

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tandemact 30 mg/2 mg tabletta

Tandemact 30 mg/4 mg tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Tandemact 30 mg/2 mg tabletta

30 mg pioglitazon (hidroklorid formájában) és 2 mg glimepirid tablettánként.

Ismert hatású segédanyag

Kb. 125 mg laktóz-monohidrát tablettánként (lásd 4.4 pont).

Tandemact 30 mg/4 mg tabletta

30 mg pioglitazon (hidroklorid formájában) és 4 mg glimepirid tablettánként.

Ismert hatású segédanyag

Kb. 177 mg laktóz-monohidrát tablettánként (lásd 4.4 pont).

A segédanyagok teljes felsorolását lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Tandemact 30 mg/2 mg tabletta

Fehér vagy törtfehér, kerek, domború tabletta egyik oldalán „4833 G”, másik oldalán „30/2” mélynyomású jelzéssel.

Tandemact 30 mg/4 mg tabletta

Fehér vagy törtfehér, kerek, domború tabletta egyik oldalán „4833 G”, másik oldalán „30/4” mélynyomású jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Tandemact 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, pioglitazon és glimepirid kombinációjával már kezelésben részesült felnőtt betegek második vonalbeli terápiájára javallott metformin intolerancia esetén, vagy ha ellenjavallt a metformin alkalmazása.

A pioglitazonkezelés megkezdését követően 3-6 hónap elteltével felül kell vizsgálni, hogy a beteg kezelésre adott terápiás válasza (pl. HbA_{1c}-érték csökkenése) megfelelő-e. Azoknál a betegeknél, akik nem mutatnak megfelelő választ, a pioglitazonkezelést fel kell függeszteni. A tartós kezelés lehetséges kockázatait szem előtt tartva, a gyógyszert felíró orvosnak rendszeres felülvizsgálatok során ellenőriznie kell a pioglitazon előnyének fennmaradását (lásd 4.4 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Tandemact ajánlott adagja egy tabletta naponta egyszer.

Ha a beteg hypoglykaemiáról számol be, akkor csökkenteni kell a Tandemact adagját, vagy mérlegelni kell a szabad kombinációs kezelést.

A pioglitazon és más, a glimeripidtől eltérő szulfonilurea kombinációjával kezelt betegeket a Tandemact-ra történő átállítás előtt egyidejűleg adott pioglitazonnal és glimepiriddel kell stabilizálni.

Különleges populációk

Időskorúak

Az orvosnak a kezelést a rendelkezésre álló legalacsonyabb adaggal kell kezdeni és az adagot fokozatosan kell emelni, különösen, ha a pioglitazont inzulinnal kombinálva alkalmazzák (lásd 4.4 pont Folyadékretenció és szívelégtelenség).

Vesekárosodás

Súlyosan károsodott veseműködésű betegeknek (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) nem szabad Tandemact-ot adni (lásd 4.3 pont).

Májkárosodás

Károsodott májműködésű betegeknek nem szabad Tandemact-ot adni (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A Tandemact biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Tandemact-ot szájon át, röviddel a napi első főétkezés előtt, illetve azzal együtt kell bevenni. A tablettát egy pohár vízzel kell lenyelni.

4.3 Ellenjavallatok

A Tandemact ellenjavallt a következő esetekben:

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy más szulfonilureákkal vagy szulfonamidokkal szembeni túlérzékenység
- Szívelégtelenség vagy az anamnézisben előforduló szívelégtelenség (NYHA I-IV. fokozat)
- Húgyhólyag carcinoma vagy húgyhólyag carcinoma a kórtörténetben
- Kivizsgálatlan makroszkopikus haematuria
- Májkárosodás
- 1-es típusú diabetes mellitus
- Diabéteszes kóma
- Diabéteszes ketoacidosis
- A veseműködés súlyos zavarai (kreatinin-clearance < 30 ml/perc)
- Terhesség
- Szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A klinikai vizsgálatok során nem szereztek tapasztalatot a Tandemact-tal, vagy a glimepirid és pioglitazon kombinációjával végzett kezelés kiegészítéseképpen adott egyéb orális antidiabetikumok alkalmazásával.

Hypoglykaemia

Rendszertelen időben történő étkezés, illetve étkezések kihagyása esetén a Tandemact-kezelés – szulfonilurea összetevője miatt – hypoglykaemiát idézhet elő. A tünetek majdnem mindig azonnal megszüntethetők szénhidrátok (cukor) azonnali bevitelével. A mesterséges édesítőszer hatástalanok.

Más szulfonilureák alapján ismert, hogy a kezdetben hathatós beavatkozás ellenére kiújulhat a hypoglykaemia. A súlyos vagy elhúzódó – szokványos mennyiségű cukor elfogyasztásával csak átmenetileg uralható – hypoglykaemia esetén azonnali orvosi ellátás, illetve esetenként kórházi kezelés szükséges.

A Tandemact-kezelés ideje alatt rendszeresen ellenőrizni kell a vércukorszint-beállítás hatékonyságát.

Folyadékretenció és szívelégtelenség

A pioglitazon folyadékretenciót okozhat, amely szívelégtelenséget válthat ki, vagy súlyosbíthatja azt. Olyan betegek kezelésekor, akiknél fennáll a pangásos szívelégtelenség legalább egy kockázati tényezője (pl. korábbi szívinfarktus vagy tüneteket okozó koszorúér-betegség vagy időssek) az orvosnak a pioglitazon legalacsonyabb rendelkezésre álló dóziséval kell elkezdenie a kezelést, majd fokozatosan növelnie az adagot. A betegeknél figyelni kell szívelégtelenség jeleire és tüneteire, a testsúly növekedésére vagy oedemára, különösen azoknál, akiknél csökkent a szív rezervkapacitása. A készítmény forgalomba hozatalát követően egyes esetekben szívelégtelenség kialakulását jelezték pioglitazon és inzulin kombinált alkalmazása vagy olyan betegek esetén, akiknél az anamnézisben szívelégtelenség szerepelt. Mivel az inzulin és a pioglitazon alkalmazása egyaránt folyadékretenciót okoz, az egyidejű alkalmazás fokozhatja az oedema kockázatát. A forgalomba hozatalt követően perifériás ödéma és szívelégtelenség eseteit jelentették olyan betegeknél, akik pioglitazont és nem szteroid gyulladáscsökkentőket, köztük szelektív COX-2-gátlókat alkalmaztak egyidejűleg. A kardiális állapot bármely romlása esetén a Tandemact-kezelést fel kell függeszteni.

