

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tandemact 30 mg/2 mg таблетки

Tandemact 30 mg/4 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Tandemact 30 mg/2 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 30 mg пиоглитазон (pioglitazone) (като хидрохлорид) и 2 mg глимепирид (glimepiride).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа приблизително 125 mg лактоза монохидрат (вж. точка 4.4).

Tandemact 30 mg/4 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 30 mg пиоглитазон (pioglitazone) (като хидрохлорид) и 4 mg глимепирид (glimepiride).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа приблизително 177 mg лактоза монохидрат (вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Tandemact 30 mg/2 mg таблетки

Бяла до почти бяла, кръгла, изпъкнала, с изпъкнало релефно означение '4833 G' от едната страна и '30/2' от другата.

Tandemact 30 mg/4 mg таблетки

Бяла до почти бяла, кръгла, изпъкнала, с изпъкнало релефно означение '4833 G' от едната страна и '30/4' от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Tandemact е показан като втора линия лечение на възрастни пациенти със захарен диабет тип 2, които проявяват непоносимост към метформин или метформин е противопоказан, или които вече се лекуват с комбинация от пиоглитазон и глимепирид.

След започване на лечение с пиоглитазон, пациентите трябва да бъдат прегледани след 3 до 6 месеца, за да се прецени дали отговорът към лечението е задоволителен (напр. намаляване на HbA_{1c}). При пациенти, които не показват задоволителен отговор, приложението на пиоглитазон трябва да се преустанови. С оглед на потенциалните рискове при продължително лечение, предписващите лекари трябва да потвърдят при последващи рутинни прегледи, че ползата от лечението с пиоглитазон се запазва (вж. точка 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза Tandemact е една таблетка веднъж дневно.

Ако пациентите съобщят за хипогликемия, дозата на Tandemact трябва да се намали или да се обмисли свободно комбинирано лечение.

Ако пациентите приемат пиоглитазон в комбинация със сулфанилурейно производно, различно от глимепирид, пациентите трябва първо да бъдат стабилизирани с едновременно приложение на пиоглитазон и глимепирид, преди да преминат на Tandemact.

Специални популации

Старческа възраст

Лекарите трябва да започнат лечението с най-ниската възможна доза и да увеличават дозата постепенно, особено когато пиоглитазон се използва в комбинация с инсулин (вж. точка 4.4 Задръжка на течности и сърдечна недостатъчност).

Бъбречно увреждане

Tandemact не трябва да се прилага при пациенти с тежки нарушения на бъбречната функция (креатининов клирънс < 30 ml/min, вж. точка 4.3).

Чернодробно увреждане

Tandemact не трябва да се прилага при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.3 и 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Tandemact при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Таблетките се приемат перорално, непосредствено преди или по време на първото основно хранене. Таблетките трябва да се гълтат с чаша вода.

4.3 Противопоказания

Tandemact е противопоказан при пациенти със:

- Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към други сулфанилурейни производни или сулфонамиди
- Сърдечна недостатъчност или анамнеза за сърдечна недостатъчност (NYHA степен I до IV)
- Наличен рак на пикочния мехур или анамнеза за рак на пикочния мехур
- Незследвана макроскопска хематурия
- Чернодробно увреждане
- Захарен диабет тип 1
- Диабетна кома
- Диабетна кетоацидоза
- Тежки нарушения на бъбречната функция (креатининов клирънс < 30 ml/min)
- Бременност
- Кърмене (вж. точка 4.6)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Няма опит от клинични изпитвания с други перорални антихипергликемични лекарствени продукти, прибавени към лечението с Tandemact или с едновременно приложени глимепирид и пиоглитазон.

Хипогликемия

Когато храната се приема в нередовни часове или се прескача хранене, лечението с Tandemact може да предизвика хипогликемия, дължаща се на сулфанилурейния компонент. Симптомите могат почти винаги да се овладеят навреме, като незабавно се приемат въглехидрати (захар). Изкуствените подсладители нямат ефект.

Известно е от други сулфанилурейни продукти, че въпреки успешните контрамерки в началото, хипогликемията може да настъпи отново. Тежката хипогликемия или пролонгирана хипогликемия, които се контролират само временно с обичайното количество захар, изискват незабавно медицинско лечение и понякога хоспитализация.

Лечението с Tandemact изисква редовно следене на гликемичния контрол.

Задръжка на течности и сърдечна недостатъчност

Пиоглитазон може да причини задръжка на течности, което може да обостри или да ускори развитието на сърдечна недостатъчност. При лечение на пациенти, които имат най-малко един рисков фактор за развитие на застойна сърдечна недостатъчност (напр. прекаран миокарден инфаркт или симптоматично заболяване на коронарните артерии, или старческа възраст), лекарите трябва да започнат с най-ниската съществуваща доза на пиоглитазон и да увеличават дозата постепенно. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност, увеличаване на теглото или едем; особено онези с намален сърдечен резерв. При постмаркетинговата употреба има съобщени случаи на сърдечна недостатъчност, при които пиоглитазон е използван в комбинация с инсулин или при пациенти с анамнеза за сърдечна недостатъчност. Тъй като и инсулин и пиоглитазон са свързани със задръжка на течности, едновременното приложение може да увеличи риска от едем. Има постмаркетингови съобщения за случаи на периферен оток и сърдечна недостатъчност при пациенти при едновременна употреба на пиоглитазон и нестероидни противовъзпалителни средства, включително селективни COX-2 инхибитори. Tandemact трябва да се спре, ако настъпи влошаване на сърдечния статус.

Проучване на крайния сърдечно-съдов резултат с пиоглитазон е проведено при пациенти под 75 години със захарен диабет тип 2 и предхождащо значимо макроваскуларно заболяване. Пиоглитазон или плацебо са добавени към съществуващата антидиабетна и сърдечно-съдова терапия за период до 3,5 години. Това проучване показва увеличаване на съобщенията за сърдечна недостатъчност, но това не е довело до повишаване на смъртността при това проучване.

Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст, комбинираната употреба с инсулин трябва да се обмисля с внимание поради повишен риск от сериозна сърдечна недостатъчност.

С оглед на рискове, свързани с възрастта (особено рак на пикочния мехур, фрактури и сърдечна недостатъчност), при пациенти в старческа възраст трябва внимателно да се обсъди съотношението полза/риск преди и по време на лечението.

Рак на пикочния мехур

Случаи на рак на пикочния мехур са съобщавани по-често при мета-анализ от контролирани клинични изпитвания с пиоглитазон (19 случая от 12 506 пациенти, 0,15%) в сравнение с контролните групи (7 случая от 10 212 пациенти, 0,07%) HR = 2,64 (95% CI 1,11-6,31, p = 0,029). След изключване на пациенти, при които експозицията на изпитваното лекарство при поставяне на диагнозата рак на пикочния мехур е била по-малко от една година, е имало 7 случая (0,06%) на пиоглитазон и 2 случая (0,02%) в контролните групи. Епидемиологичните данни предполагат също леко повишен риск от рак на пикочния мехур при пациенти с диабет, лекувани с пиоглитазон, въпреки че не всички изследвания идентифицират статистически значимо повишаване на риска.

Преди започване на лечение с пиоглитазон трябва да бъдат оценени рисковите фактори за рак на пикочния мехур (рисковете включват възраст, анамнеза за тютюнопушене, излагане на някои професионални или химиотерапевтични агенти, напр. циклофосфамид, или предхождащо лъчелечение в тазовата област). Всяка макроскопска хематурия трябва да бъде изследвана преди да се започне лечение с пиоглитазон.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да се обърнат незабавно към своя лекар, ако по време на лечението се появят макроскопска хематурия или други симптоми като дизурия или чести позиви за уриниране.

