

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Tandemact 30 mg/2 mg tablete
Tandemact 30 mg/4 mg tablete
Tandemact 45 mg/4 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tandemact 30 mg/2 mg tablete

Jedna tableta sadrži 30 mg pioglitazona (u obliku pioglitazonklorida) i 2 mg glimepirida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži približno 125 mg laktoze hidrata (vidjeti dio 4.4).

Tandemact 30 mg/4 mg tablete

Jedna tableta sadrži 30 mg pioglitazona (u obliku pioglitazonklorida) i 4 mg glimepirida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži približno 177 mg laktoze hidrata (vidjeti dio 4.4).

Tandemact 45 mg/4 mg tablete

Jedna tableta sadrži 45 mg pioglitazona (u obliku pioglitazonklorida) i 4 mg glimepirida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži približno 214 mg laktoze hidrata (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Tandemact 30 mg/2 mg tablete

Bijela do gotovo bijela, okrugla, konveksna s utisnutim '4833 G' na jednoj strani i '30/2' na drugoj.

Tandemact 30 mg/4 mg tablete

Bijela do gotovo bijela, okrugla, konveksna s utisnutim '4833 G' na jednoj strani i '30/4' na drugoj.

Tandemact 45 mg/4 mg tablete

Bijela do gotovo bijela, okrugla, plosnate s utisnutim '4833 G' na jednoj strani i '45/4' na drugoj.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Tandemact je indiciran kao druga linija liječenja u odraslih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 koji ne podnose metformin ili u kojih je metformin kontraindiciran i koji se već liječe kombinacijom pioglitazona i glimepirida.

Bolesnike se mora pregledati 3 do 6 mjeseci nakon početka terapije pioglitazonom kako bi se procijenila prikladnost odgovora na liječenje (npr. sniženje HbA_{1c}). U bolesnika koji nemaju prikladni odgovor primjenu pioglitazona je nužno prekinuti. S obzirom na moguće rizike dugotrajnije terapije, liječnici koji propisuju lijek moraju naknadnim rutinskim procjenama potvrđivati da je korist od liječenja pioglitazonom održana (vidjeti dio 4.4).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza lijeka Tandemact je jedna tableta jedanput na dan.

Ako bolesnici prijave hipoglikemiju, doza lijeka Tandemact se mora sniziti ili se mora razmotriti terapija slobodnom kombinacijom lijekova.

Ako bolesnici uzimaju pioglitazon u kombinaciji s derivatom sulfonilureje koji nije glimepirid, prije nego što se prebace na Tandemact potrebno ih je najprije stabilizirati istovremenom primjenom pioglitazona i glimepirida.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Bolesnike se mora početi liječiti najnižom dostupnom dozom i postupno je povećavati, osobito kad se pioglitazon primjenjuje u kombinaciji s inzulinom (vidjeti dio 4.4 Zadržavanje tekućine i zatajenje srca).

Oštećenje funkcije bubrega

Tandemact se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim poremećajem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min, vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije jetre

Tandemact se ne smije primjenjivati u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Tandemact u djece i adolescenata u dobi do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Tablete se uzimaju peroralno neposredno prije ili tijekom prvog glavnog obroka. Tablete se moraju progutati uz čašu vode.

4.3 Kontraindikacije

Tandemact je kontraindiciran u bolesnika sa sljedećim stanjima:

- preosjetljivost na djelatne tvari ili neke od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na druge sulfonilureje ili sulfonamide
- zatajenje srca ili anamneza zatajenja srca (NYHA stadiji I do IV)
- prisutni ili preboljeni karcinom mokraćnog mjehura
- neispitana makroskopska hematurija
- oštećenje jetre
- šećerna bolest tipa 1
- dijabetička koma
- dijabetička ketoacidoza
- teški poremećaji funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min)
- trudnoća
- dojenje (vidjeti dio 4.6)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nema kliničkog iskustva s drugim oralnim antihiperglikemičkim lijekovima uz terapiju lijekom Tandemact ili uz istovremenu primjenu glimepirida i pioglitazona.

Hipoglikemija

Kod neredovitog uzimanja obroka ili propuštanja obroka, liječenje lijekom Tandemact može dovesti do hipoglikemije zbog toga što Tandemact sadrži sulfonilureju. Simptomi se gotovo uvijek mogu brzo ukloniti ako se odmah uzmu ugljikohidrati (šećer). Umjetna sladila nemaju učinka.

Iz iskustva s drugim sulfonilurejama poznato je da se hipoglikemija može vratiti unatoč početno uspješnim protumjerama. Teška hipoglikemija ili produljena hipoglikemija, samo privremeno kontrolirana uobičajenim količinama šećera, zahtijeva hitno medicinsko zbrinjavanje, a ponekad i hospitalizaciju.

Liječenje lijekom Tandemact zahtijeva redovito praćenje kontrole glikemije.

Zadržavanje tekućine i zatajenje srca

Pioglitazon može dovesti do zadržavanja tekućine, koje može pogoršati ili izazvati zatajenje srca. Kod liječenja bolesnika s najmanje jednim čimbenikom rizika za razvoj kongestivnog zatajenja srca (npr. prethodni infarkt miokarda, simptomatska bolest koronarnih arterija ili starija dob), liječnici moraju započeti liječenje s najnižom dostupnom dozom pioglitazona i postupno je povećavati. Bolesnike, osobito one sa smanjenom srčanom rezervom, je nužno nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma zatajenja srca te povećanja tjelesne težine ili edema. Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi zatajenja srca kad se pioglitazon primjenjivao u kombinaciji s inzulinom i u bolesnika sa zatajenjem srca u anamnezi. Budući su i inzulin i pioglitazon povezani sa zadržavanjem tekućine, istovremena primjena može povećati rizik od edema. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi perifernih edema i zatajenja srca kod bolesnika koji su istodobno uzimali pioglitazon s nesteroidnim protuupalnim lijekovima, uključujući i selektivne COX-2 inhibitore. Ako nastupi bilo kakvo pogoršanje srčanog statusa, primjenu lijeka Tandemact nužno je prekinuti.

Ispitivanje kardiovaskularnog ishoda kod primjene pioglitazona provedeno je u bolesnika mlađih od 75 godina sa šećernom bolešću tipa 2 i postojećom teškom makrovaskularnom bolešću. Bolesnici su uzimali pioglitazon ili placebo uz postojeću antidijabetičku i kardiovaskularnu terapiju u trajanju do 3,5 godine. U tom se ispitivanju zabilježio povećani broj zatajenja srca. Međutim, to nije dovelo do povećane smrtnosti u tom ispitivanju.

Stariji bolesnici

U starijih bolesnika treba s oprezom razmotriti kombiniranu primjenu s inzulinom zbog povišenog rizika od ozbiljnog zatajenja srca.

S obzirom na rizike povezane sa životnom dobi (osobito karcinom mokraćnog mjehura, prijelom kostiju i zatajenje srca), u starijih je bolesnika potrebno pažljivo razmotriti ravnotežu između koristi i rizika kako prije tako i tijekom liječenja.

Karcinom mokraćnog mjehura

U meta-analizi kontroliranih kliničkih ispitivanja, slučajevi karcinoma mokraćnog mjehura češće su zabilježeni u skupinama koje su primale pioglitazon (19 slučajeva na 12 506 bolesnika, 0,15%) nego u kontrolnim skupinama (7 slučajeva na 10 212 bolesnika, 0,07%) HR = 2,64 (95% CI 1,11-6,31, p = 0,029). Nakon isključenja bolesnika koji su u vrijeme dijagnoze karcinoma mokraćnog mjehura bili izloženi ispitivanom lijeku kraće od godinu dana, zabilježeno je 7 slučajeva (0,06%) u skupinama koje su primale pioglitazon i 2 slučaja (0,02%) u kontrolnim skupinama. Epidemiološka ispitivanja

također su ukazala na malo povećan rizik od karcinoma mokraćnog mjehura u bolesnika sa šećernom bolešću liječenih pioglitazonom, iako statistički značajno povećan rizik nije zabilježeno u svim ispitivanjima.

Prije početka liječenja pioglitazonom treba procijeniti čimbenike rizika za karcinom mokraćnog mjehura (rizici uključuju dob, pušenje, profesionalnu izloženost nekim tvarima ili kemoterapeutičima, npr. ciklofosfamid, ili prethodnu radioterapiju u području zdjelice). Prije početka terapije pioglitazonom nužno je provjeriti svaku makroskopsku hematuriju.

Bolesnicima treba savjetovati da odmah potraže liječničku pomoć ako tijekom liječenja razviju makroskopsku hematuriju ili druge simptome kao što su dizurija ili neodgodiva potreba za mokrenjem.

Funkcija jetre

Nakon stavljanja pioglitazona i glimepirida u promet zabilježeni su rijetki slučajevi povišenja jetrenih enzima i poremećaja hepatocelularne funkcije (vidjeti dio 4.8). Iako su u vrlo rijetkim slučajevima zabilježeni smrtni ishodi, uzročno-posljedični odnos nije bio ustanovljen.