Egy kardiovaszkuláris végpontú pioglitazonvizsgálatot végeztek olyan 75 év alatti, 2-es típusú diabéteszben szenvedő betegek bevonásával, akiknél már fennállt jelentős nagyérbetegség. A korábban elkezdett antidiabetikus és kardiovaszkuláris kezelés mellé pioglitazont vagy placebót adtak, maximum 3,5 évig. Ez a vizsgálat a szívelégtelenségről szóló jelentések számának emelkedését mutatta; mindazonáltal ez nem vezetett a mortalitás növekedéséhez ebben a vizsgálatban.

Idős kor

A súlyos szívelégtelenség megnövekedett kockázata miatt idős betegeknél az inzulinnal történő kombinációs alkalmazást fokozott körültekintéssel kell megfontolni.

Idős betegek esetében az előnyök és kockázatok mérlegelését az életkorral összefüggő kockázatok (különösen a húgyhólyag carcinoma, a csonttörések és a szívelégtelenség) figyelembe vételével mind a kezelés megkezdése előtt, mind a kezelés során gondosan el kell végezni.

Húgyhólyag carcinoma

Egy kontrollált klinikai vizsgálatokon alapuló metaanalízis szerint gyakrabban jelentettek hólyagrákot a pioglitazonnal kezelt (12 506 beteg közül 19 esetben, 0,15%), mint a kontroll csoportban (10 212 beteg közül 7 esetben, 0,07%) $HR = 2,64$ (95% CI 1,11-6,31; $p = 0,029$). Azon betegek kizárása után, akik a vizsgálati gyógyszert, a hólyagrák diagnózisát megelőzően kevesebb, mint egy évig kapták, a pioglitazon csoportban 7 eset (0,06%), míg a kontroll csoportban 2 eset (0,02%) maradt. Epidemiológiai vizsgálatok eredményei szintén arra engednek következtetni, hogy a pioglitazonnal kezelt diabeteses betegeknél fennáll a hólyagrák kismértékben fokozott kockázata, azonban nem minden vizsgálatban azonosítottak statisztikailag szignifikáns kockázatnövekedést.

A pioglitazon kezelés megkezdése előtt a húgyhólyag carcinoma kockázati tényezőit értékelni kell (a kockázatok az életkor, dohányzás, bizonyos foglalkozási és kemoterápiás ágensek expozíciója, pl. ciklofoszfamid vagy korábbi sugárkezelés a medence területén. A pioglitazon kezelés megkezdése előtt minden makroszkopikus haematuriát ki kell vizsgálni.

A betegeknél azt kell tanácsolni, hogy azonnal forduljanak orvosukhoz tanácsért, ha a kezelés során makroszkopikus haematuria vagy egyéb tünetek, pl. dysuria vagy sürgető vizelési inger jelentkezik.

Májműködés

A pioglitazonnal és glimepiriddel szerzett forgalomba hozatal utáni tapasztalatok között májenzimszint emelkedés és hepatocellularis diszfunkció ritka előfordulásáról számoltak be (lásd 4.8 pont). Azonban nagyon ritkán fatális kimenetelről is beszámoltak. Az ok-okozati összefüggés nem bizonyított. Ezért ajánlott a Tandemact-tal kezelt betegek májenzimeinek időszakos monitorozása. A májenzimeket a Tandemact-kezelés megkezdése előtt minden betegnél ellenőrizni kell. Tandemact-kezelés nem indítható olyan betegek esetében, akiknél magas kiindulási májenzim-szinteket mértek ($ALT > 2,5$ -szerese a normál érték felső határának), vagy májbetegségre utaló bármely egyéb bizonyíték esetén.

A Tandemact-terápia elkezdését követően a májenzim-szintek időszakos ellenőrzése ajánlott a klinikai kép alapján. Ha az ALT-szintek a normál érték felső határának háromszorosa fölé emelkednek a Tandemact terápia során, a májenzim-szinteket a lehető leghamarabb újra meg kell határozni. Ha az ALT a normál érték felső határának háromszorosa felett marad, a kezelést fel kell függeszteni. Ha bármelyik betegnél rendellenes májműködésére utaló tünetek jelennek meg, köztük megmagyarázhatatlan hányinger, hányás, hasi fájdalom, fáradtság, anorexia és/vagy sötét színű vizelet, a májenzimeket ellenőrizni kell. A Tandemact-kezelés folytatásáról való döntést a laboratóriumi eredmények megérkezéséig a klinikai állapot megítélése alapján kell meghozni. Ha sárgaság alakul ki, a gyógyszeres kezelést fel kell függeszteni.

Hízás

A monoterápiában vagy kombinációban adott pioglitazonnal és szulfonilureával végzett klinikai vizsgálatok során dóziszfüggő súlygyarapodást észleltek, ami zsírlerakódás, ill. esetenként folyadékretenció következménye lehet. Némely esetben a súlygyarapodás szívelégtelenség tünete lehet, ezért a testsúly szoros ellenőrzése szükséges. A diabetes mellitus kezelésének része a diétás kontroll. A betegeket figyelmeztetni kell az ellenőrzött kalóriájú diéta szigorú betartására.

Hematológia

A glimepiridkezelés során ritkán észleltek haematológiai elváltozásokat (lásd 4.8 pont). Ennél fogva, a Tandemact-kezelés ideje alatt rendszeres haematológiai monitorozás (mindenekelőtt a fehérvérsejt- és thrombocytaszám ellenőrzése) szükséges.

A pioglitazonkezelés során az átlagos hemoglobinszint és a hematokritérték kismértékű csökkenését (sorrendben 4%-os, illetve 4,1%-os relatív csökkenés) figyelték meg, ami haemodilúcióval magyarázható. Hasonló változásokat tapasztaltak a pioglitazonnal végzett összehasonlító, kontrollált vizsgálatokban a metforminnal (3-4%-os hemoglobinszint és 3,6-4,1%-os hematokritérték relatív csökkenés), valamint – kisebb mértékben – szulfonilureákkal és inzulinnal (1-2%-os hemoglobinszint és 1-3,2%-os hematokritérték relatív csökkenés) is.