Чернодробна функция

Има редки съобщения за повишени чернодробни ензими и хепатоцелуларна дисфункция по време на постмаркетинговия опит с пиоглитазон и глимепирид (вж. точка 4.8). Въпреки, че в много редки случаи е съобщен фатален изход, причинно-следствена връзка не е установена. Поради това се препоръчва периодично проследяване на чернодробните ензими при всички пациенти, лекувани с Tandemact. Чернодробните ензими трябва да бъдат проверени при всички пациенти преди започване на лечението с Tandemact. Лечение с Tandemact не трябва да се започва при пациенти с повишени изходни стойности на чернодробните ензими (ALT > 2,5 x над горната граница на нормата) или с някакви други данни за чернодробно заболяване.

След започване на лечението с Tandemact, се препоръчва чернодробните ензими да бъдат периодично следени въз основа на клиничната преценка. Ако нивата на ALT са повишени до 3 пъти над горната граница на нормата по време на лечението с Tandemact, нивата на чернодробните ензими трябва да бъдат проверени, колкото е възможно по-скоро. Ако нивата на ALT се задържат > 3 пъти над горната граница на нормата, лечението трябва да се спре. Чернодробните ензими трябва да бъдат проверени, ако някой пациент развие симптоми, подсказващи хепатална дисфункция, които могат да включват необяснимо гадене, повръщане, абдоминална болка, умора, анорексия и/или тъмна урина. Решението дали да се продължи лечението на пациента с Tandemact, трябва да се ръководи от клиничната преценка, докато се чакат лабораторните резултати. Ако се наблюдава жълтеница, лекарственият продукт трябва да се спре.

Увеличаване на теглото

При клинични изпитвания с пиоглитазон и сулфанилурейнни производни, самостоятелно или в комбинация, има данни за свързано с дозата увеличаване на теглото, което може да се дължи на мастно натрупване, а в някои случаи е свързано със задръжка на течности. В някои случаи увеличеното тегло може да е симптом на сърдечна недостатъчност, поради което теглото трябва да се следи внимателно. Контролът на диетичния режим е част от лечението на диабета. Пациентите трябва да бъдат съветвани да се придържат стриктно към диета с контрол на калориите.

Хематология

Редки промени в хематологичните показатели са наблюдавани при лечение с глимепирид (вж. точка 4.8). Поради това лечението с Tandemact изисква редовно хематологично наблюдение (особено на левкоцитите и тромбоцитите).

По време на лечение с пиоглитазон е наблюдавано леко намаление на средния хемоглобин (4% относително намаление) и на хематокрита (4,1% относително намаление), свързани с хемодилуцията. Подобни промени са наблюдавани при пациенти, лекувани с метформин (хемоглобин 3-4% и хематокрит 3,6-4,1% относително намаление) и в по-малка степен със сулфанилурейно производно и инсулин (хемоглобин 1-2% и хематокрит 1-3,2% относително намаление) при сравнителни контролирани изпитвания с пиоглитазон.

Лечението със сулфанилурейни продукти при пациенти с дефицит на G6PD може да причини хемолитична анемия. Тъй като глимепирид принадлежи към химичния клас на сулфанилурейните лекарствени продукти, трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с дефицит на G6PD като се обмисли и алтернативно лечение с несулфанилуреен продукт.

Нарушения на очите

При тиазолидиндионите, включително пиоглитазон, има постмаркетингови съобщения за новопоявил се или влошен диабетен макуларен едем с намалена зрителна острота. Много от тези пациенти са съобщили за съпровождащ периферен едем. Не е ясно дали има директна връзка между пиоглитазон и макуларен едем, но предписващите трябва да внимават за възможен макуларен едем в случай, че пациентът съобщи за нарушения в зрителната острота; трябва да се предприеме съответна консултация с офталмолог.

Поликистозен овариален синдром

В резултат от засилване на действието на инсулина, лечението с пиоглитазон при пациентки с поликистозен синдром на яйчниците може да доведе до възобновяване на овулацията. При тези пациентки има риск от настъпване на бременност. Пациентките трябва да знаят, че има риск от забременяване и ако пациентката желае да забременее, или настъпи бременност, лечението трябва да се преустанови (вж. точка 4.6).

Други

При сборен анализ на съобщенията за нежелани реакции костни фрактури от рандомизирани, контролирани, двойнослепи клинични изпитвания (вж. точка 4.8). Изчислената честота на фрактури е 1,9 фрактури на 100 пациентогодини при жените, лекувани с пиоглитазон, и 1,1 фрактури на 100 пациентогодини при жените, лекувани със сравнителен продукт. Следователно установеният при този набор данни относно пиоглитазон увеличен риск от фрактури при жените е 0,8 фрактури на 100 пациентогодини употреба.

Някои епидемиологични проучвания показват еднакво повишен риск от фрактури както при мъже, така и при жени.

Рискът от фрактури трябва да се има предвид при продължително лечение на пациенти, лекувани с пиоглитазон (вж. точка 4.8).

Пиоглитазон трябва да се използва с повишено внимание при едновременно приложение на цитохром P450 2C8 инхибитори (напр. гемфиброзил) или индуктори (напр. рифампицин). Гликемичният контрол трябва внимателно да се следи. Трябва да се има предвид коригиране на дозата на пиоглитазон в рамките на препоръчаната дозировка или да се обсъдят промени в лечението на диабета (вж. точка 4.5).

Таблетките съдържат лактоза монохидрат, поради което не трябва да се прилагат при пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията на Tandemact, но едновременното приложение на активните вещества при пациенти при клинична употреба, не е довело до неочаквани взаимодействия. Следващите данни отразяват наличната информация за отделните активни вещества (пиоглитазон и глимепирид).

Пиоглитазон

Съобщено е, че едновременното приложение на пиоглитазон с гемфиброзил (инхибитор на цитохром P450 2C8) води до 3-кратно повишаване на AUC на пиоглитазон. Може да е необходимо намаление на дозата на пиоглитазон, когато се прилага заедно с гемфиброзил. Гликемичният контрол трябва внимателно да се следи (вж. точка 4.4). Едновременното приложение на пиоглитазон с рифампицин (индуктор на цитохром P450 2C8) води до намаляване на AUC на пиоглитазон с 54%. Може да е необходимо да се повиши дозата на пиоглитазон, когато се прилага заедно с рифампицин. Гликемичният контрол трябва внимателно да се следи (вж. точка 4.4).

Проучвания за взаимодействията показват, че пиоглитазон няма значим ефект върху фармакокинетиката и фармакодинамиката на дигоксин, варфарин, фенпрокумон и метформин. Едновременното приложение на пиоглитазон със сулфанилурейни производни не повлиява фармакокинетиката на сулфанилурейните производни. Проучвания при хора не показват индукция на главния, подлежащ на индуциране цитохром P450, 1A, 2C8/9 и 3A4. *In vitro* проучвания не показват инхибиране на никой от подтипите на цитохром P450. Взаимодействия с вещества, метаболизиращи чрез тези ензими, напр. перорални контрацептиви, циклоспорин, блокери на калциевите канали и инхибитори на HMGCoA редуктазата, не се очакват.

Глимепирид

Ако глимепирид се приема едновременно с някои други лекарствени продукти, могат да настъпят нежелани повишения и понижения на хипогликемичното действие на глимепирид. Поради тази причина, други лекарствени продукти трябва да се приемат с Tandemact само със знанието (или по предписание) на лекар.

Въз основа на опита с глимепирид и с други сулфанилурейни продукти, трябва да бъдат споменати следните взаимодействия.

