

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tandemact 30 mg/2 mg tabletid

Tandemact 30 mg/4 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tandemact 30 mg/2 mg tabletid

Iga tablett sisaldab 30 mg pioglitasooni (vesinikkloriidina) ja 2 mg glimepiriidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga tablett sisaldab ligikaudu 125 mg laktoosmonohüdraati (vt lõik 4.4).

Tandemact 30 mg/4 mg tabletid

Iga tablett sisaldab 30 mg pioglitasooni (vesinikkloriidina) ja 4 mg glimepiriidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga tablett sisaldab ligikaudu 177 mg laktoosmonohüdraati (vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Tandemact 30 mg/2 mg tabletid

Valge kuni kahvatuvalge ümmargune kumer tablett, mille ühel küljel on tähis „4833 G” ja teisel küljel tähis „30/2”.

Tandemact 30 mg/4 mg tabletid

Valge kuni kahvatuvalge ümmargune kumer tablett, mille ühel küljel on tähis „4833 G” ja teisel küljel tähis „30/4”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tandemact on näidustatud teise rea ravimina II tüüpi diabeedi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on juba saanud kombineeritud ravi pioglitasooni ja glimepiriidiga juhul, kui patsient ei talu metformiini või kui metformiin on vastunäidustatud.

3...6 kuud pärast pioglitasoonravi alustamist tuleb patsiente adekvaatse ravivastuse suhtes kontrollida (nt HbA_{1c} vähenemine). Ravivastust mittesaavutanud patsientidel tuleb pioglitasoon ära jätta.

Pikaajalise ravi potentsiaalseid riske arvestades peavad ravi määranud arstid järgnevate tavapäraste visiitide käigus saama kinnitust, et pioglitasoonist saadud kasu püsib (vt lõik 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Tandemacti soovitatav annus on 1 tablett manustatuna 1 kord päevas.

Hüpoglükeemia tekkides tuleb Tandemacti annust vähendada või kaaluda kombinatsioonravi eraldi preparaatidega.

Kui patsiendid võtavad pioglitasiooni kombinatsioonis mõne muu sulfonüüluureaga (v.a glimepiriid), peab patsiendi seisund olema pioglitasiooni ja glimepiriidi raviga stabiliseeritud enne, kui minnakse üle Tandemactile.

Eripopulatsioonid

Eakad

Arstid peavad ravi alustama väikseimast võimalikust annusest ja suurendama annust järk-järgult, eriti, kui pioglitasiooni kasutatakse koos insuliiniga (vt lõik 4.4 Vedeliku retentsioon ja südamepuudulikkus).

Neerukahjustus

Tandemacti ei tohi kasutada raskete neerufunktsiooni häirete korral (kreatiniini kliirens < 30 ml/min, vt lõik 4.3).

Maksakahjustus

Maksakahjustuse korral ei tohi Tandemacti kasutada (vt lõik 4.3 ja 4.4).

Lapsed

Tandemacti ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Tablette võetakse suu kaudu vahetult enne esimest põhisöögikorda või selle ajal. Tabletid tuleb neelata alla koos klaasi veega.

4.3 Vastunäidustused

Tandemact on vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb:

- ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete või teiste sulfonüüluurea preparaatide või sulfoonamiidide suhtes;
- südamepuudulikkus või selle olemasolu anamneesis (NYHA I-IV klass);
- olemasolev põievähk või anamneesis põievähk;
- uurimata makroskoopiline hematuuria;
- maksakahjustus;
- I tüüpi diabeet;
- diabeetiline kooma;
- diabeetiline ketoatsidoos;
- rasked neerufunktsiooni häired (kreatiniini kliirens < 30 ml/min);
- rasedus;
- imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tandemactile või üheaegselt manustatud glimepiriidile ja pioglitagoonile teiste suukaudsete hüperglükeemiavastaste ravimite lisamist ei ole kliiniliselt uuritud.

Hüperglükeemia

Ebaregulaarse toitumise korral või juhul, kui toidukordi jäetakse vahele, võib ravi Tandemactiga põhjustada hüperglükeemiat, mis on tingitud sulfonüüluurea komponendist. Üldjuhul taanduvad sümptomid kiiresti, kui kohe manustada süsivesikuid (suhkrut). Kunstlikel magusainetel toimet ei ole.

Teiste sulfonüüluurea preparaatide kasutamisest on teada, et vaatamata algsetele tulemuslikele vastumeetmetele võib hüperglükeemia korduda. Raskekujulist või pikaajalist hüperglükeemiat, mis

tavapärase suhkrukogusega leevendub vaid ajutiselt, tuleb ravida viivitamatult ning mõnikord ka haiglas.

Ravi ajal Tandemactiga tuleb regulaarselt jälgida glükeemilist seisundit.

Vedelikupeetus ja südamepuudulikkus

Pioglitasoon võib põhjustada vedelikupeetust, mis võib esile kutsuda või süvendada südamepuudulikkust. Kui patsiendil on vähemalt üks südame paispuudulikkuse riskitegur (nt läbipõetud müokardiinfarkt või sümptomaatiline koronaarhaigus või eakad patsiendid), tuleb ravi alustada kõige väiksema pioglitasooni annusega ning suurendada seda järk-järgult. Patsientidel tuleb jälgida südamepuudulikkuse sümptomeid, kehakaalu tõusu ja tursete teket; eriti neil, kelle kardialne reserv on vähenenud. Samuti on turuletulekujärgselt ilmnenu südamepuudulikkust juhtudel, kui pioglitasooni kasutati kombinatsioonis insuliiniga või südamepuudulikkuse anamneesiga patsientidel. Kuna insuliini ja pioglitasooni on mõlemad seostatud vedeliku peetusega, võib nende üheaegne manustamine suurendada tursete ohtu. Pioglitasooni ja mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid, sealhulgas selektiivseid COX-2 inhibiitoreid samaaegselt kasutanud patsientidel teavitati turuletulekujärgselt ka perifeersete tursete ja südamepuudulikkuse juhtudest. Kui kardialne seisund halveneb, tuleb Tandemact ära jätta.

Alla 75 aastastel II tüüpi diabeedi ja olulise suurte veresoonte haigusega patsientidel viidi läbi kardiovaskulaarse mõju uuring pioglitasooniga. Kasutatavatele diabeedivastastele ja südameveresoontekonna ravimitele lisati kuni 3,5 aastaks pioglitasoon või platseebo. See uuring näitas südamepuudulikkuse sagenemist, mis siiski ei suurendanud suremust uuringu vältel.

Eakad

Kombinatsiooni kasutamist koos insuliiniga tuleb ettevaatusega kaaluda seoses suurenenud ohuga raskele südamepuudulikkusele.

Arvestades vanusest tulenevaid riske (eriti põievähk, luumurrud ja südamepuudulikkus), tuleb eakatel patsientidel kaaluda riski ja kasu suhet nii enne ravi kui ka ravi ajal.

Põievähk

Pioglitasooni kontrollitud kliiniliste uuringute metaanalüüs näitab pioglitasooni grupis põievähi suuremat esinemissagedust (19 juhtu 12 506 patsiendist, 0,15%) võrreldes kontrollgruppidega (7 juhtu 10 212 patsiendist, 0,07%), HR = 2,64 (95% usaldusvahemik: 1,11...6,31; p = 0,029). Pärast põievähi diagnoosimist ja uuringuravimit selleks hetkeks alla aasta saanud patsientide uuringust välja arvamist, oli juhte pioglitasooni grupis 7 (0,06%) ja kontrollgruppides 2 (0,02%). Epidemioloogilised uuringud on samuti näidanud pioglitasooniga ravitavatel diabeetikutel vähest põievähi riski suurenemist, kuigi kõigis uuringutes riski statistiliselt olulist suurenemist ei esinenud.

Põievähi riskitegureid tuleb hinnata enne pioglitasooniga ravi alustamist (riskid on vanus, suitsetamine anamneesis, kokkupuude töökeskkonna ainetega või kemoterapeutikumidega nt tsüklofosfamiin või kiiritusravi vaagnapiirkonnas). Iga makroskoopilise hematuuria juht tuleb enne pioglitasooniga ravi alustamist läbi vaadata.

Patsiente tuleb teavitada, et nad viivitamatult võtaksid ühendust oma arstiga, kui ravi ajal tekib makroskoopiline hematuuria või teised sümptomid nagu düsuuria või urineerimispakitsus.

Maksafunktsioon

Turuletulekujärgselt on harva teatatud maksaensüümide taseme tõusust ja maksarakkude funktsioonihäiretest seoses pioglitasooni ja glimepiriidiga (vt lõik 4.8). Kuigi väga harvadel juhtudel on teatatud surmaga lõppenud juhtudest, ei ole põhjuslikku seost kindlaks tehtud.

Seetõttu on soovitatav Tandemacti saavatel patsientidel periooditi jälgida maksaensüümide aktiivsust. Maksaensüümide aktiivsust tuleb määrata kõikidel patsientidel enne, kui määrata Tandemact-ravi. Tandemact-ravi ei tohi alustada neil patsientidel, kellel maksaensüümide aktiivsus on suurenenud (ALAT > 2,5 korda üle normi) või on kindlaks tehtud mõni muu maksahaigusele viitav näitaja.