Stoga se u bolesnika liječenih lijekom Tandemact preporučuje povremeno određivati jetrene enzime. Jetrene enzime se mora provjeriti u svih bolesnika prije početka terapije lijekom Tandemact. Terapija lijekom Tandemact se ne smije započeti u bolesnika s povišenim razinama jetrenih enzima (ALT povišena više od 2,5 puta iznad gornje granice normale) ili nekim drugim dokazom bolesti jetre.

Nakon početka terapije lijekom Tandemact preporučuje se povremeno određivati jetrene enzime na temelju kliničke procjene. Ako se tijekom terapije lijekom Tandemact razine ALT-a povise na vrijednosti koje su 3 puta više od gornje granice normale, razinu jetrenih enzima treba čim prije ponovno provjeriti. Ako razine ALT ostanu povišene > 3 puta iznad gornje granice normale, terapiju se mora prekinuti. Ako neki bolesnik razvije simptome koji ukazuju na poremećaj funkcije jetre, što može uključivati neobjašnjivu mučninu, povraćanje, bol u abdomenu, umor, anoreksiju i/ili tamnu boju mokraće, potrebno je provjeriti jetrene enzime. Odluku o nastavku liječenja lijekom Tandemact treba donijeti na temelju kliničke procjene ovisno o laboratorijskim nalazima. Ako se opazi žutica, primjenu lijeka treba prekinuti.

Povećanje tjelesne težine

U kliničkim ispitivanjima monoterapije pioglitazonom ili sulfonilurejom ili njihove kombinacije pokazalo se da je povećanje tjelesne težine povezano s dozom, koje može biti posljedica nakupljanja masti, a u nekim je slučajevima povezano sa zadržavanjem tekućine. U nekim slučajevima povećanje tjelesne težine može biti simptom zatajenja srca te je stoga potrebno pažljivo pratiti tjelesnu težinu. Liječenje šećerne bolesti uključuje i kontrolu bolesti djeteta. Bolesnicima se mora savjetovati da se strogo pridržavaju dijete s kontroliranim unosom kalorija.

Hematologija

Uz liječenje glimepiridom zabilježene su rijetke hematološke promjene (vidjeti dio 4.8). Liječenje lijekom Tandemact stoga zahtijeva redovito hematološko praćenje (osobito leukocita i trombocita).

Za vrijeme terapije pioglitazonom bilo je prisutno malo sniženje prosječne vrijednosti hemoglobina (relativno sniženje za 4%) i hematokrita (relativno sniženje za 4,1%), sukladno hemodiluciji. U komparativnim kliničkim ispitivanjima pioglitazona slične su promjene viđene u bolesnika liječenih metforminom (relativno sniženje hemoglobina za 3-4% i hematokrita za 3,6-4,1%) te u manjoj mjeri u onih liječenih sulfonilurejom i inzulinom (relativno sniženje hemoglobina za 1-2% i hematokrita za 1-3,2%).

Liječenje sulfonilurejom u bolesnika s nedostatkom G6PD može dovesti do hemolitičke anemije. Budući glimepirid kemijski pripada klasi sulfonilureja, potreban je oprez kad se primjenjuje u bolesnika s nedostatkom G6PD te je potrebno razmotriti primjenu alternativnog lijeka koji ne pripada skupini sulfonilureja.

Poremećaji oka

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi novonastalog ili pogoršanje postojećeg dijabetičkog makularnog edema sa smanjenjem oštrine vida kod uzimanja tiazolidindiona, uključujući i pioglitazon. Mnogi od tih bolesnika istodobno su prijavili i periferne edeme. Nije jasno postoji li izravna veza između pioglitazona i makularnog edema, ali liječnici trebaju imati na umu mogućnost makularnog edema ako bolesnici prijave pogoršanje oštrine vida; potrebno je razmotriti upućivanje bolesnika na odgovarajući oftalmološki pregled.

Sindrom policističnih jajnika

Budući pojačava djelovanje inzulina, primjena pioglitazona u bolesnica sa sindromom policističnih jajnika može rezultirati ponovnom uspostavom ovulacije. U tih bolesnica postoji rizik od trudnoće. Bolesnice moraju znati da takav rizik postoji, a ako bolesnica želi zatrudnjati ili ako nastupi trudnoća, liječenje treba prekinuti (vidjeti dio 4.6).

Ostalo

Analiza objedinjenih podataka o prijelomima kostiju kao nuspojavi u randomiziranim, kontroliranim, dvostruko slijepim kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8) pokazala je povećanu incidenciju prijeloma kostiju u žena.

Izračunata incidencija prijeloma iznosila je 1,9 prijeloma na 100 bolesnik-godina u žena liječenih pioglitazonom i 1,1 prijeloma na 100 bolesnik-godina u žena liječenih komparatorom. Opaženo povećanje rizika od prijeloma u žena u ovom skupu podataka o pioglitazonu stoga iznosi 0,8 prijeloma na 100 bolesnik-godina primjene.

Neka epidemiološka ispitivanja ukazuju na jednako povećani rizik od lomova i kod muškaraca i kod žena.

Rizik od prijeloma treba uzeti u obzir kod dugotrajnog liječenja bolesnika pioglitazonom (vidjeti dio 4.8).

Pioglitazon se mora primjenjivati s oprezom tijekom istodobne primjene inhibitora (npr. gemfibrozil) ili induktora (npr. rifampicin) citokroma P450 2C8. Kontrolu glikemije je nužno pažljivo pratiti. Potrebno je razmotriti prilagodbu doze pioglitazona unutar preporučenog doziranja ili promjenu terapije šećerne bolesti (vidjeti dio 4.5).

Ove tablete sadrže laktozu hidrat i stoga se ne smiju primjenjivati u bolesnika s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena službena ispitivanja interakcija lijeka Tandemact, međutim, istovremena primjena djelatnih tvari u sklopu kliničke primjene u bolesnika nije rezultirala neočekivanim interakcijama. Sljedeće tvrdnje odnose se na dostupne podatke za pojedinu djelatnu tvar (pioglitazon i glimepirid).

Pioglitazon

Zabilježeno je da istovremena primjena pioglitazona s gemfibrozilom (inhibitorom citokroma P450 2C8) rezultira trostrukim povećanjem AUC-a pioglitazona. Moguća je potreba za smanjenjem doze pioglitazona kad se primjenjuje istovremeno uz gemfibrozil. Potrebno je razmotriti pažljivo praćenje kontrole glikemije (vidjeti dio 4.4). Zabilježeno je da istovremena primjena pioglitazona s

rifampicinom (induktor citokroma P450 2C8) rezultira sniženjem AUC-a pioglitazona za 54%. Moguća je potreba za povećanjem doze pioglitazona kad se primjenjuje istovremeno uz rifampicin. Potrebno je razmotriti pažljivo praćenje kontrole glikemije (vidjeti dio 4.4).

Ispitivanja interakcija pokazala su da pioglitazon nema važan učinak niti na farmakokinetiku niti na farmakodinamiku digoksina, varfarina, fenpropumona i metformina. Čini se da istovremena primjena pioglitazona sa sulfonilurejama ne utječe na farmakokinetiku sulfonilureja. Ispitivanja u čovjeka ne sugeriraju da postoji indukcija glavnog inducibilnog citokroma P450, 1A, 2C8/9 i 3A4. *In vitro* ispitivanja nisu pokazala da postoji inhibicija bilo kojeg podtipa citokroma P450. Ne treba očekivati interakcije s tvarima koje ovi enzimi metaboliziraju, npr. oralnim kontraceptivima, ciklosporinom, blokatorima kalcijevih kanala i inhibitorima reduktaze HMGCoA.

Glimepirid

Ako se glimepirid uzme istovremeno s određenim lijekovima, mogu nastati i neželjena pojačanja i neželjena smanjenja hipoglikemijskog učinka glimepirida. Zbog toga se drugi lijekovi smiju uzimati s lijekom Tandemact samo uz znanje (ili na recept) liječnika.

Na temelju iskustva s glimepiridom i drugim sulfonilurejama, potrebno je spomenuti sljedeće interakcije.

Može nastupiti pojačanje učinka snižavanja glukoze u krvi, a tako u nekim slučajevima i hipoglikemija, kad se uzimaju sljedeće djelatne tvari kao što su:

fenilbutazon, azapropazon i oksifenbutazon
inzulin i oralni antidijabetički lijekovi
metformin
salicilati i p-amino-salicilna kiselina
anabolički steroidi i muški spolni hormoni
kloramfenikol
klaritromicin
kumarinski antikoagulansi
disopiramid
fenfluramin
fibrati
inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE)
fluoksetin
alopurinol
simpatolitici
ciklofosfamid, trofosfamid i ifosfamid
sulfinpirazon
određeni sulfonamidi dugotrajnog djelovanja
tetraciklini
MAO inhibitori
kinolonski antibiotici
probenecid
mikonazol
pentoksifilin (visoke parenteralne doze)
tritokvalin
flukonazol

Može nastupiti slabljenje učinka na sniženje glukoze u krvi, a time i povišenje razine glukoze u krvi, kad se uzimaju sljedeće djelatne tvari kao što su:

estrogeni i progestageni,
saluretici, tiazidski diuretici,
lijekovi koji stimuliraju štitnjaču, glukokortikosteroidi,
derivati fenotiazina, klorpromazin,
adrenalin i simpatomimetici,
nikotinska kiselina (visoke doze) i derivati nikotinske kiseline,
laksativi (dugotrajno uzimanje),
fenitoin, diazoksid,
glukagon, barbiturati i rifampicin,
acetozolamid.