A G6P-deficienciában szenvedő betegek szulfonilurea típusú gyógyszerekkel történő kezelése haemolitikus anémiához vezethet. Mivel a glimepirid a szulfonilurea típusú gyógyszerek kémiai osztályába sorolható, ezért a szert elővigyázatossággal kell alkalmazni G6P-deficienciában szenvedő betegek esetén, továbbá nem szulfonilurea típusú, alternatív kezelés lehetőségét is meg kell fontolni.

Szembetegségek és szemészeti tünetek

A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok szerint újonnan kialakuló vagy rosszabbodó diabéteszes maculaoedema lépett fel látásélesség-csökkenéssel tiazolidinedionok, köztük a pioglitazon esetében. A legtöbb beteg egyidejű perifériás oedemát jelzett. Nem világos, hogy van-e közvetlen összefüggés a pioglitazon és a maculaoedema között, a gyógyszert felíró orvosnak azonban gondolnia kell a maculaoedema lehetőségére, ha a beteg látásélesség-zavarokra panaszkodik. Ilyen esetben mérlegelni kell a beteg megfelelő szemészeti kivizsgálását.

Policisztás ovarium szindróma

Az inzulinhatás fokozásának következményeként a polycisztás ovarium szindrómás betegeknek a pioglitazonkezelés az ovuláció újraindulását eredményezheti. E betegeknek fennállhat a teherbeesés kockázata. A betegeknek tudniuk kell a teherbeesés kockázatáról, és ha a beteg teherbe akar esni, vagy ha teherbe esik, a kezelést fel kell függeszteni (lásd 4.6 pont).

Egyebek

Egy randomizált, kontrollos, kettős vak klinikai vizsgálatokból származó csonttöréses mellékhatások összesített elemzésében a nők csonttöréseinek emelkedett incidenciáját észlelték (lásd 4.8 pont).

A számított törési incidencia a pioglitazonnal kezelt nőknél 1,9 törés/100 betegév és a komparatorral kezelt nőknél 1,1 törés/100 betegév volt. Ezért ebben az adatállományban az észlelt törési kockázat emelkedése pioglitazonnal kezelt nőknél 0,8 törés/100 beteg-év.

Néhány epidemiológiai vizsgálat a csonttörés kockázatának hasonló emelkedésére utalt férfiaknál és nőknél.

A pioglitazonnal kezelt betegek hosszú távú gondozásában figyelembe kell venni a törések kockázatát (lásd 4.8 pont).

A pioglitazon citokróm P450 2C8 inhibitorokkal (pl. gemfibrozil) vagy induktorokkal (pl. rifampicin) történő együttes alkalmazása esetén óvatosan kell eljárni. A vércukorszint beállítását szorosan ellenőrizni kell. Megfontolandó a javasolt adagolás alapján a pioglitazon adagjának vagy a diabetes kezelésének módosítása (lásd 4.5 pont).

A tabletta laktóz-monohidrátot tartalmaz, ezért nem alkalmazható ritka örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban zavarban szenvedő betegek esetében.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Tandemact-tal nem végeztek célzott interakciós vizsgálatokat, de a klinikai gyakorlatban a hatóanyagok együttes alkalmazásával kezelt betegeknek nem alakult ki semmilyen váratlan kölcsönhatás. A következő megállapítások az egyes hatóanyagokra (pioglitazon és glimepirid) vonatkoznak.

Pioglitazon

Pioglitazon és gemfibrozil (citokróm P450 2C8 inhibitor) együttes alkalmazása esetén a pioglitazon AUC-értéke háromszorosára nő. A gemfibrozillal együttes alkalmazás esetén szükségessé válhat a pioglitazon adagjának csökkentése. Megfontolandó a vércukorszint-beállítás szoros ellenőrzése (lásd 4.4 pont). Pioglitazon és rifampicin (citokróm P450 2C8 induktor) együttes alkalmazása esetén a pioglitazon AUC-értékének 54%-os csökkenéséről számoltak be. Rifampicinnel együttes alkalmazás esetén szükségessé válhat a pioglitazon adagjának emelése. Megfontolandó a vércukorszint-beállítás szoros ellenőrzése (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerkölsönhatás vizsgálatokban a pioglitazonnak nem volt lényeges hatása a digoxin, warfarin, fenpropionon és a metformin farmakokinetikájára, illetve farmakodinamikájára. A pioglitazon és szulfonilureák egyidejű alkalmazása valószínűleg nem befolyásolja a szulfonilurea farmakokinetikáját. Humán vizsgálatokban nem mutattak ki induktorhatást a legfontosabb, indukálható citokróm P450, 1A, 2C8/9 és 3A4A esetén. *In vitro* vizsgálatokban nem tapasztaltak gátló hatást egyetlen citokróm P450 izoenzim esetében sem. Az ezen enzimek által lebontott hatóanyagokkal, pl. orális

fogamzásgátlók, ciklosporin, kalciumcsatorna-blokkolók, HMGCoA-reduktáz inhibitorok, kölcsönhatások nem várhatók.

Glimepirid

A glimepirid bizonyos gyógyszerekkel történő együttadása esetén előfordulhat a glimepirid hypoglykaemiás hatásának nemkívánatos fokozódása és csökkenése egyaránt előfordulhat. Ez okból a Tandemact-tal egyidejűleg más gyógyszer csak az orvos tudtával (vagy az orvos utasítására) szedhető.

A glimepiriddel és más szulfonilureákkal szerzett tapasztalatok alapján a következő kölcsönhatásokat szükséges megemlíteni.

A vércukorszint-csökkentő hatás fokozása, ennek következtében néhány esetben hypoglykaemia fordulhat elő a következő hatóanyagok valamelyikének együttadása esetén:

fenilbutazon, azapropazon és oxyfenbutazon
inzulin és oralis antidiabetikumok
metformin
szalicilátok és *p*-amino-szalicilsav
anabolikus szteroidok és férfi nemi hormonok
kloramfenikol
klaritromicin
kumarin típusú véralvadásgátlók
dizopiramid
fenfluramin
fibrátok
angiotenzin konvertáló enzim (ACE) gátlók
fluoxetin
allopurinol
szimpatolitikumok
ciklo-, tro- és ifoszfamidok
szulfinpirazon
bizonyos hosszú hatástartamú szulfonamidok
tetraciklinek
MAO-gátlók
kinolon típusú antimikrobás szerek
probenecid
mikonazol
pentoxiflin (nagy dózisban, parenterálisan adva)
tritokvalin
flukonazol.