Kui Tandemact-ravi on alustatud, on soovitatav maksaensüümide aktiivsust regulaarselt kontrollida, lähtudes kliinilisest vajadusest. Kui Tandemact-ravi ajal tõusevad ALAT-i väärtused kolm korda üle normväärtuse, tuleb maksaensüümi väärtusi uuesti kontrollida nii kiiresti kui võimalik. Kui ALAT-i väärtused püsivad > 3 korda üle normväärtuse, tuleb ravi lõpetada. Kui patsiendil tekivad maksafunktsiooni häirele viitavad sümptomid, nagu iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, väsimus, isutus ja/või tume uriin, tuleb kontrollida maksaensüüme. Kliiniline otsus Tandemact-ravi jätkamise osas tuleb teha laboratoorsetele näitajatele toetudes. Ikteruse tekkides tuleb ravimi kasutamine lõpetada.

Kehakaalu tõus

Kliinilistes uuringutes täheldati pioglitasooni ja sulfonüüluurea monoterapia ning nende kombineeritud ravi korral ravimiga seotud kehakaalu tõusu, mis võib olla tingitud rasvkoehajumisest ning osadel juhtudel seotud vedeliku peetusega. Osadel juhtudel võib kehakaalu tõus viidata südamepuudulikkusele, mistõttu tuleb kehakaalu tähelepanelikult jälgida. Diabeediravi üks osa on dieet. Patsientidel tuleb soovitada rangelt jälgida kalorsusel põhinevat dieeti.

Hematoloogia

Glimepiriidravi ajal on harvadel juhtudel täheldatud muutusi hematoloogilistes näitajates (vt lõik 4.8). Seetõttu tuleb ravi ajal Tandemactiga regulaarselt jälgida hematoloogilisi näitajaid (eriti leukotsüütide ja trombotsüütide hulka).

Pioglitasoonravi ajal vähenesid teatud määral keskmine hemoglobiinisisaldus (suhteliselt 4%) ja hematokrit (suhteliselt 4,1%), mis on seletatav hemodilutsiooniga. Võrdlevates kontrolluuringutes pioglitasooniga täheldati sarnaseid muutusi metformiini (hemoglobiini suhteline langus 3...4% ja hematokritil 3,6...4,1%) ning vähemal määral sulfonüüluureat ja insuliini saanud patsientidel (hemoglobiini suhteline langus 1...2% ja hematokritil 1...3,2%).

G6PD-puudusega patsientide ravi sulfonüüluurea ravimpreparaatidega võib põhjustada hemolüütilise aneemia. Arvestades asjaolu, et glimepiriid kuulub sulfonüüluureaga samasse keemilisse klassi, on G6PD-puudusega patsiente ravides vajalik ettevaatus ning kaaluda tuleb võimalikku sulfonüüluureat mittesisaldavat alternatiivset ravimit.

Silmahaigused

Turuletulekujärgselt on tiasolidiindioonide, sh pioglitasooni kasutamisel teatatud diabeetilise maakula turse esmakordsest tekkest või süvenemisest, millega kaasnes nägemisteravuse langus. Paljud nendest patsientidest teatasid ka perifeersetest tursetest. Ei ole selge, kas pioglitasooni ja maakula turse vahel on otsest seost, kuid ravimit väljakirjutanud arstid peavad olema valvsad maakula turse tekke võimaluse suhtes, kui patsiendid teatavad nägemisteravuse häiretest. Samuti tuleb kaaluda vajadust saata patsient silmaarsti konsultatsioonile.

Polütsüstilise munasarja sündroom

Insuliini toime suurendamise tagajärjel võib pioglitasoonravi põhjustada polütsüstilise munasarja sündroomiga patsientidel ovulatsiooni. Nendel patsientidel on oht rasestuda. Patsiendid peavad olema teadlikud rasestumise võimalikkusest ning kui patsient soovib rasestuda või kui rasestumine on toimunud, tuleb ravi lõpetada (vt lõik 4.6).

Muud

Randomiseeritud kontrollitud topeltpimedad kliinilised uuringud näitasid naistel suurenenud luumurdude esinemise riski ühises luumurru kõrvaltoimete analüüsis (vt lõik 4.8).

Luumurdude kalkuleeritud esinemissagedus oli 1,9 murdu 100 patsiendiaasta kohta pioglitasoniga ravitud naistel ja 1,1 juhtu 100 patsiendiaasta kohta võrdlusravimiga ravitud naistel. Seega on selles pioglitasoni andmekogumis luumurdude risk naistel kõrgem 0,8 murru võrra 100 patsiendiaasta kohta.

Mõned epidemioloogilised uuringud näitasid luumurdude riski sarnast suurenemist nii meestel kui naistel.

Pioglitasoniga ravitavatel patsientidel tuleb pikaajalise ravi korral arvesse võtta murdude esinemise riski (vt lõik 4.8).

Pioglitasoni tuleb ettevaatusega kasutada, kui samaaegselt manustatakse tsütokroomi P450 2C8 inhibiitoreid (nt gemfibrosiil) või indutseerijaid (nt rifampitsiin). Veresuhkru sisaldust tuleb regulaarselt jälgida. Kaaluda tuleb pioglitasoni annuse kohandamist soovitatud annuste piirides või muuta diabeedi ravi (vt lõik 4.5).

Tabletid sisaldavad laktoosmonohüdraati, mistõttu neid ei tohi kasutada selliste harvaesinevate haiguste nagu päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga korral.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tandemactiga ei ole tavapäraseid koostoimeuuringuid läbi viidud, kuid erinevate toimeainete kliinilisel kasutusel ei ole täheldatud mitteoodatud koostoimeid. Järgnevates lõikudes esitatud teave põhineb ravimi koostisse kuuluvate toimeainete (pioglitasoni ja glimepiriidi) kohta saadaolevatel andmetel.

Pioglitason

On teada, et pioglitasoni ja gemfibrosiili (tsütokroom P450 2C8 inhibiitor) samaaegne manustamine toob kaasa pioglitasoni kontsentratsioonikõvera aluse pindala kolmekordse suurenemise. Gemfibrosiili samaaegsel manustamisel võib osutuda vajalikuks pioglitasoni annuse vähendamine. Veresuhkru sisaldust tuleb regulaarselt jälgida (vt lõik 4.4). On teada, et pioglitasoni samaaegne manustamine rifampitsiiniga (tsütokroom P450 2C8 indutseerija) toob kaasa pioglitasoni kontsentratsioonikõvera aluse pindala vähenemise 54% võrra. Rifampitsiiniga koos manustades võib olla vajalik kasutada pioglitasoni suuremaid annuseid. Veresuhkru sisaldust tuleb regulaarselt jälgida (vt lõik 4.4).

Koostoime uuringud on näidanud, et pioglitason ei mõjuta oluliselt digoksiini, varfariini, fenprokumooni ja metformiini farmakokineetikat ega farmakodünaamikat. Pioglitasoni ja sulfonüüluurea samaaegne manustamine ei näi mõjutavat sulfonüüluureate farmakokineetikat. Inimuuringud ei näita tsütokroom P450 peamiste alatüüpide 1A, 2C8/9 ega 3A4 induktsiooni. *In vitro* uuringud ei ole näidanud ühegi tsütokroom P450 alatüübi inhibitsiooni. Seega ei ole oodata mingeid koostoimeid nende ensüümide vahendusel metaboliseeritavate ainetega, nt suukaudsete kontratseptiivide, tsüklosporiini, kaltsiumikanali blokaatorite ja HMG CoA reduktaasi inhibiitoritega.

Glimepiriid

Glimepiriidi ja teatavate teiste ravimite samaaegse manustamise tagajärjel võib glimepiriidi hüpoglükeemiline toime soovimatult tugevneda või nõrgeneda. Seetõttu tohib teisi ravimpreparaate koos Tandemactiga võtta vaid arsti teadmisel (või arsti korraldusel).

Glimepiriidi ja teiste sulfonüüluurea preparaatide kasutuskogemust arvestades tuleb ära märkida järgnevalt loetletud koostoimeid.