Може да настъпи засилване на ефекта на понижаване на кръвната захар и в някои случаи хипогликемия, когато се приема някое от следните активни вещества, като например:

фенилбутазон, азапропазон и оксифенбутазон
инсулин и перорални антидиабетни продукти
метформин
салицилати и пара-аминосалицилова киселина
анаболни стероиди и мъжки полови хормони
хлорамфеникол
кларитромицин
кумаринови антикоагуланти
дизопирамид

фенфлурамин
фибрати
инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ)
флуоксетин
алопуринол
симпатиколитици
цикло-, тро- и ифосфамиди
сулфинпиразон
някои сулфонамиди с дълго действие
тетрациклини
МАО-инхибитори
хинолонови антибиотици
пробенцид
миконазол
пентоксифилин (високи дози парентерално)
тритоквалин
флуконазол

Може да настъпи отслабване на ефекта на понижаване на кръвната захар и повишаване на нивата на кръвната захар, когато се приема някое от следните активни вещества, като например:

естрогени и прогестагени,
салуретици, тиазидни диуретици,
тиреоидни стимулатори, глюкокортикоиди,
фенотиазинови производни, хлорпромазин,
адреналин и симпатикомиметици,
никотинова киселина (високи дози) и производни на никотиновата киселина,
лаксативи (продължителна употреба),
фенитоин, диазоксид,
глюкагон, барбитурати и рифампицин.
ацетазоламид

H₂ антагонисти, бета-блокери, клонидин и резерпин могат да доведат както до засилване, така и до отслабване на ефекта на понижаване на кръвната захар.

Под влияние на симпатиколитични активни вещества като бета-блокери, клонидин, гванетидин и резерпин, признаците на адренергична контрарегулация на хипогликемията, могат да бъдат намалени или да липсват.

Консумацията на алкохол може да засили или да отслаби хипогликемичното действие на глимепирид по непредсказуем начин.

Глимепирид може да засили или да отслаби ефектите на кумариновите производни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал / Контрацепция при мъже и жени

Tandemact не се препоръчва при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция. Ако пациентката желае да забременее, лечението с Tandemact трябва да се преустанови.

Бременност

Риск, свързан с пиоглитазон

Няма достатъчно данни от употребата на пиоглитазон при бременни жени. Проучванията с пиоглитазон при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хора не е известен.

Риск, свързан с глимепирид

Няма достатъчно данни от употребата на глимепирид при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност, дължаща се най-вероятно на фармакологичното действие (хипогликемия) на глимепирид.

Tandemact е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Ако настъпи бременност, лечението с Tandemact трябва да се преустанови.

Кърмене

Сулфанилурейните производни като глимепирид преминават в кърмата. Пиоглитазон е установен в млякото на лактиращи плъхове. Не е известно дали пиоглитазон се екскретира в кърмата.

Tandemact е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет

При проучвания по отношение на фертилитета при животни с пиоглитазон, не е установен ефект върху копулацията, оплождането или индекса на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Tandemact повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Способността на пациента да се концентрира и да реагира може да бъде нарушена в резултат на хипогликемия или хипергликемия от глимепирид или, например, в резултат на зрително нарушение. Това може да представлява опасност в ситуации, при които тези способности са от особено значение (напр. шофиране или работа с машини).

Пациентите трябва да бъдат съветвани да предприемат предпазни мерки за избягване на хипогликемия по време на шофиране. Това е от особена важност за пациентите с намален или липсващ усет за предупредителните симптоми на хипогликемията или за тези, които имат чести епизоди на хипогликемия. Трябва да се обърне доколко е препоръчително да се шофира или да се използват машини при тези обстоятелства.

Пациентите, при които се проявяват зрителни нарушения, трябва да бъдат внимателни при шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Клиничните изпитвания са проведени с едновременно приложение на пиоглитазон и глимепирид (вж. точка 5.1). Хипогликемичните реакции в повечето случаи настъпват незабавно поради сулфанилурейната съставка на Tandemact. Симптомите почти винаги могат да се контролират бързо с незабавен прием на въглехидрати (захар). Това е сериозна реакция, която може да възникне нечесто ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$) (вж. точка 4.4). Умерена до тежка тромбцитопения, левкопения, еритроцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоза, хемолитична анемия и панцитопения могат да възникнат рядко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) (вж.

точка 4.4). Други реакции като костни фрактури, повишаване на теллото и едем могат да възникнат често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) (вж. точка 4.4).

Таблица на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени при двойнослепи проучвания и постмаркетинговият опит, са изброени по-долу с предпочитания термин по MedDRA по системно-органен клас и абсолютна честота. Честотата е дефинирана както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всеки системно-органен клас, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната честота и сериозност.

Нежелана реакция	Честота на нежеланите реакции		
	Пиоглитазон	Глимепирид	Tandemact
Инфекции и инфестации			
инфекция на горните дихателни пътища	чести		чести
синусит	нечести		нечести
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)			
рак на пикочния мехур	нечести		нечести
Нарушения на кръвта и лимфната система			
промени в хематологичните показатели ¹		редки	редки
Нарушения на имунната система			
алергичен шок ²		много редки	много редки
алергичен васкулит ²		много редки	много редки
свръхчувствителност и алергични реакции ³	с неизвестна честота		с неизвестна честота
Нарушения на метаболизма и храненето			
хипогликемия			нечести
повишен апетит			нечести
Нарушения на нервната система			
замайване			чести
хипоестезия	чести		чести
главоболие			нечести
безсъние	нечести		нечести
Нарушения на очите			
зрителни нарушения ⁴	чести		нечести
макуларен едем	с неизвестна честота		с неизвестна честота
Нарушения на ухото и лабиринта			
вертиго			нечести
Стомашно-чревни нарушения⁵			
флатуленция			чести
повръщане		много редки	много редки
диария		много редки	много редки
гадене		много редки	много редки
коремна болка		много редки	много редки
тежест в корема		много редки	много редки
чувство на пълнота в стомаха		много редки	много редки
Хепатобилиарни нарушения⁶			

Нежелана реакция	Честота на нежеланите реакции		
	Пиоглитазон	Глимепирид	Tandemact
хепатит		много редки	много редки
нарушение на чернодробната функция (с холестаза и жълтеница)		много редки	много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
изпотяване			нечести
повишена чувствителност към светлина		много редки	много редки
уртикария ²		с неизвестна честота	с неизвестна честота
сърбеж ²		с неизвестна честота	с неизвестна честота
обрив ²		с неизвестна честота	с неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
костна фрактура ⁷	чести		чести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
глюкозурия			нечести
протеинурия			нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
едем ⁸			чести
умора			нечести
Изследвания			
повишено тегло ⁹	чести	чести	чести
повишена лактатдеhidрогеназа			нечести
намаление на серумните концентрации на натрий		много редки	много редки
повишена аланин аминотрансфераза ¹⁰	с неизвестна честота		с неизвестна честота

Описание на избрани нежелани реакции

¹ Могат да възникнат умерена до тежка тромбоцитопения, левкопения, еритроцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоза, хемолитична анемия и панцитопения. Тези реакции по принцип са обратими при преустановяване на лечението.

² В много редки случаи, леките реакции на свръхчувствителност може да се развият в тежки реакции с диспнея, понижаване на кръвното налягане и понякога шок. Реакциите на свръхчувствителност от страна на кожата могат да се проявят като сърбеж, обрив и уртикария. Възможна е кръстосана алергия към сулфанилурейни производни, сулфонамиди или сродни вещества.

³ Има постмаркетингови съобщения за реакции на свръхчувствителност при пациенти, лекувани с пиоглитазон. Тези реакции включват анафилаксия, ангиоедем и уртикария.

⁴ Нарушение на зрението поради временно нарушение на тургора и рефракционния коефициент на лещите, е съобщавано главно в началото на лечението и е свързано с промени в кръвната захар, както е наблюдавано при други хипогликемични лекарствени продукти.

⁵ Стомашно-чревните оплаквания са много редки и рядко водят до прекъсване на лечението.

⁶ Може да настъпи повишаване на чернодробните ензими. В много редки случаи може да се развие нарушение на чернодробната функция (напр. с холестаза и жълтеница), както и хепатит, които могат да прогресират до чернодробна недостатъчност.