A következő hatóanyagok alkalmazásakor gyengülhet a vércukorszint-csökkentő hatás, és emiatt megemelkedhet a vércukorszint:

ösztrogének és progesztogének,
szaluretikumok, tiazid diuretikumok,
a pajzsmirigy működését serkentő szerek, glükokortikoidok,
fenotiazinszármazékok, klórpromazin,
adrenalin és szimpatomimetikumok,
nikotinsav (nagy adagban) és származékai,
hashajtók (hosszan tartó alkalmazás esetén),
fenitoin, diazoxid,
glukagon, barbiturátok és rifampicin,
acetozolamid.

A H₂-receptor-antagonisták, a béta-blokkolók, a klonidin és a reserpin potencírozhatják, illetve gyengíthetik a vércukorszint-csökkentő hatást.

Szimpatolitikus hatóanyagok, így a béta-blokkolók, a klonidin, a guanetidin és a reserpin hatására a hypoglykaemia adrenerg ellenregulációjának tünetei gyengülhetnek vagy hiányozhatnak.

Az alkoholfogyasztás kiszámíthatatlan módon fokozhatja vagy gyengítheti a glimepirid vércukorszint-csökkentő hatását.

A glimepirid fokozhatja vagy gyengítheti a kumarinszármazékok hatásait.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A Tandemact alkalmazása nem javallt olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást. Amennyiben a beteg teherbe kíván esni, a Tandemact-kezelést fel kell függeszteni.

Terhesség

A pioglitazonnal kapcsolatos kockázatok

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a pioglitazon tekintetében. A pioglitazonnal végzett állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

A glimepiriddel kapcsolatos kockázatok

A glimepirid terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre megfelelő információ. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak, ami nagy valószínűséggel a glimepirid farmakológiai hatásával (hypoglykaemia) volt kapcsolatos.

A Tandemact ellenjavallt terhesség alatt (lásd 4.3 pont). Terhesség bekövetkezése esetén a Tandemact-kezelést fel kell függeszteni.

Szoptatás

A szulfonilureaszármazékok (pl. a glimepirid) kiválasztódnak az anyatejbe. A pioglitazont kimutatták a szoptató nőstény patkányok tejében. Nem ismert, hogy a pioglitazon kiválasztódik-e a humán anyatejbe.

A Tandemact alkalmazása ellenjavallt szoptatás alatt (lásd 4.3 pont).

Termékenység

Állatokon pioglitazonnal végzett fertilitási vizsgálatokban nem volt a párzásra, a megtermékenyülésre vagy a fertilitási indexre gyakorolt hatás.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Tandemact kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A beteg összpontosító- és reakcióképessége a glimepirid hatására kialakuló hypo- vagy hyperglykaemia, illetve látászavar következtében egyaránt károsodhat. Ez veszélyt jelenthet olyan helyzetekben, amikor ezek a képességek különösen fontosak (pl. gépjárművezetés, gépek kezelése).

Tanácsolni kell a betegeknél, hogy tegyenek óvintézkedéseket a járművezetés közben fellépő hypoglykaemia elkerülésére. Ez különösen fontos azoknál a betegeknél, akik kevéssé vagy egyáltalán nem érzékelik a hypoglykaemia figyelmeztető tüneteit, vagy akiknél gyakran ismétlődnek a

hypoglykaemiás epizódok. Mérlegelni kell, hogy ilyen körülmények között tanácsos-e egyáltalán járművet vezetni vagy gépeket kezelni.

Látászavarokat tapasztaló betegeknek óvatossággal kell lenniük gépjárművezetés vagy gépek kezelése közben.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Klinikai vizsgálatokat végeztek együttesen alkalmazott pioglitazonnal és glimepiriddel (lásd 5.1 pont). A hypoglykaemiás reakció a Tandemact szulfonilurea komponense miatt legtöbbször azonnal jelentkezik. A tünetek szénhidrát- (cukor-) bevitellel csaknem mindig gyorsan megszüntethetők. Ez egy súlyos mellékhatás, ami nem gyakran ($\geq 1/1000 - < 1/100$) fordulhat elő (lásd 4.4 pont). Középsúlyos vagy súlyos thrombocytopenia, leukopenia, erythrocytopenia, granulocytopenia, agranulocytosis, haemolyticus anaemia és pancytopenia ritkán ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) fordulhat elő (lásd 4.4 pont). Egyéb reakciók, mint a csonttörés, a testtömeg-növekedés és az ödéma gyakran ($\geq 1/100 - < 1/10$) fordulhat elő (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Kettős vak vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően észlelt mellékhatások az alábbiakban kerülnek felsorolásra a MedDRA által javasolt nomenklatúrában, szervrendszerek és abszolút gyakoriság szerint osztályozva. A gyakorisági kategóriák definíciója: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő előfordulási gyakoriság és súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Mellékhatás	Mellékhatások gyakorisága		
	Pioglitazon	Glimepirid	Tandemact
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések			
felső légúti fertőzések	gyakori		gyakori
sinusitis	nem gyakori		nem gyakori
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)			
húgyhólyag carcinoma	nem gyakori		nem gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			
vérkép eltérések ¹		ritka	ritka
Immunrendszeri betegségek és tünetek			
allergiás sokk ²		nagyon ritka	nagyon ritka
allergiás vasculitis ²		nagyon ritka	nagyon ritka
túlérzékenység és allergiás reakciók ³	nem ismert		nem ismert
Anyagcsere- és táplálkozási			