Järgmiste toimeainete puhul võib veresuhkrusisaldust langetav toime tugevneda, mis võib mõningatel juhtudel põhjustada hüpoglükeemiat:

fenüülbutasoon, asapropasoon ja oksüfeenbutasoon
insuliin ja suukaudsed antidiabeetilised ravimid
metformiin
salitsülaadid ja p-aminosalitsüülhape
anaboolsed steroidid ja meessuguhormoonid
klooramfenikool
klaritromütsiin
kumariini tüüpi antikoagulandid
disopüramiid
fenfluramiin
fibraadid
angiotensiini konverteerivate ensüümi (AKE) inhibiitorid
fluoksetiin
allopurinool
sümpatolüütikumid
tsüklofosfamiid, trofosfamiid ja ifosfamiid
sulfiinpürasoon
teatud pikatoimelised sulfoonamiidid
tetratsükliinid
MAO inhibiitorid
kinolooni tüüpi antibiootikumid
probenetsiid
mikonasool
pentoksüfülliin (suure parenteraalse annusena)
tritokvaliin
flukonasool

Allpool loetletud toimeainete puhul võib veresuhkrusisaldust langetav toime nõrgeneda, mille tagajärjel võib mõningatel juhtudel veresuhkrusisaldus suureneda:

östrogeenid ja progestageenid
salureetikumid, tiasiiddiureetikumid
kilpnääret stimuleerivad ained, glükokortikoidid
fenotiasiini derivaadid, kloorpromasiin
adrenaliin ja sümpatomimeetikumid
nikotiinhape (suures annuses) ja nikotiinhappe derivaadid
lahtistid (pikaajalise kasutuse korral)
fenütoiin, diasoksiid
glükagoon, barbituraadid ja rifampitsiin
atsetasolamiid

H₂-retseptorite antagonistid, beetablokaatorid, klonidiin ja reserpiin võivad vere glükoosisisaldust vähendavat toimet tugevdada või nõrgendada.

Ravi ajal sümpatolüütilise toimega ravimitega, nt beetablokaatorite, klonidiini, guanetidiini ja reserpiiniga, võivad adrenergilise vastureaktsiooni sümptomid väheneda või täielikult puududa.

Alkoholi tarbimine võib glimepiriidi hüpoglükeemilist toimet ettearvamatult tugevdada või nõrgendada.

Glimepiriid võib kumariini derivaatide toimet nii tugevdada kui nõrgendada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / kontratseptsioon meestele ja naistele

Tandemacti ei ole soovitatav kasutada fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Kui patsient soovib rasestuda, tuleb ravi Tandemactiga lõpetada.

Rasedus

Pioglitasoniga seotud risk

Pioglitasoni kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Glimepiriidiga seotud risk

Ei ole adekvaatset infot glimepiriidi kasutamise kohta rasedatel naistel. Loomkatsed on näidanud toksilisust reproduktiivsusele, mis tõenäoliselt on seotud glimepiriidi farmakoloogilise toimega (hüpoglükeemia).

Tandemact on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3). Kui patsient on rasestunud, tuleb ravi Tandemactiga lõpetada.

Imetamine

Sulfonüüluurea derivaadid, sealhulgas glimepiriid, erituvad rinnapiima. Pioglitasoni ei ole leitud lakteerivate rottide emapiimast. Ei ole teada, kas pioglitason eritub rinnapiima.

Tandemact on vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Loomade fertiilsuse uuringutes pioglitasoniga ei esinenud toimet paaritumisele, viljastumisele ega fertiilsuse indeksile.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tandemactil on kerge toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Patsiendi keskendumis- ja reaktsioonivõime võib glimepiriidist tingitud hüpoglükeemia või hüperglükeemia, aga ka näiteks nägemishäirete tõttu kahaneda. See võib määravaks saada olukordades, kus need võimed on erilise tähtsusega (nt autojuhtimine või masinate käsitlemine).

Patsiente tuleb õpetada rakendama ettevaatusabinõusid, kuidas vältida hüpoglükeemia teket autojuhtimise ajal. Eriti oluline on see nende isikute puhul, kellel tundlikkus hüpoglükeemia hoiatavate sümptomite suhtes on nõrgenenud või puudub, samuti sagedaste hüpoglükeemia episoodide puhul. Sellisel juhul tuleb otsustada, kas autojuhtimine ja masinate käsitlemine on soovitatav.

Patsiendid, kes kogevad nägemishäireid, peavad olema autot juhtides või masinaid käsitsedes ettevaatlikud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Koos manustatud pioglitasooni ja glimepiriidiga on läbi viidud kliinilised uuringud (vt lõik 5.1). Enamasti ilmnevad kohehelt hüpoglükeemilised reaktsioonid Tandemacti koostises oleva sulfonüüluurea tõttu. Sümptomeid saab peaaegu alati kontrolli alla kohese süsivesikute (suhkru) sissevõtmisega. See on tõsine reaktsioon, mis võib ilmned aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) (vt lõik 4.4). Harva ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) võivad esineda keskmise kuni raske astmega trombotsütopeenia, leukopeenia, erütrotsütopeenia, granulotsütopeenia, agranulotsütoos, hemolüütiline aneemia ja pantsütopeenia (vt lõik 4.4). Teised reaktsioonid nagu luumurd, kaalutõus ja tursed võivad ilmned sagedasti ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete nimekiri tabeli kujul

Allpool on loetletud kõrvaltoimeid organsüsteemi klasside ja absoluutse esinemissageduse järgi (MedDRA soovitatud termineid kasutades), mida on registreeritud topeltipimedates uuringutes ja turuletulekujärgselt. Esinemissagedused on määratletud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed toodud kahanevas esinemissageduses, järgides tõsiduse vähenemise astet.

Kõrvaltoime	Kõrvaltoimete esinemissagedus		
	Pioglitasoon	Glimepiriid	Tandemact
Infektsioonid ja infestatsioonid			
ülemiste hingamisteede infektsioon	sage		sage
sinusiit	aeg-ajalt		aeg-ajalt
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)			
põievähk	aeg-ajalt		aeg-ajalt
Vere ja lümfisüsteemi häired			
muutused hematoloogias ¹		harv	harv
Immuunsüsteemi häired			
allergiline šokk ²		väga harv	väga harv
allergiline vaskuliit ²		väga harv	väga harv
ülitundlikkus ja allergilised reaktsioonid ³	teadmata		teadmata
Ainevahetus- ja toitumishäired			
hüpoglükeemia			aeg-ajalt
söögiisu tõus			aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired			
pearinglus			sage
hüpesteesia	sage		sage
peavalu			aeg-ajalt
unetus	aeg-ajalt		aeg-ajalt
Silma kahjustused			
nägemishäired ⁴	sage		aeg-ajalt
makulaarne ödeem	teadmata		teadmata
Kõrva ja labürindi kahjustused			
vertiigo			aeg-ajalt

Kõrvaltoime	Kõrvaltoimete esinemissagedus		
	Pioglitason	Glimepiriid	Tandemact
Seedetrakti häired⁵			
kõhupuhitus			sage
oksendamine		väga harv	väga harv
kõhulahtisus		väga harv	väga harv
iiveldus		väga harv	väga harv
kõhuvalu		väga harv	väga harv
survetunne kõhus		väga harv	väga harv
täiskõhutunne		väga harv	väga harv
Maksa ja sapiteede häired⁶			
hepatiit		väga harv	väga harv
maksakahjustus kolestaasi ja ikterusega		väga harv	väga harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
higistamine			aeg-ajalt
ülitundlikkus valguse suhtes		väga harv	väga harv
urtikaaria ²		teadmata	teadmata
sügelus ²		teadmata	teadmata
lööve ²		teadmata	teadmata
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused			
luumurd ⁷	sage		sage
Neerude ja kuseteede häired			
glükoosuria			aeg-ajalt
proteinuuria			aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
tursed ⁸			sage
väsimus			aeg-ajalt
Uuringud			
kaalutõus ⁹	sage	sage	sage
laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse tõus			aeg-ajalt
naatriumi kontsentratsiooni langus seerumis		väga harv	väga harv
alaniini aminotransferaasi aktiivsuse tõus ¹⁰	teadmata		teadmata

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

¹ Võivad ilmnedas keskmise kuni tõsise astmega trombotsütopeeniat, leukopeeniat, erütrotsütopeeniat, granulotsütopeeniat, agranulotsütoos, hemolüütiline aneemia ja pantsütopeeniat. Need toimed on tavaliselt pöörduvad pärast ravi lõpetamist.

² Väga harvadel juhtudel võivad kerged ülitundlikkuse reaktsioonid süveneda tõsisteks reaktsioonideks koos düspnoe, vererõhu languse ja mõnikord šokiga. Naha ülitundlikkusreaktsioonid võivad ilmnedas sügeluse, lööbe ja urtikaaria. Ristuv allergia sulfonüüluureatega, sulfoonamiididega või nendega seotud ainetega võib olla võimalik.

³ Pioglitasoniga ravitud patsientidel on turuletulekujärgselt teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest. Need reaktsioonid hõlmasid anafülaksiat, angioödeemi ja nõgestõbe.

⁴ Nägemishäireid on täheldatud peamiselt ravi alguses ning need on seotud vere glükoosisisalduse muutustega, mis tingivad ajutisi läätse elastsuse ja refraktsiooniindeksi muutusi, mida on täheldatud ka teiste hüpopoglükeemilise toimega ravimite korral.

⁵ Seedetrakti kaebused on väga harvaesinevad ja on harva viinud ravi lõpetamiseni.

⁶ Võib esineda maksaensüümide aktiivsuse tõusu. Väga harvadel juhtudel võib tekkida maksakahjustus (nt koos kolestaasi ja ikterusega), samuti hepatiit, mis võib progresseeruda maksapuudulikkuseks.