H₂ antagonisti, beta blokatori, klonidin i rezerpin mogu dovesti ili do pojačanja ili do slabljenja učinka snižavanja glukoze u krvi.

Pod utjecajem simpatolitičkih djelatnih tvari kao što su beta blokatori, klonidin, guanetidin i rezerpin može doći do slabljenja ili izostanka znakova adrenergičke proturegulacije hipoglikemije.

Uzimanje alkohola može pojačati ili oslabiti hipoglikemijsko djelovanje glimepirida na nepredvidljiv način.

Glimepirid može pojačati ili oslabiti učinke derivata kumarina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Tandemact se ne preporučuje u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Ako bolesnica želi zatrudnjeti, liječenje lijekom Tandemact je nužno prekinuti.

Trudnoća

Rizik povezan s pioglitazonom

Nema odgovarajućih podataka o primjeni pioglitazona u trudnica. Ispitivanja pioglitazona u životinja pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat.

Rizik povezan s glimepiridom

Nema odgovarajućih podataka o primjeni glimepirida u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, koja je najvjerojatnije povezana s farmakološkim djelovanjem (hipoglikemija) glimepirida.

Tandemact je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3). U slučaju trudnoće, liječenje lijekom Tandemact treba prekinuti.

Dojenje

Derivati sulfonilureje poput glimepirida prelaze u majčino mlijeko. Pokazalo se da je pioglitazon prisutan u mlijeku štakorica u vrijeme laktacije. Nije poznato izlučuje li se pioglitazon u majčino mlijeko.

Tandemact je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

U ispitivanjima utjecaja pioglitazona na plodnost u životinja nije bilo učinka na kopulaciju, oplodnju ili indeks plodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tandemact malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Sposobnost bolesnika da se usredotoči i reagira može biti narušena zbog hipoglikemije ili hiperglikemije prouzročene glimepiridom ili, na primjer, zbog poremećaja vida. To može predstavljati rizik u situacijama kad su te sposobnosti posebno važne (npr. upravljanje vozilima i rada sa strojevima).

Bolesnicima treba savjetovati da primijene mjere opreza kako bi izbjegli hipoglikemiju za vrijeme upravljanja vozilima. To je osobito važno u onih koji ne prepoznaju ili slabije prepoznaju znakove upozorenja hipoglikemije ili imaju česte epizode hipoglikemije. Potrebno je razmotriti je li preporučljivo upravljati vozilima ili raditi sa strojevima u takvim okolnostima.

Bolesnici koji razviju poremećaj vida trebaju biti oprezni za vrijeme upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Provedena su klinička ispitivanja sa istovremeno primijenjenim pioglitazonom i glimepiridom (vidjeti dio 5.1). Hipoglikemijske reakcije uglavnom nastaju odmah, zbog toga što Tandemact sadrži sulfonilureju. Simptomi se gotovo uvijek mogu brzo ukloniti ako se odmah uzmu ugljikohidrati (šećer). Hipoglikemija je ozbiljna reakcija koja može nastati manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) (vidjeti dio 4.4). Rijetko se mogu razviti umjerena do teška trombocitopenija, leukopenija, eritropenija, granulocitopenija, agranulocitoza, hemolitička anemija i pancitopenija ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) (vidjeti dio 4.4). Često se mogu javiti druge reakcije kao što su prijelom kosti, povećanje tjelesne težine i edemi ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave zabilježene u dvostruko slijepim ispitivanjima i razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet navedene su niže prema standardnim MedDRA pojmovima, klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost se definira na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). U klasifikaciji organskih sustava nuspojave su prikazane slijedom sve manje incidencije i padajuće ozbiljnosti.

Nuspojava	Učestalost nuspojava		
	Pioglitazon	Glimepirid	Tandemact
Infekcije i infestacije			
infekcija gornjih dišnih puteva	često		često
sinusitis	manje često		manje često
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			
karcinom mokraćnog mjehura	manje često		manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
hematološke promjene ¹		rijetko	rijetko
Poremećaji imunološkog sustava			
alergijski šok ²		vrlo rijetko	vrlo rijetko
alergijski vaskulitis ²		vrlo rijetko	vrlo rijetko
preosjetljivost i alergijske reakcije ³	nepoznato		nepoznato

Nuspojava	Učestalost nuspojava		
	Pioglitazon	Glimepirid	Tandemact
Poremećaji metabolizma i prehrane			
hipoglikemija			manje često
pojačan apetit			manje često
Poremećaji živčanog sustava			
omaglica			često
hipoestezija	često		često
glavobolja			manje često
nesanica	manje često		manje često
Poremećaji oka			
poremećaj vida ⁴	često		manje često
makularni edem	nepoznato		nepoznato
Poremećaji uha i labirinta			
vertoglavica			manje često
Poremećaji probavnog sustava⁵			
flatulencija			često
povraćanje		vrlo rijetko	vrlo rijetko
proljevanje		vrlo rijetko	vrlo rijetko
mučnina		vrlo rijetko	vrlo rijetko
bolovi u abdomenu		vrlo rijetko	vrlo rijetko
pritisak u abdomenu		vrlo rijetko	vrlo rijetko
osjećaj punoće u želucu		vrlo rijetko	vrlo rijetko
Poremećaji jetre i žuči⁶			
hepatitis		vrlo rijetko	vrlo rijetko
oštećenje funkcije jetre (s kolestazom i žuticom)		vrlo rijetko	vrlo rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
znojenje			manje često
preosjetljivost na svjetlo		vrlo rijetko	vrlo rijetko
urtikarija ²		nepoznato	nepoznato
svrbež ²		nepoznato	nepoznato
osip ²		nepoznato	nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			
prijelomi kosti ⁷	često		često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			
glikozurija			manje često
proteinurija			manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
edemi ⁸			često
umor			manje često
Pretrage			
povećanje tjelesne težine ⁹	često	često	često
povišena laktat dehidrogenaza			manje često
sniženje koncentracije natrija u serumu		vrlo rijetko	vrlo rijetko
povišenje alanin aminotransferaze ¹⁰	nepoznato		nepoznato

Opis odabranih nuspojava

¹ Mogu nastati umjerena do teška trombocitopenija, leukopenija, eritrocitopenija, granulocitopenija, agranulocitoza, hemolitička anemija i pancitopenija, koje su općenito reverzibilne nakon prestanka liječenja.

² U vrlo rijetkim slučajevima blage reakcije preosjetljivosti mogu napredovati do ozbiljnih reakcija s dispnejom, padom krvnog tlaka i ponekad šokom. Kožne reakcije preosjetljivosti mogu nastati u obliku svrbeža, osipa i urtikarije. Moguća je i križna alergija sa sulfonilurejama, sulfonamidima i sličnim tvarima.

³ Nakon stavljanja lijeka na tržište, kod bolesnika liječenih pioglitazonom prijavljeni su slučajevi reakcija preosjetljivosti. Ove reakcije uključivale su anafilaksiju, angioedem i urtikariju.

⁴ Poremećaji vida zabilježeni su relativno rano u početku liječenja i povezani su s promjenama glukoze u krvi zbog privremeno promijenjenog turgora i indeksa refrakcije leće, kakvi se vide i uz druge hipoglikemijske lijekove.

⁵ Gastrointestinalne tegobe vrlo su rijetke i rijetko dovode do prekida terapije.

⁶ Mogu se povisiti vrijednosti jetrenih enzima. U vrlo rijetkim slučajevima može se razviti oštećenje funkcije jetre (npr. s kolestazom i žuticom), kao i hepatitis koji može napredovati do zatajenja jetre.

⁷ Provedena je analiza objedinjenih podataka o prijelomima kostiju kao štetnim događajima u randomiziranim, dvostruko slijepim kontroliranim kliničkim ispitivanjima u kojima je više od 8100 bolesnika bilo liječeno pioglitazonom i 7400 bolesnika bilo liječeno komparatorima u trajanju do najviše 3,5 godine. Opažena incidencija prijeloma bila je veća u žena koje su uzimale pioglitazon (2,6%) nego u onih koje su uzimale komparator (1,7%). Nije opaženo povećanje stopa prijeloma u muškaraca liječenih pioglitazonom (1,3%) u usporedbi s komparatorom (1,5%).