Mellékhatás	Mellékhatások gyakorisága		
	Pioglitazon	Glimepirid	Tandemact
betegségek és tünetek			
hypoglykaemia			nem gyakori
étvágnövekedés			nem gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek			
szédülés			gyakori
hypaesthesia	gyakori		gyakori
fejfájás			nem gyakori
álmatlanság	nem gyakori		nem gyakori
Szembetegségek és szemészeti tünetek			
látászavar ⁴	gyakori		nem gyakori
maculaoedema	nem ismert		nem ismert
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei			
vertigo			nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek⁵			
flatulentia			gyakori
hányás		nagyon ritka	nagyon ritka
hasmenés		nagyon ritka	nagyon ritka
hányinger		nagyon ritka	nagyon ritka
hasi fájdalom		nagyon ritka	nagyon ritka
hasi nyomásérzés		nagyon ritka	nagyon ritka
teltségérzet a gyomorban		nagyon ritka	nagyon ritka
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek⁶			
hepatitis		nagyon ritka	nagyon ritka
a májműködés károsodása (cholestatissal és sárgasággal)		nagyon ritka	nagyon ritka
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			
izzadás			nem gyakori
fényérzékenység		nagyon ritka	nagyon ritka
urticaria ²		nem ismert	nem ismert
viszketés ²		nem ismert	nem ismert
kiütés ²		nem ismert	nem ismert

Mellékhatás	Mellékhatások gyakorisága		
	Pioglitazon	Glimepirid	Tandemact
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			
csonttörés ⁷	gyakori		gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			
glycosuria			nem gyakori
proteinuria			nem gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			
oedema ⁸			gyakori
fáradtság			nem gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei			
testtömeg-növekedés ⁹	gyakori	gyakori	gyakori
laktát-dehidrogenáz-szint emelkedése			nem gyakori
szérum nátriumkoncentráció csökkenése		nagyon ritka	nagyon ritka
alanin-aminotranszferáz-szint emelkedése ¹⁰	nem ismert		nem ismert

A kiválasztott mellékhatások leírása

¹ Középsúlyos vagy súlyos thrombocytopenia, leukopenia, erythrocytopenia, granulocytopenia, agranulocytosis, haemolyticus anaemia és pancytopenia fordulhat elő. Ezek a kezelés abbahagyásakor általában reverzibilisek.

² Nagyon ritkán az enyhe túlérzékenységi reakció súlyos, légszomjjal, vérnyomáseséssel és olykor sokkal járó reakcióvá fajulhat. A bőrön jelentkező túlérzékenységi reakció tüneteként viszketés, bőrkkiütés és csalánkiütés jelentkezik. Szulfonilureákkal, szulfonamidokkal és hasonló szerkezetű vegyületekkel keresztallergia állhat fenn.

³ A forgalomba hozatalt követően túlérzékenységi reakciókat jelentettek pioglitazonnal kezelt betegeknél. Ezek között a reakciók között anaphylaxia, angiooedema és urticaria szerepel.

⁴ Látászavart főként a kezelés korai szakaszában jelentettek. Ez a vércukorszint változásaival áll összefüggésben, és a szemlencse turgora és törésmutatója átmeneti változásainak a következménye, amint azt más vércukorszintet csökkentő hatóanyagok esetében is megfigyelték.

⁵ Az emésztőrendszeri panaszok nagyon ritkák, és csak ritkán teszik szükségessé a kezelés abbahagyását.

⁶ A májenzimszintek emelkedése előfordulhat. Nagyon ritkán a májműködés károsodása (pl. cholestasissal és sárgasággal) fordulhat elő, továbbá hepatitis is, ami májelégtelenséggé progreddiálhat.

⁷ Elvégezték a maximum 3,5 éves időtartamú randomizált, komparátor-kontrollos, kettős vak klinikai vizsgálatokból (melyekbe több mint 8100 pioglitazonnal és 7400 komparátorral kezelt beteget vontak be) származó csonttöréses nemkívánatos események összesített elemzését. A pioglitazont szedő nőknél a törések magasabb arányát észlelték (2,6%), mint a komparátor-csoportban (1,7%). A pioglitazonnal, ill. komparátorral kezelt férfiaknál nem észlelték a törések arányának emelkedését (1,3%, ill. 1,5%). A 3,5 éves időtartamú PROactive vizsgálatban a 870, pioglitazonnal kezelt nőbeteg közül 44 (5,1%, 1,0 törés 100 betegévenként), míg a 905, komparátorral kezelt nőbeteg közül 23 (2,5%, 0,5 törés 100 betegévenként) szenvedett törést. A pioglitazonnal kezelt nőknél a törések esetén megfigyelt többletkockázat ebben a vizsgálatban tehát 0,5 törés 100 betegévenkénti alkalmazás esetén. A pioglitazonnal, ill. komparátorral kezelt férfiaknál nem észlelték a törések arányának emelkedését (1,7%, ill. 2,1%). A forgalomba hozatalt követően csonttöréseket jelentettek mind férfi, mind nőbetegeknél (lásd 4.4 pont).

⁸ Oedemát a több mint egy éven át pioglitazonnal kezelt betegek 6-9%-ánál jeleztek kontrollos klinikai vizsgálatokban. Az összehasonlító csoportokban (szulfonilurea, metformin) az oedema aránya 2-5% volt. Általában enyhe vagy közepes fokú oedemáról számoltak be, amelyek rendszerint nem igényelték a kezelés megszakítását.

⁹ Aktív összehasonlító készítménnyel végzett kontrollos vizsgálatokban a pioglitazon monoterápia esetén az átlagos testsúlynövekedés egy év alatt 2-3 kg volt. Ez hasonló ahhoz, amit egy szulfonilurea aktív összehasonlító csoportban tapasztaltak. A kombinációs vizsgálatokban egy szulfonilureához adott pioglitazon egy év alatt átlagosan 2,8 kg testsúlynövekedést eredményezett.

¹⁰ A pioglitazonnal végzett klinikai vizsgálatokban a normálérték felső határának háromszorosát meghaladó mértékű ALT-emelkedés incidenciája azonos volt a placebo mellett észlelttel, de kevesebb annál, amit a metformin, illetve a szulfonilurea komparátor csoportokban figyeltek meg. A pioglitazonkezelés során csökkent a májenzimszintek átlagértéke.