⁷ Randomiseeritud võrdlusravimiga kontrollitud topeltpimedate kuni 3,5 aastat kestnud kliiniliste uuringute luumurdude kõrvaltoimete teadete põhjal viidi läbi ühisanalüüs, mis hõlmasid 8100 pioglitasoniga ravitud patsiendigruppi ja 7400 võrdlusravimiga ravitud patsiendigruppi. Suurem murdude esinemissagedus oli pioglitasoni saanud naistel (2,6%), võrreldes võrdlusravimiga (1,7%). Pioglitasoniga ravitud meestel (1,3%) murdude esinemissageduse suurenemist, võrreldes võrdlusravimiga (1,5%) ei täheldatud.

3,5 aastat kestnud uuringus PRO active esines pioglitasoniga ravitud naispatsientidel murde sagedusega 44/870 (5,1%; 1,0 murdu 100 patsiendiaasta kohta), võrreldes võrdlusravimiga ravitud naispatsientidel esinenud sagedusega 23/905 (2,5%; 0,5 murdu 100 patsiendiaasta kohta). Täheldatud murduderiski suurenemine pioglitasoniga ravitud naistel on seega 0,5 murdu kasutamise 100 patsiendiaasta kohta. Pioglitasoniga ravitud meestel (1,7%) murdude esinemissageduse suurenemist, võrreldes võrdlusravimiga (2,1%) ei täheldatud. Turuletulekujärgselt on luumurdudest teatatud nii nais- kui ka meessoost patsientidel (vt lõik 4.4).

⁸ Kontrollitud kliinilistes uuringutes täheldati turseid 6...9%-l patsientidest, kes said pioglitasoni ühe aasta jooksul. Tursete sagedused võrdlusgruppides (sulfonüüluurea, metformiin) olid vahemikus 2...5%. Kirjeldatud tursete juhud olid enamasti kerged kuni mõõdukad ning tavaliselt ei tulnud nende tõttu ravi lõpetada.

⁹ Aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud kliinilistes uuringutes, kus pioglitasoni manustati monoterapiana, suurenes kehakaal keskmiselt 2...3 kg aastas. Sarnased tulemused saadi grupis, kus aktiivseks võrdlusravimiks oli sulfonüüluurea preparaati. Kombineeritud ravi uuringutes, kus sulfonüüluureale lisati pioglitasoni, oli keskmine kaalutõus aastaga 2,8 kg.

¹⁰ Pioglitasoniga tehtud kliinilistes uuringutes leiti ALAT-i aktiivsuse tõusu enam kui kolm korda üle normi ülemise piiri sama sageli kui platseebo korral, kuid vähem kui metformiini või sulfonüüluurea võrdlusgruppis. Pioglitasonravi ajal maksaensüümide keskmine aktiivsus vähenes.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes oli südamepuudulikkuse sagedus pioglitasonravi puhul sama mis platseebo, metformiini ja sulfonüüluurea rühmas. Südamepuudulikkuse juhud aga sagesid, kui kasutati kombineeritud ravi insuliiniga. Olemasoleva tõsise suurte veresoonte haigusega patsientidel tehtud uuringus oli pioglitasoni rühmas raske südamepuudulikkuse sagedus 1,6% suurem kui platseebo puhul, kui ravim lisati insuliini sisaldavale raviskeemile. Siiski ei viinud see suurem tõusule selles uuringus. Nendel patsientidel, kes selles uuringus said pioglitasoni ja insuliini, täheldati ≥ 65 vanuste patsientide seas südamepuudulikkusega patsientide kõrgemat protsenti, võrreldes alla 65-aastastega (9,7% võrreldes 4%-ga). Patsientidel, kes said insuliini ilma pioglitasonita, oli ≥ 65 -aastastel patsientidel südamepuudulikkuse esinemissagedus 8,2% võrreldes 4%-ga alla 65-aastastel patsientidel. Turuletulekujärgselt on pioglitasoniga seotud südamepuudulikkust kirjeldatud ning sagedamini pioglitasoni kasutamisel kombinatsioonis insuliiniga või patsientidel, kel oli anamneesis südamepuudulikkus (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi, (vt [V lisas](#))* kaudu.

4.9 Üleannustamine

Patsiendid on võtnud kliinilistes uuringutes pioglitasoni suuremates annustes kui soovitatav maksimaalannus 45 mg ööpäevas. Maksimaalne teadaolev annus on olnud 120 mg ööpäevas nelja päeva jooksul, millele järgnes annuse 180 mg ööpäevas manustamine seitsme päeva jooksul, ning sellega ei kaasnenud mingeid kliinilisi sümptomeid.

Glimepiriidi üleannustamise järel võib tekkida hüpoglükeemia, mis võib kesta 12...72 tundi ja mis võib tekkida uuesti pärast vere glükoosisisalduse esmast normaliseerumist. Sümptomid ei pruugi tekkida enne, kui 24 tundi on möödunud manustamisest. Üldjuhul on soovitatav patsienti

haiglatiingimustes jälgida. Võivad tekkida iiveldus, oksendamine ja valu ülakõhus. Üldiselt kaasnevad hüpoglükeemiaga ka neuroloogilised nähud, nagu rahutus, treemor, nägemishäired, koordinatsioonihäired, unisus, kooma ja krambid.

Tandemacti üleannustamise ravi seisneb esmalt glimepiriidi imendumise takistamises, kutsudes esile oksendamist ja andes samaaegselt patsiendile juua vett või gaseeritud jooki, millele on lisatud aktiivsütt (absorbent) ja naatriumsulfaati (lahtisti). Suurte ravimikoguste allaneelamise korral on näidustatud maoloputus, millele järgneb ravi aktiivsöe ja naatriumsulfaadiga. Märkimisväärse üleannustamise korral on näidustatud haiglaravi intensiivravi osakonnas. Võimalikult kiiresti tuleb alustada glükoosi manustamist, vajadusel süstida veeni 50 ml 50% glükoosilahust, seejärel jätkata 10% glükoosilahuse infusiooniga, jälgides tähelepanelikult veresuhkru väärtusi. Edasine ravi on sümptomaatiline.

Eriti tähelepanelikult tuleb manustatava glükoosi annust kontrollida (väike)lastel, kellel on Tandemacti tahtmatu võtmise tagajärjel tekkinud hüpoglükeemia, sest tekkida võib ohtlik hüperglükeemia. Veresuhkrut tuleks regulaarselt kontrollida.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: diabeedi raviks kasutatavad ained, suukaudsete vere glükoosisisaldust vähendavate ainete kombinatsioonid, ATC-kood: A10BD06

Tandemact sisaldab kahte diabeedivastast toimeainet, millel on teineteist täiendavad toimed eesmärgiga parandada veresuhkru kontrolli II tüüpi mellitidiabeediga patsientidel. Nendeks on tiasolidiindioonide rühma kuuluv pioglitason ja sulfonüüluureate rühma kuuluv glimepiriid. Tiasolidiindioonid vähendavad insuliiniresistentsust ja sulfonüüluurea derivaadid stimuleerivad peamiselt insuliini vabanemist pankrease beetarakkudest.

Pioglitason

Pioglitasoni toime tulemuseks on insuliiniresistentsuse vähenemine. Pioglitason näib toimivat rakutuumas spetsiifiliste retseptorite (peroksisoomi proliferatsiooni aktiveerivate gammaretseptorite) aktivatsiooni kaudu, mille tagajärjel tõusis loomadel maksa-, rasva- ja skeletilihaskude insuliinitundlikkus. On tõestatud, et pioglitasonravi vähendab glükoosi väljastamist maksast ning suurendab insuliiniresistentsuse korral glükoosi perifeerset jaotumist.

II tüüpi diabeediga patsientidel paraneb glükeemiline kontroll nii söögieelselt kui täiskõhu seisundis. Veresuhkru kontrolli paranemisega kaasneb insuliini kontsentratsioonide vähenemine plasmas nii söögieelselt kui täiskõhu seisundis. Pioglitasoni ja gliklasiidi monoterapiat võrdlevat kliinilist uuringut pikendati kahe aastani, määramaks ravi ebaõnnestumiseni kuluvat aega (selle näitajaks oli $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ pärast esimest kuut ravikuud). Kaplani-Meieri analüüs näitas, et gliklasiidiga ebaõnnestub ravi varem kui pioglitasoniga. Kahe aasta pärast oli veresuhkru seisund püsiv (näitajaks oli $HbA_{1c} < 8,0\%$) 69%-l pioglitasoniga ravitud ja 50%-l gliklasiidiga ravitud patsientidest. Kaheaastases uuringus, kus võrreldi metformiinile lisatud pioglitasoni ja gliklasiidi, oli veresuhkru kontroll (mõõdetuna HbA_{1c} keskmise muutusena algväärtusest) ühe aasta pärast mõlemas ravigrupis samasugune. HbA_{1c} näitajate halvenemise kiirus teisel aastal oli pioglitasoni korral väiksem kui gliklasiidiga.

Platseebokontrollitud uuringus randomiseeriti ebaadekvaatse glükeemilise kontrolliga patsiendid hoolimata kolmekuulisest optimeeritud insuliinravist pioglitasoni või platseebo gruppi 12 kuuks. Pioglitasoni saanud patsientidel oli keskmine HbA_{1c} vähenemine 0,45%, võrreldes nendega, kes jätkasid ainult insuliiniga ning insuliini annuse vähenemine pioglitasoniga ravitud grupis.