⁷ Извършен е сборен анализ на съобщенията за нежелани събития – костни фрактури от рандомизирани, контролирани, двойнослепи клинични изпитвания при повече от 8 100 пациенти от лекуваните с пиоглитазон групи и 7 400 пациенти от лекуваните със сравнителен продукт групи, с продължителност на лечението до 3,5 години. Увеличена честота на фрактури се наблюдава при приемащите пиоглитазон жени (2,6%) спрямо онези, лекувани със сравнителен продукт (1,7%). Не се наблюдава увеличение в честотата на фрактурите при лекуваните с пиоглитазон мъже (1,3%) спрямо онези, лекувани със сравнителен продукт (1,5%). При 3,5-годишното проучване PROactive, 44/870 (5,1%; 1,0 фрактури на 100 пациентогодини) от лекуваните с пиоглитазон пациентки получават фрактури спрямо 23/905 (2,5%; 0,5 фрактури на 100 пациентогодини) от пациентките, лекувани със сравнителен продукт. Наблюдаваното увеличение на риска от фрактури при жени, приемащи пиоглитазон в това проучване, следователно е 0,5 фрактури на 100 пациентогодини употреба. При лекуваните с пиоглитазон мъже (1,7%) не се наблюдава увеличение на честотата на фрактури спрямо онези, лекувани със сравнителен продукт (2,1%). В пост-маркетинговия период костни фрактури са съобщавани при пациенти мъже и жени (вж. точка 4.4).

⁸ При контролирани клинични изпитвания едем е съобщен при 6-9% от пациентите, лекувани с пиоглитазон в продължение на една година. Съотношението на едем в групите със сравнителен продукт (сулфанилурейно производно, метформин) е 2-5%. Съобщенията за едем са били главно леки до умерени и обикновено не са налагали прекратяване на лечението.

⁹ При контролирани с активно вещество изпитвания, средното повишаване на теглото с пиоглитазон като монотерапия е 2-3 kg за една година. Това повишаване е подобно на наблюдаваното при групата със сулфанилурейен сравнителен продукт. При изпитвания с комбинирано лечение, пиоглитазон, добавен към сулфанилурейно производно води до средно повишаване на теглото с 2,8 kg за една година.

¹⁰ При клинични изпитвания с пиоглитазон честотата на повишаване на ALT повече от три пъти над горната граница на нормата е била равна на тази с плацебо, но по-малка от тази при сравнителните групи с метформин или със сулфанилурейни производни. Средните нива на чернодробните ензими намаляват при лечение с пиоглитазон.

При контролирани клинични изпитвания, честотата на съобщенията за сърдечна недостатъчност при лечение с пиоглитазон е същата, както в групите на плацебо, метформин и сулфанилурейно производно, но е увеличена при употребата му в комбинирана терапия с инсулин. При проучване с краен резултат при пациенти с предхождащо значимо макроваскуларно заболяване, честотата на тежка сърдечна недостатъчност е с 1,6% по-висока при пиоглитазон, отколкото при плацебо, когато е добавен към терапия, която включва инсулин. Това обаче не е довело до повишаване на смъртността при това проучване. В това проучване при пациенти, които получават пиоглитазон и инсулин, е наблюдаван по-голям процент пациенти със сърдечна недостатъчност при пациентите на възраст ≥ 65 години, в сравнение с тези под 65 години (9,7% спрямо 4,0%). При пациенти на инсулин без пиоглитазон честотата на сърдечна недостатъчност е 8,2% при тези ≥ 65 години, в сравнение с 4,0% при пациентите на възраст под 65 години. Съобщени са случаи на сърдечна недостатъчност след пускането в продажба на пиоглитазон и по-често, когато пиоглитазон е използван в комбинация с инсулин или при пациенти с анамнеза за сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

При клинични проучвания, пациенти са приемали пиоглитазон в доза по-висока от най-високата препоръчителна доза от 45 mg дневно. Максималната съобщена доза от 120 mg/дневно за четири дни, след което 180 mg/дневно за седем дни, не е била свързана с никакви симптоми.

След предозиране на глимепирид, може да настъпи хипогликемия, траеща от 12 до 72 часа, която може да се появи отново след начално възстановяване. Симптомите могат да не се проявят до 24 часа след поглъщане. По принцип се препоръчва наблюдение в болница. Могат да се появят гадене, повръщане и епигастрална болка. Хипогликемията може да се придружава от неврологични симптоми като безпокойство, тремор, зрителни нарушения, проблеми с координацията, сънливост, кома и гърчове.

Лечението на предозиране с Tandemact се състои първоначално в предотвратяване на абсорбцията на глимепирид чрез индуциране на повръщане и след това пиене на вода или лимонада с активен въглен (адсорбент) и натриев сулфат (лаксатив). Ако са погълнати големи количества, има показания за стомашна промивка, последвана от активен въглен и натриев сулфат. В случай на (тежко) предозиране, се налага хоспитализация в отделение за интензивни грижи. Започва се приложение на глюкоза веднага, ако е необходимо с интравенозна болус инжекция на 50 ml 50% разтвор, последвано от инфузия на 10% разтвор при стриктно следене на кръвната захар. По нататъшното лечение трябва да бъде симптоматично.

Особено внимателно трябва да се контролира дозата на глюкозата при лечение на хипогликемия, дължаща се на случаен прием на Tandemact от бебета и малки деца, за да се избегне възможността от развитие на опасна хипергликемия. Кръвната захар трябва да се следи внимателно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на диабет, комбинация от перорални лекарства за понижаване на кръвната захар; АТС код: A10BD06.

Tandemact комбинира две антихипергликемични активни вещества с комплементарен механизъм на действие с цел подобряване на гликемичния контрол при пациенти със захарен диабет тип 2: пиоглитазон, от класа тиазолидиндиони и глимепирид, от класа сулфанилурейни производни. Тиазолидиндионите действат основно като понижават инсулиновата резистентност, а сулфанилурейните производни действат главно като стимулират отделянето на инсулин от бета клетките на панкреаса.

Пиоглитазон

Ефектите на пиоглитазон вероятно се осъществяват чрез намаляване на инсулиновата резистентност. Пиоглитазон изглежда действа като активира специфични ядрени рецептори (гама рецептор, активиран от пероксизомен пролифератор), което води до повишена чувствителност към инсулин на черния дроб, мастните и скелетно-мускулните клетки при животни. Доказано е, че лечението с пиоглитазон води до намаляване на образуването на глюкоза в черния дроб и повишаване на периферната диспозиция на глюкоза в случаите на инсулинова резистентност.

Гликемичният контрол на гладно и постпрандиално е подобрен при пациенти с тип 2 захарен диабет. Подобреният гликемичен контрол е свързан с намаление на плазмената концентрация на инсулин, както на гладно, така и постпрандиално. Клинично изпитване на пиоглитазон в сравнение с гликлазид като монотерапия, е удължено до две години, за да се оцени времето до неуспех на лечението (определено като поява на $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ след първите шест месеца на лечение). Анализ по Kaplan-Meier показва по-кратко време до неуспех на лечението при пациенти, лекувани с гликлазид, в сравнение с пиоглитазон. След две години, гликемичен контрол, (определен като $HbA_{1c} < 8,0\%$) е поддържан при 69% от пациентите, лекувани с пиоглитазон, в сравнение с 50% от пациентите на гликлазид. При двугодишно проучване на комбинирана терапия, сравняващо пиоглитазон с гликлазид, при добавяне към метформин, гликемичният контрол, измерен като средна промяна на изходната стойност на HbA_{1c} е подобен при лекуваните групи след една година. Скоростта на влошаване на HbA_{1c} през втората година е по-малка при пиоглитазон, отколкото при гликлазид.

При плацебо-контролирано изпитване, пациенти с неадекватен гликемичен контрол, въпреки тримесечния период на оптимизиране с инсулин, са рандомизирани на пиоглитазон или плацебо за 12 месеца. Пациентите, получаващи пиоглитазон имат средно намаление на HbA_{1c} с 0,45%, в сравнение с тези, продължаващи само на инсулин. В групата, лекувана с пиоглитазон, има намаление на инсулиновата доза.