U ispitivanju PROactive u trajanju od 3,5 godine, 44 od 870 (5,1%; 1,0 prijeloma na 100 bolesnik-godina) žena liječenih pioglitazonom imalo je prijelom u usporedbi s 23 od 905 (2,5%; 0,5 prijeloma na 100 bolesnik-godina) žena liječenih komparatorom. Opaženo povećanje rizika od prijeloma u žena koje su u ovom ispitivanju uzimale pioglitazon stoga je iznosilo 0,5 prijeloma na 100 bolesnik-godina primjene. Nije opaženo povećanje stopa prijeloma u muškaraca liječenih pioglitazonom (1,7%) u usporedbi s komparatorom (2,1%). Nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni su prijelomi kostiju i kod muških i kod ženskih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

⁸ Edem je u kontroliranim ispitivanjima zabilježen tijekom jedne godine u 6-9% bolesnika liječenih pioglitazonom. Stope edema u skupinama liječenima komparatorom (sulfonilureja, metformin) iznosile su 2-5%. Zabilježeni edemi općenito su bili blagi do umjereni i obično nisu zahtijevali prekid liječenja.

⁹ U ispitivanjima kontroliranim aktivnim komparatorom, prosječno povećanje tjelesne težine uz monoterapiju pioglitazonom iznosilo je 2-3 kg tijekom jedne godine. To je slično povećanju tjelesne težine u skupini koja je primala sulfonilureju kao aktivni komparator. U kombiniranim ispitivanjima dodavanje pioglitazona sulfonilureji rezultiralo je prosječnim povećanjem tjelesne težine tijekom jedne godine za 2,8 kg.

¹⁰ U kliničkim ispitivanjima pioglitazona, povišenje ALT-a više od tri puta iznad gornje granice normale bilo je jednako često kao uz placebo, ali manje često nego u skupinama koje su kao komparator primale metformin ili sulfonilureju. Prosječne razine jetrenih enzima opadale su s trajanjem liječenja pioglitazonom.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima zatajenje srca bilo je zabilježeno jednako često u skupinama liječenima pioglitazonom kao i u skupinama koje su primale placebo, metformin ili sulfonilureju, ali bilo je češće uz kombiniranu terapiju s inzulinom. U ispitivanju ishoda u bolesnika s postojećom teškom makrovaskularnom bolešću, incidencija ozbiljnog zatajenja srca bila je 1,6% viša uz

pioglitazon nego uz placebo kad se pioglitazon dodao terapiji koja je uključivala inzulin. Međutim, to nije povećalo smrtnost u ovom ispitivanju. U ovom ispitivanju, u bolesnika koji su primali pioglitazon i inzulin zabilježen je veći postotak bolesnika sa zatajenjem srca u skupini bolesnika u dobi od ≥ 65 godina u odnosu na one mlađe od 65 godina (9,7% u odnosu na 4,0%). U bolesnika na inzulinu bez pioglitazona, incidencija srčanog zatajenja bila je 8,2% kod osoba u dobi ≥ 65 godina, u odnosu na 4,0% u bolesnika mlađih od 65 godina. Zatajenje srca uz primjenu pioglitazona zabilježeno je nakon stavljanja lijeka u promet, i bilo je češće kad se pioglitazon primjenjivao u kombinaciji s inzulinom ili u bolesnika sa zatajenjem srca u anamnezi (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U kliničkim su ispitivanjima bolesnici uzimali pioglitazon u dozama koje su bile više od najviše preporučene doze od 45 mg na dan. Najviša zabilježena doza od 120 mg na dan tijekom četiri dana, potom 180 mg na dan tijekom sedam dana, nije bila povezana ni sa kakvim simptomima.

Nakon ingestije prevelike doze glimepirida može nastati hipoglikemija, koja može trajati od 12 do 72 sata i može se ponovno vratiti nakon početnog oporavka. Simptomi ne moraju biti prisutni prva 24 sata nakon ingestije. Općenito se preporučuje hospitalizirati bolesnika zbog promatranja. Mogu se javiti mučnina, povraćanje i bol u epigastriju. Hipoglikemija može općenito biti praćena neurološkim simptomima poput nemira, tremora, poremećaja vida, otežane koordinacije, pospanosti, kome i konvulzija.

Liječenje predoziranja lijekom Tandemact prvenstveno se sastoji od sprječavanja apsorpcije glimepirida izazivanjem povraćanja a potom ispijanja vode ili limunade s aktivnim ugljenom (adsorbens) i natrijevim sulfatom (laksativ). Ako su progutane velike količine lijeka, indicirano je ispiranje želuca, a potom primjena aktivnog ugljena i natrijevog sulfata. U slučaju (jakog) predoziranja indicirana je hospitalizacija na odjel intenzivne skrbi. Započnite s primjenom glukoze čim prije i, ako je potrebno, intravenski primijenite bolus injekciju od 50 ml 50%-tne otopine glukoze, a nakon toga infuziju 10%-tne otopine uz strogi nadzor glukoze u krvi. Daljnje liječenje treba biti simptomatsko.

Kod liječenja hipoglikemije u dojenčadi i male djece zbog nehotičnog gutanja lijeka Tandemact, doza primijenjene glukoze mora se osobito pažljivo kontrolirati kako bi se izbjegao mogući razvoj opasne hiperglikemije. Glukozu u krvi nužno je pažljivo pratiti.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za primjenu kod šećerne bolesti, kombinirani peroralni lijekovi za sniženje glukoze u krvi. ATK oznaka: A10BD06.

Tandemact je kombinacija dvije antihiperglikemijske djelatne tvari s komplementarnim mehanizmom djelovanja koje poboljšavaju kontrolu glikemije u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2: pioglitazonom, iz klase tiazolidindiona, i glimepiridom, iz klase sulfonilureja. Tiazolidindioni prvenstveno djeluju tako da smanjuju inzulinsku rezistenciju, dok sulfonilureje prvenstveno induciraju oslobađanje inzulina iz beta stanica gušterače.

Pioglitazon

Učinci pioglitazona mogu biti posredovani smanjenjem inzulinske rezistencije. Čini se da pioglitazon djeluje putem aktivacije posebnih jezgrinih receptora (receptora za aktivator proliferacije peroksisoma-gama) što u životinja dovodi do pojačane osjetljivosti jetre, masnog tkiva i stanica skeletnih mišića na inzulin. Pokazalo se da liječenje pioglitazonom smanjuje proizvodnju glukoze u jetri i povećava raspoloživost glukoze na periferiji u slučaju inzulinske rezistencije.

U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 poboljšana je kontrola glikemije natašte i nakon obroka. Poboljšana kontrola glikemije povezana je sa smanjenjem koncentracije inzulina u plazmi kako natašte, tako i nakon obroka. Kliničko ispitivanje pioglitazona u usporedbi s gliklazidom u obliku monoterapije bilo je produženo na dvije godine kako bi se procijenilo vrijeme do neuspjeha liječenja (definirano kao razvoj $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ nakon prvih šest mjeseci terapije). Kaplan-Meierova analiza pokazala je kraće vrijeme do neuspjeha liječenja u bolesnika liječenih gliklazidom u usporedbi s onima liječenima pioglitazonom. Nakon dvije godine, kontrola glikemije (definirane kao $HbA_{1c} < 8,0\%$) bila je održana u 69% bolesnika liječenih pioglitazonom u usporedbi s 50% bolesnika liječenih gliklazidom. U dvogodišnjem ispitivanju kombinirane terapije u kojem se pioglitazon uspoređivao s gliklazidom nakon dodavanja metforminu, kontrola glikemije mjerena kao prosječna promjena HbA_{1c} u odnosu na početnu vrijednost bila je slična u obje terapijske skupine nakon jedne godine. Stopa pogoršanja vrijednosti HbA_{1c} tijekom druge godine bila je manja uz pioglitazon nego uz gliklazid.

U placebom kontroliranom ispitivanju, bolesnici s neodgovarajućom kontrolom glikemije unatoč tromjesečnom razdoblju optimizacije inzulina bili su randomizirani u skupinu koja je primala pioglitazon i skupinu koja je primala placebo tijekom 12 mjeseci. Bolesnici koji su primali pioglitazon imali su prosječno sniženje vrijednosti HbA_{1c} za 0,45% u usporedbi s onima koji su nastavili uzimati samo inzulin i doza inzulina bila je snižena u skupini liječenoj pioglitazonom.

Analiza HOMA pokazuje da pioglitazon poboljšava funkciju beta stanica, kao i da povećava osjetljivost na inzulin. Klinička ispitivanja u trajanju od dvije godine pokazala su održanost tog učinka.

U kliničkim ispitivanjima u trajanju od jedne godine pioglitazon je dosljedno izazivao statistički značajno sniženje omjera albumina i kreatinina u usporedbi s početnim vrijednostima.