Kontrollos klinikai vizsgálatokban a pioglitazonkezelés során kialakult szívelégtelenségről közölt beszámolókat gyakorisága azonos volt a placebóval, a metforminnal és a szulfonilureával kezelt csoportokban észlelttel, azonban megnőtt, ha inzulinkezeléssel kombinálták. Egy előzetesen fennálló nagyérbetegségben szenvedő betegek bevonásával elvégzett, kardiovaszkuláris végpontú vizsgálatban a súlyos szívelégtelenség incidenciája 1,6%-kal magasabb volt a pioglitazon, mint placebo adása esetén, ha inzulint tartalmazó kezelés kiegészítéseként alkalmazták. Mindazonáltal, ez nem vezetett a halálozás növekedéséhez ebben a vizsgálatban. Ebben a vizsgálatban a pioglitazont és inzulint kapó betegeknek a szívelégtelenség nagyobb arányát figyelték meg a 65 éves, vagy idősebb betegeknek, mint 65 évesnél fiatalabb betegeknek (9,7% szemben a 4,0%-kal). Pioglitazon nélkül inzulinnal kezelt betegeknek a szívelégtelenség aránya 8,2% volt a 65 éves, vagy idősebb betegeknek, szemben a 65 évesnél fiatalabb betegeknek észlelt 4,0%-kal. Szívelégtelenségről beszámoltak a pioglitazon forgalomba hozatala után is, és ez gyakrabban fordult elő, ha a pioglitazont inzulinnal kombinálva adták, vagy olyan betegeknek alkalmazták, akik kórelőzményében szívelégtelenség szerepelt (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Klinikai vizsgálatokban, egyes esetekben a betegek a 45 mg/nap ajánlott legmagasabb dózisonál többet vettek be. A legnagyobb jelentett adag 120 mg/nap volt 4 napon át, majd 180 mg/nap 7 napon át, amelynek kapcsán nem jelentkezett semmilyen tünet sem.

A glimepirid túlادagolása után 12-72 órán keresztül fennálló hypoglykaemia alakulhat ki, amely a kezdeti javulás után kiújulhat. Tünetek a gyógyszer bevétele után akár 24 órán keresztül sem

jelentkeznek. Általában ajánlatos kórházban obszerválni a beteget. Émelygés-hányás, epigastriális fájdalom léphet fel. A hypoglykaemiát neurológiai tünetek (pl. nyugtalanság, remegés, látászavarok, mozgáskoordinációs zavarok, álmoság, kóma és epileptiform görcsök) kísérhetik.

A Tandemact-túladagolás kezelése mindenekelőtt a glimepirid felszívódásának megelőzéséből (hánytatás) áll. Ezt követően vízzel vagy limonádéval aktív szenet (adszorbenst) és nátrium-szulfátot (hashajtót) kell itatni a beteggel. Nagy mennyiségű gyógyszer bevétele után gyomormosás javallt, ez után úgyszintén aktív szenet és nátrium-szulfátot kell adni. Súlyos túladagolás után indokolt a hospitalizáció és az intenzív osztályon történő ellátás. A lehető leghamarabb el kell kezdeni a glükóz adását, szükség esetén intravénás bolusban kell 50 ml 50%-os oldatot adni, majd 10%-os glükóz infúziót bekötni, és gondosan monitorozni a vércukorszintet. A továbbiakban tüneti kezelést kell alkalmazni.

A Tandemact véletlen bevétele következtében kialakult hypoglykaemia kezelésekor különösen a csecsemőknél és kisgyermekeknél kell gondosan ellenőrizni a beadott glükóz adagját a veszélyes hyperglykaemia előidézéseének lehetősége miatt. Gondosan monitorozni kell a vércukorszintet.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Vércukorszint-csökkentő gyógyszerek, vércukorcsökkentő szerek (*per os*) kombinációi; ATC kód: A10BD06.

A Tandemact két, egymást kiegészítő hatásmechanizmusú antihyperglykaemiás hatóanyag kombinációja, a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek vércukorszint beállításának javítására: pioglitazon, mely a tiazolidin-dionok, és glimepirid, mely a szulfonilureák osztályába tartozik. A tiazolidin-dionok elsősorban az inzulinrezisztencia csökkentésével fejtik ki a hatásukat, míg a szulfonilureák mindenekelőtt a hasnyálmirigy béta-sejtjeinek inzulinelválasztását serkentik.

Pioglitazon

A pioglitazon hatásait az inzulinrezisztencia csökkentése révén fejtheti ki. A pioglitazon valószínűleg specifikus magreceptorok (peroxisomális proliferator aktivált gamma) aktiválása útján hat, melynek következtében állatokban a máj, a zsírszövet és a vázizmok sejtjeinek inzulinérzékenysége fokozódik. A pioglitazonkezelés csökkenti a máj glükóztermelését és inzulinrezisztencia esetén fokozza a perifériás glükózhasznosítás mértékét.

A 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek éhomi és posztprandiális vércukorszint beállítása javul. A jobb vércukorszint-beállítás révén csökkennek az éhomi és a posztprandiális plazma inzulinkoncentrációk. Egy, a pioglitazon monoterápiát gliklazid monoterápiával összehasonlító vizsgálatot kiterjesztettek két évre, hogy felmérjék a terápiás hatásvesztésig (azaz $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ megjelenése a kezelés első hat hónapját követően) eltelt időt. A Kaplan-Meier analízis szerint a terápiás hatásvesztésig eltelt idő rövidebb volt a gliklaziddal kezelt betegeknél, a pioglitazon csoporthoz képest. Két év után a vércukorszint-beállítás ($HbA_{1c} < 8,0\%$) a pioglitazonnal kezelt betegek 69%-ánál, a gliklaziddal kezelt 50%-ánál egyensúlyban volt. Egy kétéves vizsgálatban metformin tartalmú kombinációs kezelésben hasonlították össze a pioglitazont gliklaziddal. Egy év után a szénhidrát-anyagcsere állapota, amelyet a HbA_{1c} kiindulási értéktől való átlagos eltéréseivel mértek, hasonló volt mindkét kezelési csoportban. A második év során a HbA_{1c} -érték romlása kisebb mértékű volt a pioglitazonnal kezelt csoportban, mint a gliklaziddal kezeltében.

Egy placebokontrollos vizsgálatban három hónapos optimalizált inzulinkezelés után sem megfelelően beállított vércukorszintű betegeket randomizáltak 12 hónapos pioglitazon- vagy placebokezelésre. A pioglitazonnal kezelt betegek HbA_{1c} -szintje átlagosan 0,45%-kal csökkent a továbbra is inzulin monoterápiában részesülőkhöz képest, továbbá az inzulin adagja is csökkent a pioglitazonnal kezelt csoportban.