НОМА анализът показва, че пиоглитазон подобрява функцията на бета клетките и повишава чувствителността към инсулин. Двугодишни проучвания са показали поддържане на този ефект.

При едногодишни клинични изпитвания, пиоглитазон е показал повтарящо се статистически значимо намаление на съотношението албумин/креатинин, сравнено с изходната стойност.

Ефектът на пиоглитазон (45 mg монотерапия срещу плацебо) е проучен в малко 18-седмично изпитване при пациенти с диабет тип 2. Пиоглитазон се свързва със значително увеличение на теглото. Висцералната мастна тъкан е значително намалена, докато екстраабдоминалната мастна тъкан е увеличена. Подобни промени в разпределението на телесната мастна тъкан при пиоглитазон са придружени с подобрене на чувствителността към инсулин. При повечето клинични изпитвания е наблюдавано намаление на плазмените триглицериди и свободни мастни киселини и повишение на нивото на HDL-холестерола, в сравнение с плацебо, с леко, не клинично значимо повишение на нивото на LDL-холестерола. При клинични изпитвания с продължителност до две години, пиоглитазон намалява общите плазмени триглицериди и свободни мастни киселини и повишава нивото на HDL-холестерола, в сравнение с плацебо, метформин или гликлазид. Пиоглитазон не причинява статистически значимо повишаване на нивото на LDL-холестерола, в сравнение с плацебо, докато при метформин и гликлазид е наблюдавано намаляване. При едно 20-седмично проучване, пиоглитазон намалява както триглицеридите на гладно, така и постпрандиалната хипертриглицеридемия, чрез въздействие едновременно върху абсорбираните и синтезираните в черния дроб триглицериди. Тези ефекти са независими от ефектите на пиоглитазон върху гликемията и са статистически значимо различни в сравнение с глибенкламид.

При PROactive, проучване на крайния сърдечно-съдов резултат, 5 238 пациенти с със захарен диабет тип 2 и предходно значимо макроваскуларно заболяване са рандомизирани на пиоглитазон или плацебо, добавени към съществуваща антидиабетна и сърдечно-съдова терапия за период до 3,5 години. Проучваната популация е със средна възраст 62 години и средна продължителност на диабет 9,5 години. Приблизително една трета от пациентите са приемали инсулин в комбинация с метформин и/или сулфанилуреен препарат. За да бъдат одобрени за участие, пациентите е трябвало да имат едно или повече от следните: миокарден инфаркт, мозъчен удар, перкутанна сърдечна интервенция или коронаро-артериален байпас, остър коронарен синдром, заболяване на коронарна артерия, или периферна артериална обструктивна болест. Почти половината от пациентите са имали предходен миокарден инфаркт и приблизително 20% са имали мозъчен удар. Приблизително половината от проучваната популация е имала най-малко два от кардиоваскуларните анамнестични критерии за участие.

Почти всички участници (95%) са приемали лекарствени продукти за сърдечно-съдови заболявания (бета-блокери, АСЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, блокери на калциевите канали, нитрати, диуретици, ацетилсалицилова киселина, статини, фибрати).

Независимо от неуспеха на проучването по отношение на първичната крайна точка, която е съставена от смъртност по всякакви причини, нефатален миокарден инфаркт, мозъчен удар, остър коронарен синдром, голяма ампутация на крак, коронарна реваascularизация и реваascularизация на крак, резултатите показват, че няма дългосрочни съображения във връзка със сърдечно-съдовата система по отношение на употребата на пиоглитазон. Независимо от това, честотата на едем, увеличаване на теглото и сърдечна недостатъчност е повишена. Не е наблюдавано повишение на смъртността от сърдечна недостатъчност.

Глимепирид

Глимепирид действа главно чрез стимулиране на инсулиновата секреция от бета-клетките на панкреаса.

Както и при други сулфанилурейни производни, този ефект се базира на повишаване на способността за отговор на панкреатичните бета-клетки към физиологичния глюкозен стимул. Като допълнение към това, глимепирид изглежда има изразени екстрапанкреатични ефекти, както се предполага и за другите сулфанилурейни производни.

Секреция на инсулин

Сулфанилурейните производни регулират инсулиновата секреция като затварят АТФ-зависимите калиеви каналчета в мембраната на бета-клетките. Затварянето на калиевите каналчета предизвиква деполяризация на бета-клетките и има за резултат - чрез отваряне на калциевите каналчета - повишено навлизане на калциеви йони в клетката. Това довежда до инсулинова секреция чрез екзоцитоза. Глимепирид се свързва с висока скорост на обмяна с мембранните протеини на бета-клетките, които са свързани с АТФ-зависимите калиеви каналчета, които са различни от обичайните места за свързване на сулфанилурейните производни.

Екстрапанкреатична активност

Екстрапанкреатичните ефекти са, например, подобряване на чувствителността към инсулин на периферните тъкани и намаляване на поемането на инсулин от черния дроб.

Поемането на глюкозата от кръвта в периферните мускули и мастната тъкан се осъществява чрез специални транспортни протеини, разположени в клетъчната мембрана. Транспортът на глюкоза в тези тъкани е скоростоопределящ етап при използване на глюкозата. Глимепирид повишава много бързо броя на молекулите, осъществяващи активния транспорт на глюкозата в мускулните и мастните клетки, което води до повишено поемане на глюкоза. Глимепирид повишава активността на гликозил-фосфатидилинозитол-специфична фосфолипаза С, която може да е свързана с повишена липогенеза и гликогенеза в отделни мастни и мускулни клетки. Глимепирид подтиска производството на глюкоза в черния дроб чрез повишаване на интрацелуларната концентрация на фруктозо-2,6-бифосфат, което на свой ред подтиска глюконеогенезата.

Общи

Минималната ефективна перорална доза при здрави хора е приблизително 0,6 mg. Ефектът на глимепирид е зависим от дозата и е възпроизводим. Намалената секреция на инсулин като физиологичен отговор на остро физическо натоварване е също така налице при глимепирид.

Няма значима разлика в ефекта при приложение на глимепирид 30 минути преди или непосредствено преди хранене. При пациенти с диабет, може да се постигне добър метаболитен контрол за 24 часа с еднократна дневна доза.

Въпреки, че хидрокси метаболитът на глимепирид причинява малко, но значимо намаление на серумната глюкоза при здрави хора, това се счита за много малка част от общия ефект.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Tandemact във всички подгрупи на педиатричната популация при захарен диабет тип 2 (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Tandemact

Проучвания при доброволци са показали, че Tandemact е биоеквивалентен на пиоглитазон и глимепирид, приложени като отделни таблетки.

Следното изложение отразява фармакокинетичните свойства на отделните активни вещества на Tandemact.

Пиоглитазон

Абсорбция

Пиоглитазон се абсорбира бързо след перорално приложение, като максимални плазмени концентрации на непроменения пиоглитазон се достигат в повечето случаи 2 часа след приложението. Пропорционално повишаване на плазмената концентрация е наблюдавано при дози от 2-60 mg. Стационарно състояние се достига след 4–7 дни приложение. Многократното прилагане не води до натрупване на основния продукт или неговите метаболити. Абсорбцията не се повлиява от приема на храна. Абсолютната бионаличност е по-голяма от 80%.

Разпределение

Обемът на разпределение при хора е 0,25 l/kg.

Пиоглитазон и всички активни метаболити се свързват в голяма степен с плазмените протеини (> 99%).

Биотрансформация

Пиоглитазон претърпява екстензивен хепатален метаболизъм чрез хидроксилиране на алифатната метиленова група. Това става предимно чрез цитохром P450 2C8, въпреки, че други изоформи могат да участват в по-малка степен. Три от идентифицираните шест метаболити са активни (M-II, M-III и M-IV). Като се вземат под внимание активност, концентрации и свързване с протеините, пиоглитазон и метаболит M-III имат еднакъв принос към ефикасността. На тази основа, приносът към ефикасността на M-IV е приблизително три пъти този на пиоглитазон, докато относителната ефикасност на M-II е минимална.