Učinak pioglitazona (monoterapija dozom od 45 mg naspram placeba) proučen je u malom ispitivanju u trajanju od 18 tjedana u osoba sa šećernom bolešću tipa 2. Pioglitazon je bio povezan sa značajnim povećanjem tjelesne težine. Visceralno masno tkivo bilo je značajno smanjeno, dok se ekstraabdominalno masno tkivo povećalo. Slične promjene u raspodjeli masnog tkiva u bolesnika koji su uzimali pioglitazon bile su praćene poboljšanom osjetljivošću na inzulin. U većini kliničkih ispitivanja opaženo je sniženje ukupnih triglicerida i slobodnih masnih kiselina u plazmi te povišenje razine HDL-kolesterola u usporedbi s placebom, uz malo, ali ne i klinički značajno povišenje razine LDL-kolesterola. U kliničkim ispitivanjima u trajanju do dvije godine, pioglitazon je snizio ukupne trigliceride i slobodne masne kiseline u plazmi i povišio razine HDL-kolesterola u usporedbi s placebom, metforminom i gliklazidom. Pioglitazon nije uzrokovao statistički značajna povišenja razine LDL-kolesterola u usporedbi s placebom, dok su sniženja bila opažena uz metformin i gliklazid. U ispitivanju u trajanju od 20 tjedana pioglitazon je uz sniženje triglicerida natašte snizio i postprandijalnu hipertrigliceridemiju putem učinka kako na apsorbirane trigliceride, tako i na one sintetizirane u jetri. Ovi učinci nisu ovisili o učincima pioglitazona na glikemiju i bili su statistički značajno različiti u odnosu na glibenklamid.

U PROactive ispitivanju kardiovaskularnog ishoda, 5238 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i postojećom velikom makrovaskularnom bolešću bilo je randomizirano u skupinu koja je primala pioglitazon i skupinu koja je primala placebo uz postojeću antidijabetičku i kardiovaskularnu terapiju, u trajanju do 3,5 godine. Prosječna dob ispitivane populacije bila je 62 godine; prosječno trajanje šećerne bolesti bilo je 9,5 godina. Približno je jedna trećina bolesnika primala inzulin u kombinaciji s metforminom i/ili sulfonilurejom. Bolesnici pogodni za uključivanje u ispitivanje trebali su imati jedan od sljedećih kriterija: infarkt miokarda, moždani udar, perkutanu srčanu intervenciju ili premosnicu

koronarne arterije, akutni koronarni sindrom, bolest koronarnih arterija ili opstruktivnu bolest perifernih arterija. Gotovo je polovica bolesnika prethodno imala infarkt miokarda, a približno ih je 20% imalo moždani udar. Približno polovica ispitiwane populacije imala je najmanje dva kardiovaskularna kriterija za uključenje u ispitivanje. Gotovo su svi ispitanici (95%) uzimali kardiovaskularne lijekove (beta blokatore, ACE inhibitore, antagoniste angiotenzina II, blokatore kalcijevih kanala, nitrata, diuretike, acetilsalicilatnu kiselinu, statine, fibrate).

Iako ispitivanje nije uspjelo u pogledu primarnog ishoda, tj. kompozitne mjere sastavljene od mortaliteta svih uzroka, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda, moždanog udara, akutnog koronarnog sindroma, velike amputacije noge, koronarne revaskularizacije i revaskularizacije noge, rezultati pokazuju da nije bilo dugotrajnih kardiovaskularnih rizika kod primjene pioglitazona. Međutim, incidencija edema, povećanja tjelesne težine i zatajenja srca bila je povećana. Nije bilo primijećeno povećanje smrtnosti zbog zatajenja srca.

Glimepirid

Glimepirid djeluje uglavnom tako da potiče oslobađanje inzulina iz beta stanica gušterače. Kao i s drugim sulfonilurejama, ovaj se učinak temelji na povećanoj sposobnosti beta stanica gušterače da odgovore na fiziološki poticaj glukozom. Osim toga, čini se da glimepirid ima izražene učinke i izvan gušterače kakve imaju i druge sulfonilureje.

Oslobađanje inzulina

Sulfonilureje reguliraju izlučivanje inzulina zatvaranjem ATP-osjetljivih kalijevih kanala u membrani beta stanica. Zatvaranje kalijevih kanala izaziva depolarizaciju beta stanica i rezultira otvaranjem kalcijevih kanala te povećanim utokom kalcija u stanice. To dovodi do oslobađanja inzulina putem egzocitoze. Glimepirid se, uz visoku stopu razmjene, veže za protein na membrani beta stanica koji je povezan s ATP-osjetljivim kalijevim kanalima, ali koji se razlikuje od uobičajenog mjesta vezanja sulfonilureja.

Djelovanje izvan gušterače

Učinci izvan gušterače su, na primjer, poboljšana osjetljivost perifernog tkiva na inzulin i smanjen unos inzulina iz krvi u stanice jetre.

Unos glukoze iz krvi u periferne mišiće i masno tkivo odvija se putem posebnih transportnih proteina smještenih u staničnim membranama. Transport glukoze u tim tkivima korak je koji ograničava brzinu iskorištavanja glukoze. Glimepirid vrlo brzo povećava broj molekula za aktivni transport glukoze u plazmatskim membranama mišićnih i masnih stanica, što rezultira stimulacijom unosa glukoze iz krvi u stanice.

Glimepirid pojačava djelovanje glikozil-fosfatidilinozitol-specifične fosfolipaze C, koje se može korelirati s induciranom lipogenezom i glikogenezom u izoliranim masnim i mišićnim stanicama. Glimepirid inhibira proizvodnju glukoze u jetri tako što povećava unutarstaničnu koncentraciju fruktoza-2,6-bisfosfata, koji pak inhibira glukoneogenezu.

Općenito

U zdravih osoba, najmanja djelotvorna peroralna doza iznosi približno 0,6 mg. Učinak glimepirida ovisi o dozi i ponovljiv je. Fiziološki odgovor na akutno fizičko opterećenje, smanjenje lučenja inzulina, još je prisutno pod utjecajem glimepirida.

Nema značajne razlike u učinku glimepirida primijenjenog 30 minuta prije ili neposredno prije obroka. U bolesnika sa šećernom bolešću dobra metabolička kontrola tijekom 24 sata može se postići jednokratnom dnevnom dozom.

Iako je hidroksi-metabolit glimepirida prouzročio malo, ali značajno sniženje glukoze u serumu u zdravih osoba, odgovoran je samo za manji dio ukupnog učinka.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Tandemact u svim podskupinama pedijatrijske populacije u tipu 2 šećerne bolesti. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Tandemact

Ispitivanja u zdravih dobrovoljaca pokazala su da je Tandemact bioekvivalentan primjeni pioglitazona i glimepirida kao zasebnih tableta.

Sljedeće tvrdnje odnose se na farmakokinetička svojstva pojedine djelatne tvari u lijeku Tandemact.

Pioglitazon

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, pioglitazon se brzo apsorbira, a vršne koncentracije neizmijenjenog pioglitazona u plazmi obično se postižu 2 sata nakon primjene. Proporcionalno povišenje koncentracije u plazmi bilo je primijećeno kod doza od 2 mg do 60 mg. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon 4–7 dana doziranja. Ponovljene doze ne rezultiraju nakupljanjem glavnog spoja ili metabolita. Uzimanje hrane ne utječe na apsorpciju. Apsolutna bioraspoloživost veća je od 80%.

Distribucija

Procijenjeni volumen distribucije u ljudi je 0,25 l/kg.

Pioglitazon i svi djelatni metaboliti u velikom su opsegu vezani za proteine plazme (> 99%).

Biotransformacija

Pioglitazon se opsežno metabolizira u jetri hidroksilacijom alifatskih metilenskih skupina. To se pretežno događa putem citokroma P450 2C8, iako mogu biti uključeni i drugi izoenzimi, ali u manjem stupnju. Tri od šest identificiranih metabolita su aktivni (M-II, M-III i M-IV). Kad se uzmu u obzir aktivnost, koncentracija i vezanje za proteine, pioglitazon i metabolit M-III jednako pridonose djelotvornosti. Na temelju toga, doprinos metabolita M-IV djelotvornosti približno je trostruko veći od doprinosa pioglitazona, dok je relativna djelotvornost M-II minimalna.

In vitro ispitivanja nisu dokazala da pioglitazon inhibira ijedan podtip citokroma P450. Nema indukcije glavnih inducibilnih izoenzima P450 1A, 2C8/9 i 3A4 u čovjeka.

Ispitivanja interakcija pokazala su da pioglitazon nema važnih učinaka niti na farmakokinetiku niti na farmakodinamiku digoksina, varfarina, fenprokumona i metformina. Zabilježeno je da istovremena primjena pioglitazona s gemfibrozilom (inhibitor citokroma P450 2C8) povisuje, a s rifampicinom (induktor citokroma P450 2C8) snižava koncentracije pioglitazona u plazmi (vidjeti dio 4.5).

Eliminacija

Nakon peroralne primjene radioaktivno označenog pioglitazona u čovjeka, označeni lijek većim se dijelom otkrio u stolici (55%) i u manjoj mjeri u mokraći (45%). U životinja se samo mala količina neizmijenjenog pioglitazona može otkriti u mokraći ili izmetu. Prosječni poluvijek eliminacije neizmijenjenog pioglitazona iz plazme u čovjeka iznosi 5 do 6 sati, a za njegove djelatne metabolite ukupno 16 do 23 sata.