HOMA analüüs näitab, et pioglitason parandab beetarakkude funktsiooni ning suurendab insuliinitundlikkust. Kaheaastased kliinilised uuringud on tõestanud selle toime püsimist.

Üheaastastes kliinilistes uuringutes kutsus pioglitason järjekindlalt esile albumiini/kreatiniini suhte statistiliselt olulise vähenemise, võrreldes ravieelsega.

Pioglitasoni toimet (45 mg monoterapia võrdlus platseeboga) uuriti 18-nädalases väikses uuringus II tüüpi diabeedihäigetel. Pioglitasoni seostati olulise kehakaalu tõusuga. Vistseraalne rasv vähenes oluliselt, samal ajal kui kõhuvälise rasvkoe hulk tõusis. Pioglitasoni poolt keharasvade jaotumisele avaldatava toimega kaasneb insuliinitundlikkuse paranemine. Enamustes kliinilistes uuringutes vähenes plasma üldine triglütseriidide ja vabade rasvhapete sisaldus ning suurenes HDL-kolesterooli sisaldus võrreldes platseeboga, ning LDL-kolesterooli sisalduse väike, kuid kliiniliselt ebaoluline tõus. Kuni kaheaastase kestusega kliinilistes uuringutes vähendas pioglitason plasma üldist triglütseriidide ja vabade rasvhapete sisaldust ning suurendas HDL-kolesterooli sisaldust olulisemal määral kui platseebo, metformiin või gliklasiid. Pioglitason ei põhjustanud LDL-kolesterooli sisalduse statistiliselt olulist tõusu võrreldes platseeboga, kuid metformiini ja gliklasiidiga täheldati selle langust. Kahekümnenädalase kestusega uuringus täheldati, et pioglitason vähendab triglütseriidide sisaldust tühja kõhu seisundis ning ka söömisjärgset hüpertriglütserideemiat, sest toimib nii imendunud kui maksas sünteesitud triglütseriididele. Need toimed ei olenenud pioglitasoni toimest veresuhkru tasemele ning erinesid statistiliselt olulisel määral glibenklamiidi toimetest.

Kardiovaskulaarseid kaugtulemusi hindavas uuringus PRO active randomiseeriti 5238 II tüüpi diabeedi ja eelneva makrovaskulaarse haigusega patsienti lisaks antidiabeetilisele ja kardiovaskulaarsele ravile kuni 3,5 aastaks pioglitasoni või platseebo rühma. Uuringus osalejate keskmine vanus oli 62 aastat ning diabeedi keskmine kestus oli 9,5 aastat. Ligikaudu üks kolmandik patsientidest sai insuliini kombinatsioonis metformiini ja/või sulfonüüluureaga. Uuringusse sobimiseks pidi patsiendi anamneesis olema üks või enam järgmistest seisunditest: müokardiinfarkt, insult, perkutaanne koronaar-interventsioon või AKŠ, äge koronaarsündroom, koronaartõbi või perifeersetes arterites obstruktiivne haigus. Ligikaudu pooltel patsientidest oli olnud müokardiinfarkt ning ligikaudu 20%-l insult. Ligikaudu pooltel uuringupopulatsioonist oli anamneesis vähemalt kaks kardiovaskulaarset kriteeriumit. Peaaegu kõik isikud (95%) said südameveresoonekonna ravimeid (beetablokaatorid, AKE inhibiitorid, angiotensiin II antagonistid, kaltsiumikanali blokaatorid, nitraadid, diureetikumid, atsetüülsalitsüülhape, statiinid, fibraadid).

Kuigi uuring ei näidanud erinevust esmase kombineeritud tulemusnäitaja (üldsuremuse, mitfefataalse müokardiinfarkti, insuldi, ägeda koronaarsündroomi, jala amputatsiooni, koronaarse revaskularisatsiooni ja jala revaskularisatsiooni esinemissageduse muutus) suhtes, näitavad tulemused, et pioglitasoni kasutamisel ei esine pikaajalisi kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid. Tursed, kehakaalu tõus ja südamepuudulikkus siiski sagesid. Südamepuudulikkusest tingitud suremuse tõusu ei täheldatud.

Glimepiriid

Glimepiriid stimuleerib peamiselt insuliini vabanemist pankrease beetarakkudest.

Nagu ka teiste sulfonüüluureate rühma ravimite puhul, põhineb see toime pankrease beetarakkude tundlikkuse suurenemisel füsioloogilise glükoosistimulatsiooni suhtes. Peale selle näib glimepiriidil olevat väljendunud ekstrapankreatiline toime, mis on omane ka teistele sulfoüluurea preparaatidele.

Insuliini vabanemine

Sulfonüüluurea prepraadid reguleerivad insuliini sekretsiooni ATP-tundliku kaaliumikanali sulgemisega beetaraku membraanis. Kaaliumikanali sulgemine kutsub esile beetaraku depolarisatsiooni, mille tagajärjel kaltsiumikanalid avanevad ja suureneb kaltsiumi vool rakku. See viib insuliini vabanemisele eksotsütoosi teel. Glimepiriid seondub suure vahetuskiirusega beetaraku membraanivalguga, mis on seotud ATP-tundliku kaaliumikanaliga, aga erineb tavapärasest sulfonüüluurea prepraatide seondumiskohast.

Ekstrapankreatiline toime

Ekstrapankreatiline toime on seotud perifeersetes kudede tundlikkuse suurenemisega insuliini suhtes ja vähenenud insuliini omastamisega maksas.

Glükoosi üleminek verest perifeersetesse lihastesse ja rasvkoesse toimub rakumembraanis paiknevate eriliste transportvalkude kaasabil. Glükoosi transport nendesse kudedesse piirab glükoosi ainevahetuse kiirust. Glimepiriid suurendab väga kiiresti lihas- ja rasvarakkude plasmamembraanides asuvate aktiivsete glükoosi transportmolekulide hulka, mis stimuleerib glükoosi seondumist.

Glimepiriid suurendab glükosüülfosfatidüülinoositol-spetsiifilise fosfolipiid C aktiivsust, mis võib korreleeruda lipogeneesi ja glükoneogeneesi induktsiooniga isoleeritud rasva- ja lihasrakkudes.

Glimepiriid inhibeerib glükoosi produktsiooni maksas, suurendades glükoneogeneesi pärssiva fruktoos-2,6-bisfosfaadi intratsellulaarset kontsentratsiooni.

Üldist

Tervetel vabatahtlikel on minimaalne toimiv annus ligikaudu 0,6 mg. Glimepiriidi toime sõltub annuse suuruselt ja on korduvalt esile kutsutav. Füsioloogiline vastus intensiivsele füüsilisele koormusele, st insuliinisekretsiooni vähenemisele jääb alles ka glimepiriidravi ajal.

Glimepiriidi toime ei erinenud oluliselt, kui seda manustati 30 minutit või vahetult enne sööki. Diabeetikutel on ühekordse annusega ööpäevas võimalik saavutada hea metaboolne kontroll 24 tunniks.

Kuigi glimepiriidi hüdroksümetaboliit põhjustas tervetel katseisikutel väikese, aga olulise glükoosisisalduse languse vereseerumis, on sellel metaboliidil üldises toimes vaid väikene roll.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Tandemactiga läbi viidud uuringute tulemusi II tüüpi mellitidiabeediga laste kõikide alarühmade kohta. Teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tandemact

Uuringutes tervete vabatahtlikega on näidatud, et Tandemact on bioekvivalentne eraldi tablettidena manustatud pioglitasonile ja glimepiriidile.

Järgnev informatsioon puudutab Tandemacti üksikkomponentide farmakokineetilisi omadusi.

Pioglitason

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub pioglitason kiiresti. Muutumatul kujul pioglitasoni maksimaalsed plasmakontsentratsioonid saavutavad tavaliselt kaks tundi pärast manustamist. Annustega 2...60 mg täheldati kontsentratsioonide proportsionaalset tõusu. Tasakaalukontsentratsioon saavutatakse 4...7 päeva pärast. Korduv manustamine ei põhjusta ühendi ega tema metaboliitide kuhjumist. Imendumine ei sõltu söögiaegadest. Absoluutne biosaadavus on üle 80%.

Jaotumine

Hinnanguline jaotusruumala inimesel on 0,25 l/kg.

Pioglitason ja kõik aktiivsed metaboliidid on väga tugevalt seotud plasmavalkudega (> 99%).

Biotransformatsioon

Pioglitason teeb läbi ulatusliku metabolismi maksas, kus alifaatsed metüleenrühmad hüdroksüülitakse. See toimub eelkõige tsütokroom P450 2C8 abil, kuigi vähemal määral osalevad ka teised alatüübid. Kuuest teadaolevast metaboliidist kolm on aktiivsed (M-II, M-III, M-IV). Kui arvesse

võtta aktiivsus, kontsentratsioonid ja seonduvus valkudega, siis pioglitason ja metaboliit M-III on võrdselt tõhusad. M-IV on samadest parameetritest lähtudes kolm korda tõhusam kui pioglitason, kuid M-II suhteline efektiivsus on minimaalne.