Данни от *in vitro* проучванията не показват, че пиоглитазон инхибира някой от подтиповете на цитохром P450. Няма индуциране на главните индуцибилни P450 изоензими 1A, 2C8/9 и 3A4 при хора.

Проучвания за взаимодействията показват, че пиоглитазон няма съответен ефект върху фармакокинетиката и фармакодинамиката на дигоксин, варфарин, фенпрокумон и метформин. Има съобщения, че едновременното приложение на пиоглитазон с гемфиброзил (инхибитор на цитохром P450 2C8) или с рифампицин (индуктор на цитохром P450 2C8) съответно повишава или понижава плазмената концентрация на пиоглитазон (вж. точка 4.5).

Елиминиране

След перорално приложение на белязан с изотоп пиоглитазон при хора, той се установява главно във фецеса (55%) и в по-малка степен в урината (45%). При животни, само малка част

непроменен пиоглитазон може да се открие в урината или фецеса. Средният плазмен елиминационен полуживот на непроменения пиоглитазон при хора е 5 до 6 часа, а за всичките му активни метаболити 16 до 23 часа.

Линейност/нелинейност

Проучвания с еднократна доза показват линейност на фармакокинетиката в терапевтичния дозов диапазон.

Старческа възраст

Фармакокинетиката при стационарно състояние е подобна при пациенти над 65 години и при млади хора.

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане, плазмените концентрации на пиоглитазон и неговите метаболити са по-ниски от тези при хора с нормална бъбречна функция, но клирънсът при перорално приложение на изходното вещество е подобен. Така концентрацията на свободния (несвързан) пиоглитазон е непроменена.

Пациенти с чернодробно увреждане

Общата плазмена концентрация на пиоглитазон е непроменена, но с увеличен обем на разпределение. Поради това е намален вътрешният клирънс, придружен от по-висока свободна фракция на пиоглитазон.

Глимепирид

Абсорбция

Бионаличността на глимепирид след перорално приложение е пълна. Приемът на храна няма съответно влияние върху абсорбцията, но скоростта на абсорбция е леко намалена.

Максималната серумна концентрация (C_{max}) се постига след около 2,5 часа след перорален прием (средно 0,3 $\mu\text{g/ml}$ при многократно приложение на 4 mg дневно).

Разпределение

Глимепирид има много нисък обем на разпределение (около 8,8 литра), което е приблизително равно на пространството на разпределение на албумина, висока степен на протеинно свързване (> 99%) и нисък клирънс (около 48 ml/min).

Глимепирид се отделя в млякото при животни. Глимепирид преминава през плацентата. Преминаването през кръвно-мозъчната бариера е ниско.

Биотрансформация и елиминиране

Средният преобладаващ серумен полуживот, който е от значение за серумните концентрации при многократно прилагане, е около 5 до 8 часа. След високи дози е отбелязан малко по-дълъг полуживот.

След приложение на еднократна доза белязан с изотоп глимепирид, 58% от радиоактивността е установена в урината и 35% във фецеса. Непроменено вещество не е открито в урината. Два метаболита, най-вероятно в резултат на хепатален метаболизъм (главният ензим е CYP2C9) – са установени в урината и във фецеса: хидрокси производен и карбокси производен. След перорално приложение на глимепирид, терминалните полуживоти на тези метаболити са съответно 3 до 6 и 5 до 6 часа.

Сравняването на еднократна доза и многократно прилагане веднъж дневно, не показва значими разлики във фармакокинетиката и интериндивидуалната вариабилност е много ниска. Няма съответна кумулация.

Фармакокинетиката е подобна при мъже и жени, както и при млади и пациенти в старческа възраст (над 65 години). При пациенти с нисък креатининов клирънс има тенденция за

повишаване на клирънса на глимепирид и за намаляване на средната серумна концентрация, най-вероятно в резултат на по-бързо елиминиране, поради по-слабо свързване с протеин. Реналната екскреция на двата метаболита е нарушена.

Като цяло, не се допуска наличие на допълнителен риск от кумулация при подобни пациенти.

Фармакокинетиката при петима пациенти без диабет след операция на жлъчните пътища е подобна на тази при здрави хора.

Линейност/нелинейност

Съществува линейна зависимост между дозата и C_{max} и АUC (площ под кривата концентрация/ време).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма клинични проучвания при животни с комбинирани продукти като Tandemact. Следните данни са установени при проучвания с пиоглитазон или глимепирид поотделно.

Пиоглитазон

При токсикологични проучвания, след многократно приложение при мишки, плъхове, кучета и маймуни, са били постоянно установени увеличен плазмен обем с хемодилуция, анемия и обратима ексцентрична сърдечна хипертрофия. Допълнително са наблюдавани повишена мастна депозиция и инфилтрация. Тези прояви са били наблюдавани при всички животински видове при плазмени концентрации ≤ 4 пъти клиничната експозиция. Ограничен растеж на фетуса е установен при проучвания с пиоглитазон при животни. Това се отдава на действието на пиоглитазон за намаляване на майчината хиперинсулинемия и повишената инсулинова резистентност, която се проявява през бременността и по този начин се намалява наличието на метаболитни субстрати за развитието на фетуса.

Пиоглитазон не е показал генотоксичен потенциал при изчерпателен набор от *in vivo* и *in vitro* тестове за генотоксичност. Повишена честота на хиперплазия (мъжки и женски) и тумори (мъжки) на епитела на пикочния мехур е наблюдавана при плъхове, лекувани с пиоглитазон в продължение на 2 години.

Образуването и наличието на камъни в пикочната система с последващо възпаление и хиперплазия се считат за физиологична основа на наблюдавания туморогенен отговор при плъхове от мъжки пол. 24-месечно проучване на механизма върху плъхове от мъжки пол показва, че прилагането на пиоглитазон води до повишена честота на хиперпластични промени в пикочния мехур. Подкиселяване чрез храната значително намалява честотата, но не отменя появата на тумори. Наличието на микрокристали усилва хиперпластичния отговор, но не се счита като основна причина за хиперпластични промени. Значимостта за човека на туморогенните находки, установени при мъжки плъхове, не може да бъде изключена.

Не е установен туморогенен отговор при мишки от двата пола. Не е наблюдавана хиперплазия на пикочния мехур при кучета или маймуни, лекувани с пиоглитазон до 12 месеца.

При животински модел на фамилен аденоматозен полипоза (ФАП), лечението с два други тиазолидиндиони повишава разпространението на тумора в дебелото черво. Значението на тази находка не е известно.

Глимепирид

Наблюдаваните предклинични ефекти, които са настъпили при експозиции, в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора, показват малко значение за клиничната употреба или се дължат на фармакодинамичното действие (хипогликемия) на веществото. Тези данни са на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за

безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност. При последните (обхващащи ембриотоксичност, тератогенност и токсичност за развитието), наблюдаваните нежелани реакции са считани като вторични на хипогликемичните ефекти, предизвикани от веществото при майката и потомството.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Хидроксипропилцелулоза
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат
Полисорбат 80

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминий/алуминиеви блистери; опаковки от 28 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 08 януари 2007

Дата на последно подновяване: 09 септември 2016

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08/2023

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

-

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
County Wicklow
Ирландия

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tandemact 30 mg/2 mg таблетки

пиоглитазон/глимепирид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 30 mg пиоглитазон (като хидрохлорид) и 2 mg глимепирид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТАХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/366/018 28 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Tandemact 30 mg/2 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tandemact 30 mg/4 mg таблетки

пиоглитазон/глимепирид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 30 mg пиоглитазон (като хидрохлорид) и 4 mg глимепирид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/366/006 28 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Tandemact 30 mg/4 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tandemact 30 mg/2 mg таблетки

пиоглитазон/глимепирид

2. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ЗА ОПАКОВКИ С КАЛЕНДАР:

по
вт
ср
чт
пт
сб
нд

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tandemact 30 mg/4 mg таблетки

пиоглитазон/глимепирид

2. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ЗА ОПАКОВКИ С КАЛЕНДАР:

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Tandemact 30 mg/2 mg таблетки

Tandemact 30 mg/4 mg таблетки

пиоглитазон/глимепирид (pioglitazone/glimepiride)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Tandemact и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Tandemact
3. Как да приемате Tandemact
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Tandemact
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Tandemact и за какво се използва

Tandemact съдържа пиоглитазон и глимепирид, които са лекарства против диабет, използвани за контролиране на нивото на кръвната захар.