Linearnost/nelinearnost

Ispitivanja jednokratne doze pokazuju linearnost farmakokinetike u terapijskom rasponu doza.

Stariji bolesnici

Farmakokinetika u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika u dobi od 65 ili više godina slična je onoj u mlađih osoba.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, koncentracije pioglitazona i njegovih metabolita u plazmi niže su od onih u osoba s normalnom funkcijom bubrega, ali oralni klirens prekursora je sličan. Stoga koncentracija slobodnog (nevezanog) pioglitazona ostaje neizmijenjena.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Koncentracija ukupnog pioglitazona u plazmi je neizmijenjena, ali volumen distribucije je povećan. Intrinzički klirens stoga je smanjen, povezan s većim udjelom nevezanog pioglitazona.

Glimepirid

Apsorpcija

Bioraspoloživost glimepirida nakon peroralne primjene je potpuna. Uzimanje hrane nema važnog utjecaja na apsorpciju, samo je brzina apsorpcije blago smanjena. Najviše koncentracije u serumu (C_{max}) postižu se približno 2,5 sata nakon peroralnog unosa (prosječno 0,3 $\mu\text{g/ml}$ tijekom višekratne primjene doze od 4 mg na dan).

Distribucija

Glimepirid ima vrlo mali volumen distribucije (približno 8,8 litara), koji otprilike odgovara prostoru distribucije albumina, u visokom se postotku veže za proteine (> 99%) i ima niski klirens (približno 48 ml/min).

Glimepirid se izlučuje u mlijeko životinja. Glimepirid prelazi u posteljicu. Prolazak kroz krvno-moždanu barijeru je nizak.

Biotransformacija i eliminacija

Prosječni poluvijek u serumu, koji je važan za koncentracije u serumu kod primjene višestrukih doza, pretežno iznosi oko 5 do 8 sati. Nakon primjene visokih doza opažen je malo dulji poluvijek.

Nakon primjene jednokratne doze radiološki označenog glimepirida, 58% radioaktivnosti otkrilo se u mokraći, a 35% u stolici. U mokraćni nije otkriven neizmijenjeni glimepirid. Dva metabolita – najvjerojatnije rezultat metabolizma u jetri (glavni enzim je CYP2C9) – pronađeni su i u mokraći i u stolici: hidroksi-derivat i karboksi-derivat. Nakon peroralne primjene glimepirida krajnji poluvijek ta dva metabolita iznosio je 3 do 6 sati za prvi i 5 do 6 sati za drugi metabolit.

Usporedba primjene jednostruke i višestruke doze jedanput na dan nije pokazala značajne razlike u farmakokinetici i varijabilnost između pojedinaca bila je vrlo niska. Nije bilo znatnijeg nakupljanja lijeka.

Farmakokinetika je bila slična u muškaraca i žena, kao i u mlađih i starijih (u dobi iznad 65 godina) bolesnika. U bolesnika s niskim klirensom kreatinina, klirens glimepirida naginjao je povećanju, a prosječne koncentracije u serumu smanjenju, što je najvjerojatnije rezultat brže eliminacije zbog nižeg vezanja za proteine. Bubrežna eliminacija ova dva metabolita bila je narušena. Uglavnom, smatra se da nema dodatnog rizika od nakupljanja u takvih bolesnika.

Farmakokinetika u pet bolesnika bez šećerne bolesti nakon operacije žučnih vodova bila je slična onoj u zdravih osoba.

Linearnost/nelinearnost

Postoji linearni odnos između doze i C_{max} i AUC (površina ispod krivulje vrijeme-koncentracija).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena ispitivanja kombiniranog lijeka Tandemact na životinjama. Sljedeći podaci dobiveni su iz ispitivanja posebno pioglitazona i posebno glimepirida.

Pioglitazon

U toksikološkim su ispitivanjima nakon ponovljenog doziranja u miševa, štakora, pasa i majmuna dosljedno opažene ekspanzija volumena plazme sa hemodilucijom, anemija i reverzibilna ekscentrična hipertrofija srca. Osim toga, primijećeno je povećano odlaganje i infiltracija masti. Ovi su nalazi opaženi u svih životinjskih vrsta kod koncentracije u plazmi koja je ≤ 4 puta veća od izloženosti kod kliničke primjene. U ispitivanjima pioglitazona na životinjama opaženo je ograničenje fetalnog rasta. To se pripisalo djelovanju pioglitazona na smanjenje hiperinzulinemije u majke i povećanje inzulinske rezistencije koja nastaje tijekom trudnoće te tako smanjuje dostupnost metaboličkih supstrata potrebnih za rast fetusa.

Pioglitazon nije pokazao genotoksični potencijal u sveobuhvatnoj seriji *in vivo* i *in vitro* testova genotoksičnosti. Povećana incidencija hiperplazije (mužjaci i ženke) i tumora (mužjaci) epitela mokraćnog mjehura opažena je u štakora liječenih pioglitazonom u razdoblju do 2 godine.

Pretpostavilo se da je stvaranje i prisutnost mokraćnih kamenaca s posljedičnom iritacijom i hiperplazijom mehanička osnova za opaženi tumorogeni odgovor u mužjaka štakora. Mehanističko ispitivanje u trajanju od 24 mjeseca u mužjaka štakora pokazalo je da je primjena pioglitazona rezultirala povećanom incidencijom hiperplastičnih promjena u mokraćnom mjehuru. Dijetna acidifikacija značajno je snizila, ali nije spriječila pojavu tumora. Prisutnost mikrokristala pogoršala je hiperplastički odgovor, ali nije se smatrala primarnim uzrokom hiperplastičkih promjena. Važnost ovih tumorogenih nalaza u mužjaka štakora za ljude ne može se isključiti.

Niti u ženki niti u mužjaka miša nije bilo tumorogenog odgovora. Hiperplazija mokraćnog mjehura nije opažena u pasa ili majmuna liječenih pioglitazonom do 12 mjeseci.

U životinjskom modelu obiteljske adenomatozne polipoze (FAP), liječenje s druga dva tiazolidindiona povećalo je brojnost tumora u debelom crijevu. Važnost ovog nalaza nije poznata.

Glimepirid

Opazeni neklinički učinci nastali su kod izloženosti koja je bila dovoljno veća od najveće izloženosti ljudi, što pokazuje da imaju malu važnost za kliničku primjenu ili da su nastali zbog farmakodinamičkog djelovanja (hipoglikemija) spoja. Ovaj se nalaz temelji na konvencionalnim ispitivanjima sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti i reproduktivne toksičnosti. U ovim zadnjim (uključuju embriotoksičnost, teratogenost i razvoju toksičnost), primijećene nuspojave smatrale su se sekundarnima hipoglikemijskom učinku koji je spoj izazvao u ženki i njihovom potomstvu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
hidroksipropilceluloza
laktoza hidrat
magnezijev stearat
polisorbat 80

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/aluminij blisteri; pakiranja od 14, 28, 30, 50, 90 ili 98 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Njemačka

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/366/005
EU/1/06/366/006
EU/1/06/366/007
EU/1/06/366/008
EU/1/06/366/009
EU/1/06/366/010
EU/1/06/366/011
EU/1/06/366/012
EU/1/06/366/013
EU/1/06/366/014
EU/1/06/366/015
EU/1/06/366/016
EU/1/06/366/017
EU/1/06/366/018
EU/1/06/366/019
EU/1/06/366/020
EU/1/06/366/021
EU/1/06/366/022

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 08. siječnja 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 09. rujna 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
County Wicklow
Irska

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim nadopunama objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Tandemact 30 mg/2 mg tablete

pioglitazon/glimepirid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 30 mg pioglitazona (u obliku pioglitazonklorida) i 2 mg glimepirida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 tableta

28 tableta

30 tableta

50 tableta

90 tableta

98 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/366/017 14 tableta
EU/1/06/366/018 28 tableta
EU/1/06/366/019 30 tableta
EU/1/06/366/020 50 tableta
EU/1/06/366/021 90 tableta
EU/1/06/366/022 98 tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Tandemact 30 mg/2 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Tandemact 30 mg/4 mg tablete

pioglitazon/glimepirid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 30 mg pioglitazona (u obliku pioglitazonklorida) i 4 mg glimepirida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 tableta

28 tableta

30 tableta

50 tableta

90 tableta

98 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/366/005 14 tableta
EU/1/06/366/006 28 tableta
EU/1/06/366/007 30 tableta
EU/1/06/366/008 50 tableta
EU/1/06/366/009 90 tableta
EU/1/06/366/010 98 tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Tandemact 30 mg/4 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Tandemact 45 mg/4 mg tablete

pioglitazon/glimepirid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 45 mg pioglitazona (u obliku pioglitazonklorida) i 4 mg glimepirida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 tableta

28 tableta

30 tableta

50 tableta

90 tableta

98 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/366/011 14 tableta
EU/1/06/366/012 28 tableta
EU/1/06/366/013 30 tableta
EU/1/06/366/014 50 tableta
EU/1/06/366/015 90 tableta
EU/1/06/366/016 98 tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Tandemact 45 mg/4 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Tandemact 30 mg/2 mg tablete

pioglitazon/glimepirid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

ZA KALENDARSKA PAKIRANJA:

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Tandemact 30 mg/4 mg tablete

pioglitazon/glimepirid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

ZA KALENDARSKA PAKIRANJA:

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Tandemact 45 mg/4 mg tablete

pioglitazon/glimepirid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

ZA KALENDARSKA PAKIRANJA:

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Tandemact 30 mg/2 mg tablete
Tandemact 30 mg/4 mg tablete
Tandemact 45 mg/4 mg tablete
pioglitazon/glimepirid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Tandemact i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Tandemact
3. Kako uzimati Tandemact
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Tandemact
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Tandemact i za što se koristi

Tandemact sadrži pioglitazon i glimepirid, koji su antidijabetički lijekovi i primjenjuju se za kontrolu razine šećera u krvi.