A HOMA analízis szerint a pioglitazon javítja a béta-sejtek működését, valamint az inzulinérzékenységet is fokozza. Két éven át tartó klinikai vizsgálatok e hatás fennmaradását mutatták.

Egyéves időtartamú klinikai vizsgálatokban a pioglitazon rendre statisztikailag jelentős mértékben csökkentette az albumin/kreatinin arányt a kiindulási értékhez képest.

A pioglitazon (45 mg monoterápia versus placebo) hatását 2-es típusú diabetesben egy kisméretű, 18-hetes vizsgálatban tanulmányozták. A pioglitazon kezelést jelentős testsúlynövekedés kísérte. A visceralis zsír jelentősen csökkent, míg az extraabdominalis zsírtömeg mennyisége nőtt. A testzsír eloszlás pioglitazon adásakor végbemenő hasonló változásait az inzulinérzékenység javulása kísérte. A klinikai vizsgálatok többségében a placebohoz képest csökkent plazma össztriglicerid- és szabad zsírsav koncentrációkat, valamint a HDL-koleszterin-szintek emelkedését figyelték meg, míg az LDL-koleszterin-szintek csekély, azonban klinikai szempontból nem jelentős mértékben emelkedtek. Maximum két évig tartó klinikai vizsgálatokban a pioglitazon a placebo-, metformin- vagy gliklazidkezeléshez képest csökkentette a teljes plazma triglicerid- és szabad zsírsavszintet, és növelte a HDL-koleszterint. Placebóval összehasonlítva a pioglitazon nem növelte statisztikailag szignifikáns mértékben az LDL-koleszterin-szinteket, míg metformin- és gliklazidkezelés esetében csökkenést tapasztaltak. Egy 20 hetes vizsgálatban – a trigliceridek felszívódásának és májban történő szintézisének csökkentése révén – az éhomi trigliceridek csökkentése mellett a pioglitazon csökkentette a posztprandiális hypertriglyceridaemiát is. Ezek a hatások függetlenek voltak a pioglitazon szénhidrát-anyagcserére gyakorolt hatásaitól, és statisztikailag szignifikáns mértékben eltértek a glibenklamid hatásától.

A kardiovaszkuláris végpontú PROactive vizsgálatban 5238, 2-es típusú diabetes mellitusban és régebb óta fennálló, jelentős nagyérbetegségben szenvedő beteget randomizáltak a folyamatban lévő antidiabetikus és kardiovaszkuláris terápia kiegészítéseként legfeljebb 3,5 éven keresztül pioglitazonnal vagy placebóval végzett kezelésre. A vizsgálati populáció átlagéletkora 62 év, a diabetesz fennállásának időtartama átlagosan 9,5 év volt. A betegek kb. harmadát inzulin és metformin és/vagy szulfonilurea kombinációjával kezelték. A vizsgálatban azok a betegek vehettek részt, akiknél a következők közül legalább egy fennállt: szívinfarktus, stroke, perkután kardiális intervenció vagy koszorúér-bypass graft, akut koszorúér-szindróma, koszorúér-betegség, perifériás érszűkület. A betegek közel felének korábban már volt szívinfarktusa és kb. 20%-uk szenvedett el stroke-ot. Szinte az összes alany (95%) szedett kardiovaszkuláris gyógyszereket (béta-blokkolókat, ACE gátlókat, angiotenzin II antagonistákat, kalcium-antagonistákat, diuretikumokat, acetilszalicilsavat, sztatinoikat, fibrátokat).

Bár a vizsgálat az elsődleges kompozit-végpontját (bármely okból eredő halálozás, nem halálos szívinfarktus, stroke, akut koszorúér-szindróma, alsó végtagi major amputáció, koszorúér-revaszkularizáció és alsó végtagi revaszkularizáció) tekintve kudarcot vallott, az eredmények amelltt szólnak, hogy a pioglitazon alkalmazása esetén nem várhatók hosszú távon szív- és érrendszeri szövödmények. Mindazonáltal, nőtt az ödéma, a súlygyarapodás és a szívelégtelenség gyakorisága. A szívelégtelenség okozta halálozás fokozódását nem észlelték.

Glimepirid

A glimepirid elsősorban a hasnyálmirigy béta-sejtjeinek inzulinelválasztásának serkentésével fejti ki hatását. A többi szulfonlinureához hasonlóan ez a hatása a hasnyálmirigy béta-sejtek élettani glükózingerre adott reakcióképességének fokozásán alapul. Úgy tűnik továbbá, hogy a glimepirid kifejezett – a többi szulfonamid esetében is feltételezett – extrapancreatikus hatásokat is kifejt.

Inzulinelválasztás

A szulfonilureák a béta-sejt-membrán ATP-érzékeny káliumcsatornájának zárásával szabályozzák az inzulinelválasztást. A káliumcsatorna zárása a béta-sejt depolarizációját váltja ki és – a kalciumcsatornák megnyitása révén – fokozott kalciumbeáramlást eredményez a sejtbe. Az utóbbi exocytosisal történő inzulinelválasztáshoz vezet. A glimepirid nagy kicserélődési sebességgel kötődik

a béta-sejtek membránproteinjéhez, amely kapcsolatban áll az ATP-érzékeny káliumcsatornával, de különbözik a szulfonilureák általános kötődési helyétől.

Extrapancrreatikus aktivitás

Extrapancrreatikus hatás például a perifériás szövetek inzulinérzékenységének fokozása és a máj inzulinfelvételének csökkentése.

A glükóz vérből a perifériás izomzatba és zsírszövetbe történő felvétele a sejtmembrán különleges transzportfehérjéinek közvetítésével zajlik. Ez a transzportfolyamat a glükóz hasznosításának ütemét meghatározó lépés („rate-limiting step”). Glimepirid hatására rendkívül gyors ütemben nő az aktív glükóztanszport-molekulák száma az izom és a zsírsejtek sejtmembránjában, ez meggyorsítja a glükóz felvételét. A glimepirid fokozza a glikozil-foszfatidilinozitol-specifikus (az izolált zsír- és izomszövetben megfigyelt lipo- és glikogenezisben feltehetően közreműködő) foszfolipáz C enzim aktivitását. A glimepirid gátolja a máj glükóztermelését: növeli az intracelluláris térben a – glükoneogenezist gátló – fruktóz-2,6-biszfoszfát koncentrációját.