Използва се при възрастни, когато метформин не е подходящ за лечение на захарен диабет тип 2 (неинсулинозависим). Този диабет тип 2 обикновено се развива у възрастни хора, при които организмът или не произвежда достатъчно инсулин (хормон, който регулира нивото на кръвната захар), или не може ефективно да използва произведения инсулин.

Tandemact помага да се контролира нивото на кръвната захар, ако имате диабет тип 2 като повишава количеството на наличния инсулин и помага на организма Ви да го използва по-добре. Вашият лекар ще провери дали Tandemact действа 3 до 6 месеца след като започнете да го приемате.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Tandemact

Не приемайте Tandemact

- ако сте алергични към пиоглитазон, глимепирид, други сулфанилурейни производни или сулфонамиди или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако имате или ако в миналото сте имали сърдечна недостатъчност
- ако имате заболяване на черния дроб
- ако имате диабетна кетоацидоза (усложнение на диабета с бърза загуба на тегло, гадене или повръщане)
- ако имате сериозни проблеми с бъбреците
- ако имате или сте имали рак на пикочния мехур
- ако имате кръв в урината, която не е изследвана от Вашия лекар
- ако имате инсулинозависим диабет (тип 1)
- ако сте в диабетна кома

- ако сте бременна
- ако кърмите

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Tandemact (вижте също точка 4)

- ако имате проблеми със сърцето. Някои пациенти със захарен диабет тип 2 с голяма давност и сърдечно заболяване или преживян удар, които са лекувани с пиоглитазон и инсулин едновременно, получават сърдечна недостатъчност. Уведомете Вашия лекар възможно най-рано, ако усетите признаци на сърдечна недостатъчност като необичаен задух или бързо покачване на тегло, или локализирано подуване (оток).
- ако задръжате вода (задръжка на течности) или имате сърдечна недостатъчност, особено ако сте на възраст над 75 години. Трябва да уведомите Вашия лекар и ако приемате противовъзпалителни лекарства, които също могат да причинят задръжка на течности и оток.
- ако имате определен вид диабетно очно заболяване, наречено макуларен едем (подуване на задната част на окото), говорете с Вашия лекар, ако забележите промяна в зрението си.
- ако имате проблеми с черния дроб. Преди да започнете да приемате Tandemact ще Ви направят кръвни изследвания, за да се провери функцията на черния Ви дроб. Тази проверка може периодично да бъде повтаряна. Уведомете Вашия лекар възможно най-рано, ако усетите признаци, предполагащи проблем с черния дроб (като необяснимо чувство на гадене, повръщане, болки в стомаха, уморяемост, загуба на апетит и/или тъмна урина), тъй като функцията на черния Ви дроб трябва да бъде проверена.
- ако имате кисти на яйчниците (поликистозен синдром на яйчниците). Съществува повишена вероятност за забременяване, защото може да имате овулация отново, когато приемате Tandemact. Ако това се отнася до Вас, използвайте подходяща контрацепция, за да избегнете непланирана бременност.
- ако вече приемате други лекарства за лечение на диабет.
- ако имате проблеми с ензим, наречен глюкозо-6-фосфатдехидрогеназа, тъй като това може да понижи червените Ви кръвни клетки.

Също е възможно при Вас да намалее броят на кръвните клетки (анемия). Вашият лекар може да назначи кръвни изследвания, за да проследи нивата на кръвните Ви клетки и чернодробната функция.

Хипогликемия

Когато приемате Tandemact, кръвната Ви захар може да спадне под нормалното ниво (хипогликемия). Ако се появят симптоми на хипогликемия като студена пот, уморяемост, главоболие, сърцебиене, остър пристъп на глад, раздразнителност, нервност или гадене, трябва да вземете малко захар, за да повишите нивото на кръвната си захар отново. Обърнете се към Вашия лекар или фармацевт за повече информация, ако не сте сигурни как да разпознаете това. Препоръчително е да носите със себе си бучки захар, сладки, бисквити или плодов сок със захар.

Счупвания на костите

Наблюдава се по-голям брой счупвания на костите при пациенти, особено жени, приемащи пиоглитазон. Вашият лекар ще вземе предвид това при лечението на Вашия диабет.

Деца и юноши

Употребата при деца и юноши под 18 години не се препоръчва.

Други лекарства и Tandemact

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това е необходимо, защото някои лекарства могат да отслабят или да засилят ефекта на Tandemact върху нивото на кръвната захар.

Следните лекарства могат да увеличат понижавания кръвната захар ефект на Tandemact. Това може да доведе до риск от хипогликемия (ниска кръвна захар):

- гемфиброзил и фибрати (за намаляване на високия холестерол)
- инсулин, метформин или други лекарства за лечение на захарен диабет
- фенилбутазон, азопропазон, оксифенбутазон, лекарства, подобни на аспирин (за лечение на болка и възпаление)
- дългодействащи сулфонамиди, тетрациклини, хлорамфеникол, флуконазол, миконазол, хинолони, кларитромицин (за лечение на бактериални или гъбични инфекции)
- анаболни стероиди (подпомагащи натрупването на мускулна маса) или заместително лечение с мъжки полови хормони
- флуоксетин, МАО-инхибитори (за лечение на депресия)
- ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) инхибитори, симпатиколитици, дизопирамид, пентоксифилин, кумаринови производни като варфарин (за лечение на проблеми със сърцето или кръвта)
- алопуринол, пробенецид, сулфинпиразон (за лечение на подагра)
- циклофосфамид, ифосфамид, трофосфамид (за лечение на рак)
- фенфлурамин (за намаляване на теглото)
- тритоквалин (за лечение на алергии)

Следните лекарства могат да намалят понижавания кръвната захар ефект на Tandemact. Това може да доведе до риск от хипергликемия (висока кръвна захар):

- естрогени, прогестагени (женски полови хормони)
- тиазидни диуретици и салуретици, наречени още отводняващи таблетки (за лечение на високо кръвно налягане)
- левотироксин (за стимулиране на щитовидната жлеза)
- глюкокортикоиди (за лечение на алергии и възпаление)
- хлорпромазин и други фенотиазинови производни (за лечение на тежки психични нарушения)
- адреналин и симпатикомиметици (за повишаване на сърдечната честота, за лечение на астма или запушване на носа, кашлица и простуда, или използвани при животозастрашаващи спешни случаи)
- никотинова киселина (за лечение на високо ниво на холестерола)
- продължителна употреба на слабители (за лечение на запек)
- фенитоин (за лечение на припадъци)
- барбитурати (за лечение на нервност и проблеми със съня)
- ацетазоламид (за лечение на повишено налягане в окото, наречено още глаукома)
- диазоксид (за лечение на високо кръвно налягане или ниска кръвна захар)
- рифампицин (за лечение на инфекции, туберкулоза)
- глюкагон (за лечение на опасно ниски нива на кръвната захар)

Следните лекарства могат да увеличат или да намалят понижавания кръвната захар ефект на Tandemact:

- H₂ антагонисти (за лечение на стомашна язва)
- бета-блокери, клонидин, гванетидин и резерпин (за лечение на високо кръвно налягане или сърдечна недостатъчност). Те могат също да маскират признаците на хипогликемия, поради което е необходимо специално внимание, когато се приемат тези лекарства

Tandemact може да увеличи или да отслаби ефектите на следните лекарства:

- кумаринови производни като варфарин (за забавяне или предотвратяване на кръвосъсирването)

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате което и да е от тези лекарства. Кръвната Ви захар ще бъде проверявана и може да се наложи дозата на Tandemact да бъде променена.