In vitro uuringud ei ole andnud tõestust, et pioglitason inhibeeriks ükskõik millist tsütokroom P450 alatüüpi. Inimesel ei esine mingit peamiste indutseeritavate P450 isoensüümide 1A, 2C8/9 ega 3A4 induksiooni.

Koostoimeuuringud on näidanud, et pioglitasonil puudub oluline toime digoksiini, varfariini, fenprokumooni ja metformiini farmakokineetikale või farmakodünaamikale. On teada, et pioglitasoni ja gemfibrosiili (tsütokroom P450 2C8 inhibiitor) või rifampitsiini (tsütokroom P450 2C8 indutseerija) samaaegne manustamine vastavalt suurendab või vähendab pioglitasoni plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.5).

Eritumine

Pärast radioaktiivselt märgistatud pioglitasoni suukaudset manustamist inimesele tuvastati radioaktiivsus põhiliselt väljaheites (55%) ja vähemal määral uriinis (45%). Loomadel on ainult väike kogus muutumatut pioglitasoni tuvastatav uriinis või väljaheites. Muutumatul kujul pioglitasoni keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas on inimesel 5...6 tundi ning tema aktiivsetel metaboliitidel 16...23 tundi.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Ühekordse annuse uuringud näitasid raviannustes farmakokineetilist lineaarsust.

Eakad

Tasakaalukontsentratsioonide farmakokineetika on üle 65-aastastel patsientidel ja noortel isikutel sarnane.

Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega patsientidel on pioglitasoni ja tema metaboliitide kontsentratsioon plasmas väiksem kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, kuid lähteühendi kliirens pärast suukaudset manustamist on ühesugune. Seega vaba (sidumata) pioglitasoni kontsentratsioon on muutumatu.

Maksakahjustusega patsiendid

Pioglitasoni üldkontsentratsioon plasmas ei ole muutunud, kuid jaotusruumala on suurenenud. Seetõttu on kliirens vähenenud, millega kaasneb sidumata pioglitasoni fraktsiooni tõus.

Glimepiriid

Imendumine

Suukaudse manustamise järgselt on glimepiriidi biosaadavus täielik. Toit ei mõjuta imendumst märkimisväärselt, imendumine ainult aeglustub veidi. Maksimaalne kontsentratsioon seerumis (C_{max}) saavutatakse umbes 2,5 tundi pärast suukaudset manustamist (keskmiselt 0,3 µg/ml korduvate 4 mg annuste puhul ööpäevas).

Jaotumine

Glimepiriidi jaotusruumala on väike (umbes 8,8 liitrit), vastates üldjoontes albumiini jaotusruumalale. Selle seonduvus valkudega on suur (> 99%) ja kliirens madal (umbes 48 ml/min).

Katseloomadel eritub glimepiriid piimaga. Glimepiriid läbib platsentaarbarjääri. Glimepiriid läbib hematoentsefaalbarjääri halvasti.

Biotransformatsioon ja eritumine

Korduva manustamise puhul on seerumikontsentratsiooni oluliselt mõjutav keskmine poolväärtusaeg umbes 5...8 tundi. Suuremate annuste korral on täheldatud veidi pikemat poolväärtusaega.

Pärast radioaktiivselt märgistatud glimepiriidi ühekordset manustamist leidis 58% radioaktiivsest aineist uriinis ja 35% roojas. Uriinist ei leitud muutumatul kujul toimeainet. Kahte metaboliiti – hüdroksüderivaat ja karboksüderivaat – tuvastati nii uriinis kui roojas ning kõige tõenäolisemalt pärinevad need maksa ainevahetusest (peamine ensüüm CYP2C9). Pärast glimepiriidi suukaudset manustamist olid nende kahe metaboliidi terminaalsed poolväärtusajad vastavalt 3...6 tundi ja 5...6 tundi.

Ühekordse ja korduva ööpäevase manustamise võrdlusel ei ilmnunud olulist erinevust farmakokineetikas ja individuaalne varieeruvus oli väga madal. Märkimisväärset ravimi kumulatsiooni ei täheldatud.

Farmakokineetika oli ühesugune nii meestel ja naistel kui ka noortel ja eakatel (> 65-aastastel) patsientidel. Madala kreatiniini kliirensiga patsientidel kaldus glimepiriidi kliirens kiirenema ja keskmine seerumisisaldus vähenema, mis kõige tõenäolisemalt tulenes kiiremast eliminatsioonist, kuna valkudega seonduvus vähenes. Nimetatud kahe metaboliidi eliminatsioon neerude kaudu oli häiritud. Neerufunktsiooni häiretega patsientidel puudub täiendav kumuleerumise risk.

Viiel diabeedita patsiendil sarnanes farmakokineetika pärast sapijuha operatsiooni tervete inimeste farmakokineetikaga.

Lineaarsus/mittelineaarsus

On olemas lineaarne seos annuse ja C_{max} ning annuse ja AUC (kontsentratsiooni/aja kõvera alune pindala) vahel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tandemactis sisalduvate toimeainete kombinatsiooniga ei ole loomkatseid tehtud. Järgnevad andmed pärinevad uuringutest, mis tehti pioglitasooni või glimepiriidiga eraldi.

Pioglitaseen

Toksikoloogilistes uuringutes täheldati hiirtel, rottidel, koertel ja ahvidel pärast korduvat manustamist plasma ruumala suurenemist, millega kaasnes hemodilatsioon, aneemia ja südamelihase möödumise ekstsentriline hüpertroofia. Peale selle tuvastati rasvade suurenenud ladestumist ja infiltraate. Neid leide täheldati erinevatel liikidel selliste kontsentratsioonide korral, mis olid kliinilistest kontsentratsioonidest kuni neli korda suuremad. Pioglitaseeni loomuuuringutes ilmnes loote kasvu pidurdumine. See oli omistatav pioglitaseeni omadusele vähendada emal raseduse ajal tekkivat hüperinsulineemiat ning insuliiniresistentsuse tõusu, mistõttu loote kasvuks vajalike metabolismiproductide hulk väheneb.

Ulatuslikus *in vivo* ja *in vitro* genotoksilisuse uuringute seerias ei avastatud pioglitaseenil genotoksilist toimet. Pioglitaseeniga kuni kaks aastat ravitud rottidel ilmnes sagedamini põieepiteeli hüperplaasiat (isastel ja emastel) ja põietuumorit (isastel).

Kuseteede kivide tekkimine ja olemasolu koos hilisema ärrituse ja hüperplaasiaga postuleeriti täheldatud tumorigeense toime mehaaniliseks aluseks isastel rottidel. 24 kuu pikkune mehaaniline uuring isastel rottidel näitas, et pioglitaseeni manustamine põhjustas põie hüperplastiliste muutuste esinemissageduse tõusu. Dieedi happelisemaks muutmine vähendas oluliselt tuumorite esinemissagedust, kuid ei kaotanud nende esinemist täielikult. Mikrokristallide olemasolu halvendas hüperplastilist reaktsiooni, kuid seda ei peetud hüperplastiliste muutuste peamiseks põhjuseks. Isaste rottide tumorigeensete leidude tähtsust inimestele ei saa välistada.

Kummastki soost hiirtel ei täheldatud tumorigeenset toimet. Kuni 12 kuud pioglitaseeniga ravitud koertel ega ahvidel ei täheldatud kusepõie hüperplaasiat.

Ravi kahe teise tiasolidiindiooniga suurendas käärsoole tuumorite esinemissagedust perekondlikult esineva adenomatoosse polüpoosiga (PAP) loomudel. Selle leiu tähtsus ei ole teada.

Glimepiriid

Prekliinilisi toimeid täheldati ainult selliste koguste manustamisel, mis ületasid piisavalt suurimat inimese puhul lubatavat annust, olles seega kliinilise kasutuse seisukohast vähetähtsad, või olid tingitud ühendi farmakodünaamilisest toimest (hüpoglükeemia). Need tähelepanekud põhinevad farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksisuse mittekliiniliste uuringute tulemustel. Viimatinimetatud uuringutes (milles uuriti embrüotoksisust, teratogeensust ja arengutoksisust) täheldatud kõrvaltoimeid peeti sekundaarseteks toimeteks, mis tulenesid ravimi hüpoglükeemilisest toimest emasloomadele ja järglastele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalne tselluloos
Kroskarmelloosnaatrium
Hüdroksüpropüülselluloos
Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat
Polüsorbaat 80

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiinium blisterpakendid; pakend sisaldab 28 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08/01/2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 09/09/2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

08/2023

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
County Wicklow
Iirimaa

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tandemact 30 mg/2 mg tabletid

pioglitason/glimepiriid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 30 mg pioglitasoni (vesinikkloriidina) ja 2 mg glimepiriidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateave on toodud pakendi infolehes.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/366/018 28 tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Tandemact 30 mg/2 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tandemact 30 mg/4 mg tabletid

pioglitason/glimepiriid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 30 mg pioglitasoni (vesinikkloriidina) ja 4 mg glimepiriidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateave on toodud pakendi infolehes.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/366/006 28 tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Tandemact 30 mg/4 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKEND**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tandemact 30 mg/2 mg tabletid

pioglitason/glimepiriid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

KALENDRIGA PAKENDITEL:

E
T
K
N
R
L
P

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKEND**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tandemact 30 mg/4 mg tabletid

pioglitason/glimepiriid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

KALENDRIGA PAKENDITEL:

E
T
K
N
R
L
P

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Tandemact 30 mg/2 mg tabletid

Tandemact 30 mg/4 mg tabletid

pioglitason/glimepiriid

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Tandemact ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tandemacti võtmist
3. Kuidas Tandemacti võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tandemacti säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Tandemact ja milleks seda kasutatakse

Tandemact sisaldab pioglitasoni ja glimepiriidi, mis on suhkurtõve vastased ravimid ja mida kasutatakse veresuhkru taseme kontrolli all hoidmiseks.