Tandemact se primjenjuje u odraslih kad metformin nije prikladan za liječenje šećerne bolesti tipa 2 (neovisne o inzulinu). Ovaj tip 2 šećerne bolesti obično nastaje u odrasloj dobi kad tijelo ili ne proizvodi dovoljno inzulina (hormona koji kontrolira razinu šećera u krvi) ili ne može učinkovito iskoristiti inzulin koji proizvodi.

Tandemact pomaže u kontroli razine šećera u krvi kad imate šećernu bolest tipa 2 tako što povećava količinu dostupnog inzulina i pomaže Vašem tijelu da ga bolje iskoristi. Liječnik će provjeriti djelovanje lijeka Tandemact 3 do 6 mjeseci nakon što ga počnete uzimati.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Tandemact

Nemojte uzimati Tandemact

- ako ste alergični na pioglitazon, glimepirid, druge sulfonilureje ili sulfonamide ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako imate ili ste prije imali zatajenje srca
- ako imate bolest jetre
- ako imate dijabetičku ketoacidozu (komplikacija šećerne bolesti s brzim gubitkom na tjelesnoj težini, mučninom i povraćanjem)
- ako imate tešku bolest bubrega
- ako imate ili ste imali rak mokraćnog mjehura
- ako imate krv u mokraći, što Vaš liječnik nije provjerio
- ako imate šećernu bolest ovisnu o inzulinu (tip 1)
- ako ste u dijabetičkoj komi
- ako ste trudni
- ako dojite.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Tandemact (također pogledajte dio 4)

- ako imate srčane tegobe. Neki bolesnici koji već dugo imaju šećernu bolest tipa 2 i srčanu bolest ili su preboljeli moždani udar i koji su bili liječeni zajedno pioglitazonom i inzulinom razvili su zatajenje srca. Obavijestite svog liječnika čim prije ako osjetite znakove zatajenja srca kao što su neobičan nedostatak zraka ili naglo povećanje tjelesne težine ili lokalizirano oticanje (edemi).
- ako zadržavate vodu (nakupljanje tekućine) ili imate tegobe s zatajenjem srca, osobito ako ste stariji od 75 godina. Također, morate reći liječniku ukoliko uzimate protuupalne lijekove jer oni također mogu uzrokovati zadržavanje tekućine i oticanje.
- ako imate posebnu vrstu bolesti oka koja se javlja kod šećerne bolesti i zove se makularni edem (oticanje stražnje strane oka), razgovarajte sa svojim liječnikom ako primijetite bilo kakvu promjenu u svom vidu.
- ako imate tegobe s jetrom. Prije nego počnete uzimati Tandemact uzet će Vam uzorak krvi da se provjeri funkcija Vaše jetre. Tu ćete pretragu redovito ponavljati. Obavijestite čim prije Vašeg liječnika ako razvijete simptome koji ukazuju na tegobe s jetrom (poput neobjašnjive mučnine, povraćanja, boli u trbuhu, umora, gubitka apetita i/ili tamne mokraće), jer tada mora provjeriti funkciju jetre.
- ako imate ciste na jajnicima (sindrom policističnih jajnika). Postoji povećana mogućnost trudnoće, zato što Vam se za vrijeme uzimanja lijeka Tandemact može vratiti ovulacija. Ako se ovo odnosi na Vas, koristite odgovarajuću kontracepciju kako biste izbjegli moguću neplaniranu trudnoću.
- ako već uzimate druge lijekove za liječenje šećerne bolesti.
- ako imate tegobe zbog enzima koji se zove glukoza-6-fosfodehidrogenaza, jer to može sniziti broj crvenih krvnih stanica.

Može Vam se smanjiti i broj krvnih stanica (anemija). Liječnik će Vam napraviti krvne pretrage kako bi pratio razine krvnih stanica i funkciju jetre.

Hipoglikemija

Kad uzmete Tandemact, razina šećera u krvi može Vam se spustiti ispod normalne razine (hipoglikemija). Ako iskusite simptome hipoglikemije poput hladnog znoja, umora, glavobolje, ubrzanih otkucaja srca, boli od gladi, razdražljivosti, nervoze ili mučnine, trebate uzeti malo šećera kako biste ponovno povećali svoju razinu šećera u krvi. Obratite se liječniku ili ljekarniku za dodatne informacije ako niste sigurni kako prepoznati to stanje. Preporučuje se da sa sobom uvijek nosite nekoliko kocki šećera, slatkiše, kekse ili slatki voćni sok.

Prijelom kostiju

U bolesnika, naročito u žena koje uzimaju pioglitazon primijećen je veći broj prijeloma kostiju. Liječnik će to uzeti u obzir kod liječenja Vaše šećerne bolesti.

Djeca i adolescenti

Ne preporučuje se primjena u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Tandemact

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, zato što neki lijekovi mogu oslabiti ili pojačati učinke lijeka Tandemact na razinu šećera u krvi.

Sljedeći lijekovi mogu pojačati učinak lijeka Tandemact na sniženje šećera u krvi. To može stvoriti rizik od hipoglikemije (nizak šećer u krvi):

- gemfibrozil i fibrati (za snižavanje povišene razine kolesterola)
- inzulin, metformin ili drugi lijekovi za liječenje šećerne bolesti
- fenilbutazon, azapropazon, oksifenbutazon, lijekovi slični aspirinu (za liječenje bola i upale)
- dugodjelujući sulfonamidi, tetraciklini, kloramfenikol, flukonazol, mikonazol, kinoloni, klaritromicin (za liječenje bakterijskih ili gljivičnih infekcija)

- anabolički steroidi (za povećanje mase mišića) ili nadomjesna terapija muškim spolnim hormonom
- fluoksetin, MAO inhibitori (za liječenje depresije)
- inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE), simpatolitici, dizopiramid, pentoksifilin, derivati kumarina kao što je varfarin (za liječenje tegoba sa srcem ili s krvlju)
- alopurinol, probenecid, sulfinpirazon (za liječenje uloga)
- ciklofosamid, ifosamid, trofosamid (za liječenje raka)
- fenfluramin (za smanjenje tjelesne težine)
- tritokvalin (za liječenje alergija)

Sljedeći lijekovi mogu smanjiti učinak lijeka Tandemact na sniženje šećera u krvi. To može dovesti do rizika od hiperglikemije (povišene razine šećera u krvi):

- estrogeni, progestageni (ženski spolni hormoni)
- tiazidski diuretici i saluretici koji se još zovu tablete za mokrenje (za liječenje povišenog krvnog tlaka)
- levotiroksin (za stimulaciju štitne žlijezde)
- glukokortikoidi (za liječenje alergija i upala)
- klorpromazin i drugi derivati fenotiazina (za liječenje teških duševnih poremećaja)
- adrenalini i simpatomimetici (za povećanje brzine rada srca, za liječenje astme ili začepljenosti nosa, kašlja i prehlade ili za primjenu u hitnim, životno opasnim stanjima)
- nikotinska kiselina (za liječenje povišene razine kolesterola)
- dugotrajna uporaba laksativa (za liječenje zatvora)
- fenitoin (za liječenje napadaja)
- barbiturati (za liječenje nervoze i tegoba sa spavanjem)
- azetazolamid (za liječenje povišenog tlaka u oku, tj. glaukoma)
- diazoksid (za liječenje povišenog tlaka u oku ili niskog šećera u krvi)
- rifampicin (za liječenje infekcija, tuberkuloze)
- glukagon (za liječenje jako niske razine šećera u krvi)

Sljedeći lijekovi mogu pojačati ili oslabiti učinak lijeka Tandemact na snižavanje razine šećera u krvi:

- H₂ antagonisti (za liječenje vrieda na želucu)
- beta-blokatori, klonidin, gvanetidin i rezerpin (za liječenje povišenog krvnog tlaka ili zatajenja srca). Ovi lijekovi također mogu prikriti znakove hipoglikemije, tako da je potrebna posebna skrb kad se uzimaju ovi lijekovi.