Tandemact с алкохол

Избягвайте консумацията на алкохол докато приемате Tandemact, тъй като алкохолът може да повиши или да намали понижаващото кръвната захар действие на Tandemact по непредсказуем начин.

Бременност и кърмене

Не използвайте Tandemact, ако сте бременна. Трябва да съобщите на Вашия лекар, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност. Вашият лекар ще Ви посъветва да прекратите приема на това лекарство.

Не използвайте Tandemact ако кърмите или планирате да кърмите (вижте точка „Не приемайте Tandemact“).

Шофиране и работа с машини

Вниманието и времето на реакция могат да бъдат нарушени поради понижаване или повишаване на кръвната захар, дължащо се на глимепирид, особено в началото или след прекъсване на лечението или когато Tandemact не е приеман редовно. Това може да засегне способността Ви да шофирате или да работите с машини.

Вземете мерки, ако почувствате промени в зрението.

Tandemact съдържа лактоза монохидрат

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете Tandemact.

Tandemact съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Tandemact

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е една таблетка, приета един път дневно, непосредствено преди или по време на първото основно хранене. Вашият лекар ще Ви каже дозата, която да приемате, или ако е необходимо, да приемате различна доза. Трябва да гълтате таблетките с чаша вода.

Ако смятате, че ефектът на Tandemact е прекалено слаб, говорете с Вашия лекар.

Ако спазвате специална диета за диабет, трябва да я продължите, докато приемате Tandemact.

Теглото Ви трябва да бъде редовно следено. Ако теглото Ви се увеличи, уведомете Вашия лекар.

Вашият лекар ще Ви помоли да правите периодични кръвни тестове по време на лечението с Tandemact.

Ако сте приели повече от необходимата доза Tandemact

Ако случайно сте приели прекалено много таблетки или някой друг или дете приеме лекарството Ви, незабавно говорете с лекар или фармацевт. Кръвната Ви захар може да спадне под нормалното ниво. Симптомите могат да включват студена пот, уморемост, главоболие, сърцебиене, остър пристъп на глад, раздразнителност, нервност, гадене, кома или гърч. Кръвната Ви захар може да се повиши чрез приемане на захар. Препоръчва се да носите със себе си бучки захар, сладки, бисквити или подсладен със захар плодов сок.

Ако сте пропуснали да приемете Tandemact

Приемайте Tandemact всеки ден, както е предписано. Ако сте пропуснали да приемете таблетката, пропуснете забравената доза и продължете със следващата, както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако сте спрели приема на Tandemact

Tandemact трябва да се приема всеки ден, за да има ефект. Ако спрете приема на Tandemact, кръвната Ви захар може да се повиши. Уведомете Вашия лекар преди да спрете това лечение.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

При пациентите са наблюдавани по-специално следните сериозни нежелани реакции:

Рак на пикочния мехур се среща нечесто (може да засегне до 1 на 100 души) при пациенти, приемащи Tandemact. Признаците и симптомите включват кръв в урината, болка при уриниране или внезапен позив за уриниране. Ако получите някои от тези симптоми, свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро.

Хипогликемия (ниска кръвна захар) е съобщавана нечесто (може да засегне до 1 на 100 души) при пациенти, приемащи Tandemact. Симптомите могат да включват студена пот, уморяемост, главоболие, сърцебиене, остър пристъп на глад, раздразнителност, нервност или гадене. Важно е да знаете какви симптоми да очаквате при поява на хипогликемия (ниска кръвна захар). Обърнете се към Вашия лекар или фармацевт за повече информация, ако не сте сигурни как да я разпознаете и какво трябва да направите, ако получите тези симптоми.

Намаляване на броя на тромбоцитите в кръвта (което повишава риска от кървене или образуване на синини), на червените кръвни клетки (което прави кожата бледа и причинява слабост или задух) и на белите кръвни клетки (което увеличава вероятността от възникване на инфекции) са съобщавани рядко (могат да засегнат до 1 на 1 000 души) при пациенти, приемащи Tandemact. Ако получите тази нежелана реакция, говорете възможно най-скоро с Вашия лекар. Тези проблеми обикновено се подобряват след като спрете приема на Tandemact.

Локализираният оток (едем) също е често наблюдавана нежелана реакция (може да засегне до 1 на 10 души) при пациенти, които приемат Tandemact в комбинация с инсулин. Ако получите тази нежелана реакция, говорете възможно най-скоро с Вашия лекар.

Счупване на костите е честа нежелана реакция (може да засегне до 1 на 10 души) съобщавана при жени, и също така при мъже (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата), приемащи Tandemact. Ако получите тази нежелана реакция, говорете възможно най-скоро с Вашия лекар.

Има съобщения също така за замъглено зрение, дължащо се на подуване (или течност) в задната част на окото (макуларен едем) при пациенти, приемащи Tandemact (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата). Ако получавате този симптом за първи път, говорете с Вашия лекар възможно най-скоро. Освен това, ако вече имате замъглено зрение и симптомът се влошава, говорете с Вашия лекар възможно най-скоро.

Има съобщения за алергични реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка) при пациенти, приемащи Tandemact. Ако имате сериозна алергична

реакция, включително копривна треска (уртикария) и подуване на лицето, устните, езика или гърлото, което може да причини затруднено дишане или преглъщане, спрете приема на това лекарство и незабавно говорете с Вашия лекар.

Някои пациенти получават следните нежелани реакции, когато приемат пиоглитазон и сулфанилуреинни производни, включително глимепирид:

Чести (може да засегне до 1 на 10 души)

- увеличено телло
- замаяност
- газове
- инфекция на дихателните пътища
- изтръпване

Нечести (може да засегне до 1 на 100 души)

- главоболие
- възпаление на синусите (синусит)
- световъртеж (вертиго)
- нарушено зрение
- потене
- уморяемост
- безсъние (инсомния)
- ниска кръвна захар
- захар в урината
- белтък в урината
- повишен апетит
- повишаване на ензим, наречен лактат дехидрогеназа (LDH)

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- забележими промени в кръвта

Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)

- заболяване на черния дроб
- алергични реакции, включително алергичен шок
- гадене, повръщане и диария
- болки в стомаха
- тежест в корема
- усещане за пълен стомах
- чувствителност към светлина
- понижаване на концентрациите на сол (натрий) в кръвта

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- повишаване на чернодробните ензими
- сърбеж по кожата
- надигнат и сърбящ обрив (уртикария)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Tandemact

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената кутия и блистера след „Годен до:/EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия за съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Tandemact

- Активни вещества: пиоглитазон и глимепирид.
Всяка Tandemact 30 mg/2 mg таблетка съдържа 30 mg пиоглитазон (като хидрохлорид) и 2 mg глимепирид.
Всяка Tandemact 30 mg/4 mg таблетка съдържа 30 mg пиоглитазон (като хидрохлорид) и 4 mg глимепирид.
- Други съставки: микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, хидроксипропил целулоза, лактоза монохидрат (вижте точка 2 Tandemact съдържа лактоза монохидрат), магнезиев стеарат и полисорбат 80.

Как изглежда Tandemact и какво съдържа опаковката

- Tandemact 30 mg/2 mg таблетки са бели до почти бели, кръгли, изпъкнали, с изпъкнало релефно означение ‘4833 G’ от едната страна и ‘30/2’ от другата.
- Tandemact 30 mg/4 mg таблетки са бели до почти бели, кръгли, изпъкнали, с изпъкнало релефно означение ‘4833 G’ от едната страна и ‘30/4’ от другата.

Таблетките се доставят в алуминий/алуминиеви блистерни опаковки, съдържащи 28 таблетки.

Притежател на разрешението за употреба

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Германия

Производител

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

Дата на последно преразглеждане на листовката 08/2023.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.