Seda kasutatakse II tüüpi (insuliinsõltumatu) suhkurtõve raviks täiskasvanutel, juhul kui metformiin ei ole sobiv. See II tüüpi suhkurtõve vorm avaldub tavaliselt täiskasvanueas, kus keha kas ei tooda enam piisavalt insuliini (hormoon, mis kontrollib veresuhkru taset) või ei suuda efektiivselt kasutada toodetud insuliini.

Tandemact aitab reguleerida veresuhkru taset II tüüpi suhkurtõve puhul, suurendades kättesaadava insuliini hulka ning aidates organismil paremini ära kasutada toodetavat insuliini. Teie arst kontrollib, kas Tandemact toimib 3 kuni 6 kuud pärast selle kasutama hakkamist.

2. Mida on vaja teada enne Tandemacti võtmist

Tandemacti ei tohi võtta

- kui te olete selle ravimi toimeainete pioglitasoni, glimepiriidi, teiste sulfonüüluureate või sulfoonamiidide või mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline
- kui teil on südamepuudulikkus või teil on kunagi olnud südamepuudulikkus
- kui teil on maksahaigus
- kui teil on diabeetiline ketoatsidoos (diabeedi komplikatsioon kiire kaalulanguse, iivelduse või oksendamisega)
- kui teil on tõsised probleemid neerudega
- kui teil on või on kunagi olnud põievähk
- kui teie uriinis on verd, mida teie arst ei ole kontrollinud
- kui teil on insuliinsõltuv (I tüüpi) suhkurtõbi
- kui te olete diabeetilises koomas
- kui olete rase
- kui te toidate last rinnaga

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Tandemacti kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga (vt ka lõik 4):

- kui teil on probleeme südamega. Mõnedel patsientidel, kel oli kauakestev II tüüpi suhkurtõbi ja südamehaigus või eelnenud insult ja keda raviti samaaegselt pioglitasooni ja insuliiniga, tekkis südamepuudulikkus. Informeerige oma arsti nii ruttu kui võimalik, kui teil esinevad südamepuudulikkuse nähud nagu ebaharilik õhupuudus või kiire kaalutõus või lokaliseerunud paistetused (turse)
- kui teil esineb vedelikupeetus (vedeliku retentsioon) või südamepuudulikkus, eriti kui olete üle 75-aastane. Kui te võtate põletikuvastaseid ravimeid, mis ka võivad põhjustada vedelikupeetust ja turseid, peate seda samuti oma arstile ütlema
- kui teil on diabeediga seotud eritüüpi silmahaigus, mida nimetatakse maakula turseks (silmapõhja paistetused), pidage nõu oma arstiga, kui märkate oma nägemises muutusi
- kui teil on probleeme maksaga. Enne, kui te hakkate tarvitama Tandemacti võetakse teil vereproov, et kontrollida teie maksa tööd. Seda kontrolli tuleb teha kindlate ajavahemike järel. Informeerige oma arsti nii ruttu kui võimalik, kui teil esinevad nähud, mis võivad viidata maksaprobleemidele (nagu halb enesetunne ilma põhjuseta, oksendamine, kõhuvalu, väsimus, isutus ja /või tume uriin), kuna teie maksa tööd tuleb kontrollida
- kui teil on munasarjatsüst (polütsüstilise munasarja sündroom). Kui te võtate Tandemacti, võib teil esineda ovulatsioon, mis suurendab rasestumise võimalust. Kui see kehtib teie kohta, kasutage sobivat rasestumisvastast vahendit, et vältida soovimatut rasestumist
- kui võtate juba teisi diabeediravimeid
- kui teil on probleeme ensüüm glükoos-6-fosfodehüdrogenaasiga, kuna see võib langetada punaste vereliblede hulka

Teil võib esineda ka vererakkude hulga langus (anemia). Teie arst võib võtta vereanalüüsi, et jälgida teie vererakkude hulka ja maksa tööd.

Hüpoglükeemia

Kui te võtate Tandemacti, võib teie veresuhkru tase langeda alla normaalse taseme (hüpoglükeemia). Kui teil tekivad hüpoglükeemia sümptomid, nagu külm higi, väsimus, peavalu, südametegevuse kiirenemine, nälgakrampid, ärrituvus, närvilisus või iiveldus, peate võtma veidi suhkrut oma veresuhkru taseme uuesti tõstmiseks. Kui te ei ole kindel, kuidas seda seisundit ära tunda, küsige lisateavet oma arstilt või apteekrilt. Teil on soovitatav endaga kaasas kanda veidi suhkrutükke, maiustusi, küpsiseid või magusat puuviljamahla.

Luumurrud

Luumurdude arvu tõusu täheldati pioglitasooni võtvatel patsientidel, eriti naistel. Teie arst arvestab sellega, kui ta ravib teie diabeeti.

Lapsed ja noorukid

Ei ole soovitatav kasutada alla 18 aasta vanustel lastel ja noorukitel.

Muud ravimid ja Tandemact

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Selle teeb vajalikuks asjaolu, et mõned ravimid võivad nõrgendada või tugevdada Tandemacti toimet suhkruisaldusele veres.

Järgnevad ravimid võivad suurendada Tandemacti veresuhkrut alandavat toimet. See võib viia hüpoglükeemia riskini (madal veresuhkru tase):

- gemfibrosiil ja fibraadid (kasutatakse kõrge kolesteroolitaseme alandamiseks)
- insuliin, metformiin või teised suhkurtõve vastased ravimid
- fenüülbutasoon, asopropasoon, oksüfenbutasoon, aspiriiniühma kuuluvad ravimid (valu ja põletiku raviks)
- pikatoimelised sulfoonamiidid, tetratsükliinid, kloramfenikool, flukonasool, mikonasool, kvinoloonid, klaritromütsiin (bakteriaalsete ja seennakkuste raviks)
- anaboolsed steroidid (toetavad lihasmassi kasvu) või meeshormoonide asendusravi
- fluoksetiin, MAO inhibiitorid (depressiooni raviks)

- angiotensiini konverteerivate ensüümi (AKE) inhibiitorid, sümpatolüütikumid, disopüramiid, pentoksüfülliin, kumariini derivaadid nagu varfariin (südame ja vere probleemide raviks)
- allopurinool, probenetsiid, sulfiinpüraasoon (podagra raviks)
- tsüklofosfamiid, ifosfamiid, trofosfamiid (vähi raviks)
- fenfluramiin (kaalu alandamiseks)
- tritokvaliin (allergia raviks)

Järgmised ravimid võivad vähendada Tandemacti veresuhkrut alandavat toimet. See võib viia hüperglükeemia riskini (kõrge veresuhkru tase):

- östrogeenid, progestoogenid (naissugu hormoonid)
- tiasiiddiureetikumid ja salureetikumid, nimetatakse ka „vett väljutavateks“ tablettideks (kõrge vererõhu raviks)
- levotüroksiin (kilpnäärme stimuleerimiseks)
- glükokortikoidid (allergia ja põletiku raviks)
- kloorpromasiin ja teised fenotiasiini derivaadid (tõsiste vaimsete häirete raviks)
- adrenaliin ja sümpatomimeetikumid (et tõsta pulsisagedust, astma, ninakinnisuse, kõha ja külmetuse raviks või kasutatuna erakorralises meditsiinis)
- nikotiinhape (kasutatakse kõrge kolesteroolitaseme raviks)
- pikaaegne lahtistite kasutamine (kõhukinnisuse raviks)
- fenütoiin (krampide raviks)
- barbituraadid (närvilisuse ja unehäirete raviks)
- asetasolamiid (suurenenud silma siserõhu ehk glaukoomi raviks)
- diasoksiid (kõrge vererõhu või madala veresuhkru raviks)
- rifampitsiin (infektsioonide, tuberkuloosi raviks)
- glükagoon (veresuhkru tõsise languse raviks)

Järgmised ravimid võivad tõsta või langetada Tandemacti veresuhkrut alandavat toimet:

- H₂-retseptorite antagonistid (maohaavandi raviks)
- beetablokaatorid, klonidiin, guanetidiin ja reserpiin (kõrge vererõhu või südamepuudulikkuse raviks). Need ravimid võivad ka varjata hüperglükeemia sümptome, seega eriline ettevaatus on vajalik kasutades antud ravimeid.