Tandemact može ili pojačati ili oslabiti učinke sljedećih lijekova:

- derivati kumarina kao što je varfarin (da bi se usporilo ili zaustavilo zgrušavanje krvi)

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate neke od ovih lijekova. Provjerit će Vam šećer u krvi i možda će Vam morati promijeniti dozu lijeka Tandemact.

Tandemact s alkoholom

Izbjegavajte piti alkohol dok uzimate Tandemact, jer alkohol može pojačati ili oslabiti učinak lijeka Tandemact na sniženje šećera u krvi na nepredvidljiv način.

Trudnoća i dojenje

Nemojte uzimati Tandemact ako ste trudni. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku. Liječnik će Vam savjetovati da prestanete uzimati ovaj lijek.

Nemojte uzimati Tandemact ako dojite ili planirate dojiti (pogledajte dio „Nemojte uzimati Tandemact“).

Upravljanje vozilima i strojevima

Budnost i vrijeme reakcije mogu biti narušeni zbog niskog ili visokog šećera u krvi zbog glimepirida, osobito na početku ili nakon promjene liječenja ili kad se Tandemact ne uzima redovito. To može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

Budite oprezni ako imate poremećaj vida.

Tandemact sadrži laktozu hidrat

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije nego što uzmete Tandemact.

Tandemact sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Tandemact

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna tableta koja se uzima jedanput na dan, kroz usta, neposredno prije ili tijekom prvog glavnog obroka. Liječnik će Vam reći koju dozu da uzimate i trebate li je promijeniti. Tablete morate progutati uz čašu vode.

Ako imate dojam da je učinak lijeka Tandemact preslab, obratite se Vašem liječniku.

Ako ste na posebnoj dijeti zbog šećerne bolesti, za vrijeme uzimanja lijeka Tandemact morate nastaviti s dijetom.

Provjeravajte tjelesnu težinu u redovitim vremenskim razmacima; ako Vam se tjelesna težina poveća, obavijestite svog liječnika.

Liječnik će Vam reći da povremeno za vrijeme liječenja lijekom Tandemact radite krvne pretrage.

Ako uzmete više lijeka Tandemact nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete previše tableta ili netko drugi ili dijete uzme Vaš lijek, odmah se obratite liječniku ili ljekarniku. Šećer u krvi Vam se može spustiti ispod normalne razine. Simptomi mogu uključivati hladan znoj, umor, glavobolju, ubrzan rad srca, jaku glad, razdražljivost, nervozu, mučninu, komu ili konvulzije. Razina šećera u krvi može se povisiti uzimanjem šećera. Preporučuje se da nosite sa sobom kocku šećera, slatkiše, kekse ili zašećereni voćni sok.

Ako ste zaboravili uzeti Tandemact

Uzimajte Tandemact svaki dan kako je propisano. Međutim, ako propustite uzeti dozu, preskočite propuštenu dozu i samo nastavite s uzimanjem lijeka kao i obično. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Ako prestanete uzimati Tandemact

Tandemact se mora uzimati svaki dan da bi ispravno djelovao. Ako prestanete uzimati Tandemact, šećer u krvi Vam se može povisiti. Obratite se svom liječniku prije nego prestanete uzimati ovaj lijek.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Bolesnici su imali sljedeće ozbiljne nuspojave:

Bolesnici koji uzimaju Tandemact manje su često razvili karcinom mokraćnog mjehura (može se javiti u do 1 na 100 osoba). Znakovi i simptomi uključuju krv u mokraći, bol pri mokrenju ili iznenadna potreba za mokrenjem. Ako osjetite ijedan od ovih simptoma, obratite se čim prije svom liječniku.

U bolesnika koji uzimaju Tandemact manje često je zabilježena hipoglikemija (snižen šećer u krvi) (može se javiti u do 1 na 100 osoba). Simptomi mogu uključivati hladan znoj, umor, glavobolju, ubrzan rad srca, jaku glad, razdražljivost, nervozu ili mučninu. Preporučuje se da znate koje simptome možete očekivati kad nastupi hipoglikemija (sniženi šećer u krvi). Obratite se liječniku ili ljekarniku za dodatne informacije ako niste sigurni kako to prepoznati i što učiniti kad osjetite te simptome.

Sniženje broja krvnih pločica (što povećava rizik od krvarenja ili nastanka modrica), crvenih krvnih stanica (što dovodi do blijede kože i slabosti ili osjećaja nedostatka zraka) i bijelih krvnih stanica (što povećava vjerojatnost infekcije) rijetko je zabilježeno u bolesnika koji su uzimali Tandemact (može se javiti u do 1 na 1000 osoba). Ako dobijete ovu nuspojavu, obratite se čim prije svom liječniku. Ove se tegobe općenito poboljšaju nakon prestanka uzimanja lijeka Tandemact.

Bolesnici koji uzimaju Tandemact u kombinaciji s inzulinom često su imali lokalizirano oticanje (edeme) (može se javiti u do 1 na 10 osoba). Ako dobijete ovu nuspojavu, obratite se čim prije liječniku.

Prijelomi kostiju su često prijavljivani (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba) u žena koje su uzimale Tandemact, a također su prijavljivani i u muškaraca (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka) koji su uzimali Tandemact. Ako razvijete ovu nuspojavu, čim prije razgovarajte s Vašim liječnikom.

U bolesnika koji su uzimali Tandemact zabilježen je i zamagljen vid zbog oticanja (ili nakupljanja tekućine) na stražnjoj strani oka (makularni edem) (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Ako prvi put dobijete ovaj simptom, obratite se čim prije svom liječniku. Također, ako ste već imali zamagljen vid i simptom se pogoršava, obratite se čim prije svom liječniku.

Kod bolesnika koji su uzimali Tandemact zabilježene su alergijske reakcije s nepoznatom učestalosti (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Ako imate ozbiljnu alergijsku reakciju, uključujući koprivnjaču ili oticanje lica, usana, jezika ili grla, ovo može izazvati teškoće u disanju i gutanju, pa prestanite s uzimanjem lijeka i odmah obavijestite svog liječnika.

Neki su bolesnici razvili sljedeće nuspojave za vrijeme uzimanja pioglitazona i sulfonilureja, uključujući glimepirid:

Često (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)

- povećanje tjelesne težine
- omaglica
- vjetrovi
- infekcija dišnih puteva
- utrnulost

Manje često (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)

- glavobolja
- upala sinusa (sinusitis)
- osjećaj vrtnje (vrtoglavica)
- poremećaj vida
- znojenje
- umor
- poteškoće sa spavanjem (nesanica)
- snižen šećer u krvi
- šećer u mokraći
- proteini u mokraći
- pojačan apetit
- povišenje enzima laktat dehidrogenaze (LDH)

Rijetko (može se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- primjetne promjene u krvnoj slici

Vrlo rijetko (može se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

- bolest jetre
- alergijske reakcije uključujući alergijski šok
- mučnina, povraćanje i proljev
- bol u trbuhu
- pritisak u trbuhu
- osjećaj punoće u želucu
- osjetljivost na svjetlost
- snižene koncentracije soli (natrija) u krvi

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- povišeni jetreni enzimi
- svrbež kože
- uzdignuti osip uz svrbež (koprivnjača)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Tandemact

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Tandemact sadrži

- Djelatne tvari su pioglitazon i glimepirid.
- Jedna tableta lijeka Tandemact od 30 mg/2 mg sadrži 30 mg pioglitazona (u obliku pioglitazonklorida) i 2 mg glimepirida.
- Jedna tableta lijeka Tandemact od 30 mg/4 mg sadrži 30 mg pioglitazona (u obliku pioglitazonklorida) i 4 mg glimepirida.
- Jedna tableta lijeka Tandemact od 45 mg/4 mg sadrži 45 mg pioglitazona (u obliku pioglitazonklorida) i 4 mg glimepirida.
- Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, hidropsipropilceluloza, laktoza hidrat (vidjeti dio 2 'Tandemact sadrži laktozu hidrat'), magnezijev stearat i polisorbat 80.

Kako Tandemact izgleda i sadržaj pakiranja

- Tandemact 30 mg/2 mg tablete su bijele do gotovo bijele, okrugle, konveksne s utisnutim '4833 G' na jednoj strani i '30/2' na drugoj strani.
- Tandemact 30 mg/4 mg tablete su bijele do gotovo bijele, okrugle, konveksne s utisnutim '4833 G' na jednoj strani i '30/4' na drugoj strani.

- Tandemact 45 mg/4 mg tablete su bijele do gotovo bijele, okrugle, plosnate s utisnutim '4833 G' na jednoj strani i '45/4' na drugoj strani.

Tablete se isporučuju u aluminij/aluminij blister pakiranjima koja sadrže 14, 28, 30, 50, 90 ili 98 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Njemačka

Proizvođač

Takeda Ireland Limited, Bray Business Park, Kilruddery, County Wicklow, Irska

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.