenie masy ciała),
- tryptokwalina (w leczeniu alergii).

Następujące leki mogą zmniejszać stężenie cukru we krwi w efekcie stosowania leku Tandemact.

Może to prowadzić do ryzyka hiperglikemii (duże stężenie cukru we krwi):

- estrogeny, progestageny (żeńskie hormony płciowe),
- diuretyki tiazydowe i saluretyki zwane także lekami moczopędnymi (stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego),
- tyroksyny (stosowane w stymulowaniu tarczycy),
- glikokortykosteroidy (w leczeniu alergii i stanów zapalnych),
- chlorpromazyna i inne pochodne fenotiazyny (stosowane w leczeniu ciężkich zaburzeń psychicznych),
- adrenalina i leki sympatykomimetyczne (stosowane w celu zwiększenia rytmu serca, w leczeniu astmy lub uczucia zatkanego nosa, kaszlu i przeziębienia lub wykorzystywane w nagłych przypadkach zagrażających życiu),
- kwas nikotynowy (w leczeniu dużego stężenia cholesterolu),
- długotrwałe stosowanie środków przeczyszczających (stosowane w leczeniu zaparcia),
- fenytoina (stosowana w leczeniu drgawek),
- barbiturany (stosowane w leczeniu nerwowości i zaburzeń snu),
- azetazolamid (stosowany w leczeniu zwiększonego ciśnienia w oku, zwanego także jaskrą),
- diazoksyd (stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi lub małego stężenia cukru we krwi),
- ryfampicyna (stosowana w leczeniu zakażeń, gruźlicy),
- glukagon (w leczeniu ostrego zmniejszenia stężenia cukru we krwi).

Następujące leki mogą zwiększać lub zmniejszać stężenie cukru we krwi w wyniku stosowania leku Tandemact:

- antagoniści receptora H₂ (stosowane w leczeniu wrzodów żołądka),
- beta-blokery, klonidyna, guanetydyna i rezerpina (stosowana w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi lub niewydolności serca). Objawy hipoglikemii mogą być ukryte, więc zalecana jest szczególną ostrożność podczas stosowania tych leków.

Lek Tandemact może zwiększyć lub osłabiać działanie następujących leków:

- pochodne kumaryny, takie jak warfaryna (stosowana w celu zmniejszenia lub zahamowania krzepnięcia krwi).

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków. Stężenie cukru we krwi będzie sprawdzane, i może być konieczna zmiana dawki leku Tandemact.

Stosowanie leku Tandemact z alkoholem

Należy unikać alkoholu podczas przyjmowania Tandemact, ponieważ alkohol może zwiększać lub zmniejszać wpływ leku Tandemact na stężenie cukru we krwi w sposób nieprzewidywalny.

Ciąża i karmienie piersią

Leku Tandemact nie powinny stosować kobiety w ciąży. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko. Jeśli pacjentka planuje zajście w ciążę, lekarz zaleci odstawienie leku.

Leku Tandemact nie powinny stosować kobiety karmiące piersią, lub jeśli planują karmić piersią (patrz „Kiedy nie stosować leku Tandemact”).

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Małe lub duże stężenie cukru we krwi wynikające ze stosowania glimepirydu może negatywnie wpływać na poziom czujności i czas reakcji, szczególnie na początku stosowania lub po zmianie leku lub jeśli lek Tandemact nie jest stosowany regularnie. Może to wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Należy uważać, jeśli wystąpią zaburzenia widzenia.

Tandemact zawiera laktozę jednowodną

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku Tandemact.

Tandemact zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Tandemact

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to jedna tabletkę raz na dobę bezpośrednio przed pierwszym głównym posiłkiem lub w jego trakcie. Lekarz wskaże odpowiednią dawkę lub w razie potrzeby zmieni ją na inną. Tabletki należy połykać, popijając szklanką wody.

W przypadku wrażenia, że działanie leku Tandemact jest za słabe, należy zwrócić się do lekarza.

Osoby stosujące specjalną dietę cukrzycową powinny nadal jej przestrzegać podczas przyjmowania leku Tandemact.

Pacjenci powinni regularnie kontrolować masę ciała. Należy poinformować lekarza w przypadku zwiększenia masy ciała.

Podczas stosowania leku Tandemact lekarz zaleci przeprowadzanie okresowych badań krwi.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Tandemact

Jeżeli przez przypadek zażyto zbyt wiele tabletek leku lub jeżeli inna osoba lub dziecko przyjęło lek, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Stężenie cukru we krwi może spaść poniżej wartości prawidłowych. Objawy mogą obejmować: zimne poty, zmęczenie, bóle głowy, szybkie bicie serca, napady głodu, drażliwość, nerwowość, nudności, śpiączkę lub drgawki. Stężenie cukru we krwi można zwiększyć poprzez spożycie cukru. Zaleca się noszenie przy sobie kilka kostek cukru, słodycze, ciastka lub słodki sok owocowy.

Pominięcie zastosowania leku Tandemact

Należy przyjmować Tandemact codziennie, zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku pominięcia dawki należy pominąć opuszczoną dawkę i przyjąć następną dawkę zgodnie z wcześniejszym schematem dawkowania. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Tandemact

Tandemact należy stosować codziennie, aby działał poprawnie. Przerwanie stosowania leku Tandemact może spowodować zwiększenie stężenia cukru we krwi. Należy porozmawiać z lekarzem przed przerwaniem leczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, ten lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W poszczególnych pacjentów wystąpiły następujące ciężkie działania niepożądane.