Tandemact võib kas tugevdada või nõrgendada järgnevate ravimite toimet:

- kumariini derivaadid, nagu varfariin (et aeglustada või peatada vere hüübimist)

Öelge oma arstile või apteekrile, kui te võtate mõnda neist. Teie veresuhkrut kontrollitakse ja on võimalik, et teie Tandemacti annust on vaja muuta.

Tandemact koos alkoholiga

Vältige alkoholi, kui te tarvitate Tandemacti, kuna alkohol võib tõsta või langetada Tandemacti veresuhkrut alandavat toimet ettearvamatul viisil.

Rasedus ja imetamine

Ärge võtke Tandemacti, kui olete rase. Peate ütlema oma arstile, kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda. Teie arst soovib teil antud ravimi kasutamise lõpetada.

Ärge võtke Tandemacti, kui te toidate last rinnaga või kavatsete hakata last rinnaga toitma (vt lõik „Ärge võtke Tandemacti“).

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Glimeprimiidi toimest tingitud madal või kõrge vere suhkrusisaldus võib vähendada tähelepanuvõimet ja reaktsioonikiirust, eriti Tandemact-ravi alustamisel või muutmisel või kui Tandemacti pole võetud regulaarselt. See võib vähendada teie võimet juhtida autot ja töötada masinatega.

Olge ettevaatlik, kui teil tekib ebanormaalne nägemine.

Tandemact sisaldab laktoosmonohüdraati

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne Tandemacti kasutamist konsulteerima arstiga.

Tandemacti sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

3. Kuidas Tandemacti võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on üks tablett ööpäevas võetuna vahetult enne esimest põhisöögikorda või selle ajal. Teie arst ütleb teile võetava annuse või kui seda on vaja muuta teistsuguseks annuseks. Te peate tabletid alla neelama klaasi veega.

Kui teil on tunne, et Tandemacti toime on liiga nõrk, rääkige oma arstiga.

Kui te järgite suhkruhaigetele mõeldud dieeti, siis tuleb seda jätkata ka Tandemacti võtmise ajal.

Kontrollige oma kehakaalu regulaarselt. Kehakaalu tõusust teavitage oma arsti.

Võttes Tandemacti tablette, palub arst teil regulaarsete ajavahemike tagant anda vereanalüüsi.

Kui te võtate Tandemacti rohkem, kui ette nähtud

Informeerige oma arsti või apteekrit kohe, kui olete kogemata võtnud liiga palju tablette või kui laps või keegi teine on võtnud teie ravimit. Teie veresuhkru tase võib langeda allapoole normaalset taset. Nähud võivad olla külm higi, väsimus, peavalu, kiire pulss, näljatunne, ärrituvus, närvilisus, iiveldus, kooma või krambid. Teie veresuhkru taset saab tõsta, manustades suhkrut. On soovitatav, et te kannaksite kaasas suhkrutükke, maiustusi, küpsiseid või magusat puuviljamahla.

Kui te unustate Tandemacti võtta

Võtke Tandemacti ettekirjutuse järgi iga päev. Kui üks annus jääb siiski võtmata, jätke vahelejäanud annus võtmata ja jätkake tavapäraselt järgmise annusega. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Tandemacti võtmise

Tandemacti tuleb kasutada iga päev, et see toimiks korralikult. Kui te katkestate Tandemacti võtmise, võib teie veresuhkru tase tõusta. Rääkige oma arstiga enne, kui lõpetate selle ravi.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Konkreetselt on patsientidel olnud järgmisi tõsiseid kõrvaltoimeid:

Tandemacti kasutanud patsientidel on aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st) esinenud põievähki. Nähud ja sümptomid on veri uriinis, valulikkus urineerimisel või äkiline vajadus urineerida. Kui teil esineb mõni neist, rääkige oma arstiga niipea kui võimalik.

Tandemacti kasutanud patsientidel on aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st) esinenud hüpotülkeemiat (madal veresuhkru tase). Nähud võivad olla külm higi, väsimus, peavalu, südamepekslemine, näljatunne, ärrituvus, närvilisus või iiveldus. On oluline teada, milliseid sümptomeid oodata, kui ilmneb hüpotülkeemia (madal veresuhkru tase). Küsige oma arstilt või

apteekrilt, kui te ei ole kindel, kuidas sümptomeid ära tunda ja mida te peate tegema, kui teil ilmnevad nähud.

Vereliistakute arvu langust (see tõstab veritsuste ja verevalumite tekke riski), vere punaliblede arvu langust (see võib põhjustada naha kahvatust või jõuetust) ja vere valgeliblede arvu langust (suurendab infektsioonide tõenäosust) on esinenud Tandemacti kasutanud patsientidel harva (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st). Kui teil tekib selline kõrvaltoime, rääkige sellest oma arstile nii ruttu kui võimalik. Üldiselt need probleemid paranevad pärast Tandemactiga ravi lõpetamist.

Lokaliseerunud paistetust (turse) on esinenud sagedasti (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st) patsientidel, kes tarvitavad Tandemacti koos insuliiniga. Kui teil tekib selline kõrvaltoime, rääkige sellest oma arstile nii ruttu kui võimalik.

Sageli on teatatud luumurdudest Tandemacti kasutavatel naissoost patsientidel (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st) ja ka Tandemacti võtvatel meessoost patsientidel (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Kui teil esineb selline kõrvaltoime, võtke võimalikult kiiresti oma arstiga ühendust.

Luumurde on esinenud sagedasti (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st) naissoost patsientidel, kes tarvitavad Tandemacti. Kui teil tekib selline kõrvaltoime, rääkige sellest oma arstile nii ruttu kui võimalik.

Tandemacti kasutavatel patsientidel on samuti täheldatud ähmast nägemist paistetuse (või vedeliku) tõttu silma tagapõhjal (maakula turse) (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Kui teil esineb see sümptom esimest korda, siis rääkige sellest võimalikult kiiresti oma arstile. Samuti rääkige võimalikult kiiresti oma arstile, kui see sümptom halveneb.

Tandemacti kasutavatel patsientidel on teatatud allergilistest reaktsioonidest teadmata sagedusega (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Kui teil tekib tõsine allergiline reaktsioon, sealhulgas nõgestõbi ja näo, huulte, keele või kõri turse, mis võib põhjustada hingamis- või neelamisraskusi, lõpetage selle ravimi võtmine ja rääkige sellest kohe oma arstile.

Mõnedel patsientidel on pioglitasoni ja sulfonüüluureate, sealhulgas glimepiriidi võtmisel ilmnunud allnimetatud kõrvaltoimeid.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- kehakaalu tõus
- pearinglus
- gaasid
- hingamisteede infektsioon
- tuimus

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- peavalu
- põskkoopapõletik (sinusiit)
- peapööritus
- nägemishäired
- higistamine
- väsimus
- unehäired (unetus)
- vere suhkrusisalduse vähenemine
- suhkur uriinis
- valk uriinis
- suurenenud isu
- ensüümi laktaat dehüdrogenaasi tõus (LDH)

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- märgatavad muutused verepildis

Väga harv (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st)

- maksahaigus
- allergilised reaktsioonid sealhulgas allergiline šokk
- halb enesetunne (iivetus), oksendamine ja kõhulahtisus
- kõhuvalu
- kõhugaasid
- täiskõhutunne
- valgustundlikkus
- soola (naatriumi) kontsentratsiooni vähenemine veres

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- maksaensüümide tõus
- sügelev nahk
- nahast kõrgem ja sügelev lööve (nõgestõbi)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisas](#))* kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Tandemacti säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tandemact sisaldab

- Toimeained on pioglitason ja glimepiriid.
Iga Tandemact 30 mg/2 mg tablett sisaldab 30 mg pioglitasoni (vesinikkloriidina) ja 2 mg glimepiriidi.
Iga Tandemact 30 mg/4 mg tablett sisaldab 30 mg pioglitasoni (vesinikkloriidina) ja 4 mg glimepiriidi.
- Teised koostisosad on mikrokristalne tselluloos, kroskarmelloosnaatrium, hüdroksüpropüültselluloos, laktoosmonohüdraat (vt lõik 2 „Tandemact sisaldab laktoosmonohüdraati“), magneesiumstearaat ja polüsoorbaat 80.

Kuidas Tandemact välja näeb ja pakendi sisu

- Tandemact 30 mg/2 mg tabletid on valged kuni kahvatuvalged ümmargused kumerad ning nende ühel küljel on tähis „4833 G” ja teisel küljel tähis „30/2”.
- Tandemact 30 mg/4 mg tabletid on valged kuni kahvatuvalged ümmargused kumerad ning nende ühel küljel on tähis „4833 G” ja teisel küljel tähis „30/4”.

Tabletid on saadaval alumiinium/alumiinium blisterpakendites, mis sisaldavad kas 28 tabletti.

Müügiloa hoidja

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Saksamaa

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud 08/2023.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>