Rak pęcherza występował niezbyt często (nie częściej niż u 1 na 100 osób) u pacjentów przyjmujących lek Tandemact. Objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmują obecność krwi w moczu, ból w czasie oddawania moczu lub nagłą potrzebę oddania moczu. W przypadku zaobserwowania dowolnego z powyższych objawów niepożądanych, należy jak najszybciej poinformować o tym lekarza.

Hipoglikemia (małe stężenie cukru we krwi) była zgłaszana niezbyt często (nie częściej niż u 1 na 100 osób) u pacjentów przyjmujących Tandemact. Objawami jej mogą być zimne poty, zmęczenie, bóle głowy, szybkie bicie serca, napady głodu, drażliwość, nerwowość lub nudności. Ważne jest, aby wiedzieć, jakich objawów się spodziewać, gdy wystąpi hipoglikemia (małe stężenie cukru we krwi). Należy poprosić lekarza lub farmaceutę o więcej informacji, jak rozpoznać hipoglikemię i co należy zrobić w przypadku wystąpienia jej objawów.

Zmniejszenie liczby płytek krwi (co zwiększa ryzyko krwawień lub siniaków), krwinek czerwonych (co sprawia, że skóra jest blada i powoduje osłabienie i duszności) i białych krwinek (co sprawia, że infekcje mogą być bardziej prawdopodobne) były zgłaszane u pacjentów przyjmujących Tandemact rzadko (nie częściej niż u 1 na 1000 osób). Jeżeli wystąpi to działanie niepożądane, należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi. Problemy te zwykle przemijają po zakończeniu przyjmowania leku Tandemact.

Zlokalizowany obrzęk, także występował często (nie częściej niż u 1 na 10 osób) u pacjentów przyjmujących Tandemact w skojarzeniu z insuliną. Jeżeli wystąpi to działanie niepożądane, należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi.

Złamania kości były zgłaszane często (nie częściej niż u 1 na 10 osób) u pacjentek stosujących Tandemact i zgłaszano je także u pacjentów przyjmujących lek Tandemact (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W przypadku zaobserwowania tego działania niepożądanego, należy jak najszybciej poinformować o tym lekarza.

Niewyraźne widzenie spowodowane obrzękiem (lub płynem) w tylnej części oka (obrzęk plamki) występowało także (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) u pacjentów przyjmujących Tandemact. Jeśli wystąpi ten objaw po raz pierwszy, należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi. Ponadto, jeśli już wystąpi niewyraźne widzenie i objaw ten pogarsza się, należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi.

Zgłaszano występowanie reakcji uczuleniowych o nieznanej częstości (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) u pacjentów stosujących lek Tandemact. Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja uczuleniowa, w tym pokrzywka lub obrzęk twarzy, ust, języka lub gardła, który może powodować trudności w oddychaniu lub przełykaniu, należy przestać stosować ten lek oraz natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

U niektórych pacjentów stosujących pioglitazon i pochodne sulfonilomocznika, w tym glimepiryd, wystąpiły następujące objawy niepożądane:

Często (nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- zwiększenie masy ciała
- zawroty głowy
- wzdęcia
- infekcja dróg oddechowych
- zdrętwienie

Niezbyt często (nie częściej niż u 1 na 100 osób)

- ból głowy
- zapalenie zatok
- zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego)
- zaburzenia widzenia,
- potliwość
- zmęczenie
- problemy z zasypianiem (bezsenność)
- obniżone stężenie cukru we krwi
- obecność cukru w moczu
- obecność białek w moczu
- nasilone łaknienie
- zwiększenie aktywności enzymu dehydrogenazy mleczanowej (LDH)

Rzadko (mogą występować nie częściej niż u 1 na 1000 osób)

- widoczne zmiany w krwi

Bardzo rzadko (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 000 osób)

- choroby wątroby
- reakcje alergiczne, w tym wstrząs alergiczny
- mdłości (nudności), wymioty i biegunka
- bóle brzucha
- napięcia brzuszne
- uczucie pełności w żołądku
- nadwrażliwość na światło
- zmniejszenie stężenia soli (sodu) we krwi

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
- swędzenie skóry
- narastająca i swędząca wysypka (pokrzywka)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Tandemact

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po skrócie „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Tandemact

- Substancjami czynnymi leku są pioglitazon i glimepiryd.
Każda tabletki Tandemact 30 mg/2 mg zawiera 30 mg pioglitazonu (w postaci chlorowodoru) i 2 mg glimepirydu.
Każda tabletki Tandemact 30 mg/4 mg zawiera 30 mg pioglitazonu (w postaci chlorowodoru) i 4 mg glimepirydu.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, kroscarmeloza sodowa, hydroksypropyloceluloza, laktoza jednowodna (patrz punkt 2 „Tandemact zawiera laktozę jednowodną”), magnezu stearynian i polisorbat 80.

Jak wygląda lek Tandemact i co zawiera opakowanie

- Tabletki Tandemact 30 mg/2 mg są barwy białej lub kremowej, okrągłe, wypukłe, z wytłoczonym „4833 G” z jednej strony i „30/2” z drugiej.
- Tabletki Tandemact 30 mg/4 mg są barwy białej lub kremowej, okrągłe, wypukłe, z wytłoczonym „4833 G” z jednej strony i „30/4” z drugiej

Tabletki są pakowane w opakowania blistrów aluminium/aluminium zawierające 28 tabletek.

Podmiot odpowiedzialny:

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Niemcy

Wytwórca:

Takeda Ireland Limited, Bray Business Park, Kilruddery, County Wicklow, Irlandia
Delpharm Novara S.r.l., Via Crosa, 86, 28065 Cerano (NO), Włochy
Takeda GmbH, Production Site Oranienburg, Lehnitzstrasse 70 – 98, 16515 Oranienburg, Niemcy

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 08/2023

Inne źródła informacji

Szczegółowa informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>