Általános tudnivalók

Az egészséges önkéntesekben meghatározott legkisebb hatásos orális dózis megközelítőleg 0,6 mg. A glimepirid hatása dóziszfüggően és következetesen érvényesül. A glimepiridkezelés során érintetlen marad az inzulinválasztás akut fizikai megterhelés által kiváltott csökkenése.

A glimepiridet közvetlenül étkezés előtt vagy 30 perccel korábban adva nem különbözött számottevően a terápiás hatás. Cukorbeteg kezelésre napi egyszeri dózis adásával 24 órán keresztül megfelelő anyagszint-beállítás érhető el.

Bár egészséges önkéntesekben a glimepirid hidroximetabolitja csekély, azonban szignifikáns mértékben csökkentette a szérumban glükózszintjét, ez a teljes hatásnak csak kis részét okozza.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Tandemact vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől 2-es típusú diabetes mellitusban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Tandemact

Önkénteseken elvégzett vizsgálatok kimutatták, hogy a Tandemact bioekvivalens a külön tablettaként beadott pioglitazonnal és glimepiriddel.

A következő megállapítások a Tandemact egyes hatóanyagainak farmakokinetikai tulajdonságaira vonatkoznak.

Pioglitazon

Felszívódás

Az orális alkalmazást követően a pioglitazon gyorsan felszívódik. A változatlan formájú pioglitazon általában a bevételt követően 2 órával éri el csúcskoncentrációját a plazmában. A plazmaszintek 2-60 mg dózis bevitelét követően arányosan emelkedtek. A steady state állapot 4-7 nappal az alkalmazás kezdetét követően alakul ki. Az ismételt dózisok nem vezetnek a vegyület, illetve a metabolitok akkumulációjához. Étkezés nem befolyásolja a felszívódást. A pioglitazon abszolút biohasznosulása nagyobb mint 80%.

Eloszlás

Az eloszlási térfogat becsült értéke emberben 0,25 l/kg.

A pioglitazon és összes aktív metabolitja nagymértékben kötődik a plazmafehérjéhez (> 99%).

Biotranszformáció

A pioglitazon kiterjedt metabolizmuson megy át a májban, az alifás metilénecsoportok hidroxilezése révén. Ez főképpen a citokróm P450 2C8 izoenzim útján történik, de kisebb mértékben más izoenzim is részt vehetnek a metabolizmusban. A hat azonosított metabolitból három farmakológiailag aktív (M-II, M-III és M-IV). Az aktivitás, a koncentrációk és a fehérjekötődés figyelembevételével a pioglitazon és az M-III metabolit egyforma mértékben járul hozzá a hatáshoz. A fenti szempontok figyelembevételével az M-IV metabolit hozzájárulása a hatékonysághoz mintegy háromszorosa a pioglitazonénak, míg az M-II relatív hatékonysága minimális.

In vitro vizsgálatokban nem mutatták ki, hogy a pioglitazon a citokróm P450 bármely izoenzimét gátolná. Emberben az indukálható fő P450 izoenzimeket (1A, 2C8/9 és 3A4) a pioglitazon nem indukálja.

Az interakciós vizsgálatok kimutatták, hogy a pioglitazonnak nincs lényeges hatása a digoxin, a warfarin a fenpropionon és a metformin farmakokinetikájára, illetve farmakodinamikájára. A pioglitazon együttes alkalmazása gemfibrozillal (citokróm P450 2C8 inhibitor) vagy rifampicinnel (citokróm P450 2C8 induktor) emeli, illetve csökkenti a pioglitazon plazmakoncentrációját (lásd 4.5 pont).

Elimináció

Jelzett pioglitazon embernek történő orális adagolását követően főként a székletből (55%) és kisebb mennyiségben a vizeletből (45%) nyertek vissza jelzett anyagot. Állatokban a változatlan formájú pioglitazont csak kis mennyiségben lehetett kimutatni mind a vizeletben, mind a székletben. A változatlan formájú pioglitazon plazma eliminációs átlagos felezési ideje 5-6 óra, míg az összes aktív metabolitjaié 16-23 óra.

Linearitás/nem-linearitás

Egyszeri adaggal végzett vizsgálatok a terápiás dózistartományban a farmakokinetika linearitását igazolják.

Idős kor

A dinamikus egyensúlyi farmakokinetika hasonló a 65 évesnél fiatalabb és idősebb emberek esetében.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Vesekárosodás esetén a pioglitazon és metabolitjainak plazmakoncentrációi alacsonyabbak, mint normál vesefunkciójú személyek esetében, de a pioglitazon peroralis clearance-e hasonló. Így a szabad (fehérjéhez nem kötött) pioglitazon koncentrációja nem változik.

Májkárosodásban szenvedő betegek

A pioglitazon plazma összkoncentrációja nem változik, de az eloszlási térfogat nő. Ily módon az intrinsic clearance csökken, amelyhez magasabb fehérjéhez nem kötött pioglitazon frakció társul.

Glimepirid

Felszívódás

Oralisan alkalmazott glimepirid biohasznosulása teljes. A táplálékbevitel nem befolyásolja lényegesen a felszívódás mértékét, csupán az ütemét csökkenti kismértékben. A maximális szérumkoncentráció (C_{max}) a gyógyszer peroralis bevétele után kb. 2,5 órával alakul ki (4 mg-os napi adagok ismételt adása esetén átlagosan 0,3 µg/ml szinten).

Eloszlás

A glimepirid eloszlási térfogata rendkívül csekély, kb. 8,8 liter – ez nagyjából azonos az albuminéval. Fehérjekötődése nagymértékű (> 99%), plazma-clearance-e alacsony (kb. 48 ml/perc).

Állatokban a glimepirid kiválasztódik az anyatejbe. A glimepirid átjut a placentába. A vér-agy gáton kevésbé hatol át.

Biotranszformáció és elimináció

Az ismételt adagolás során kialakuló szérumszint szempontjából fontos, domináns felezési ideje átlagosan kb. 5-8 óra szérumban. Nagy dózisok adása után valamivel hosszabb volt a felezési idő.

Izotóppal jelölt glimepirid egyszeri dózisának beadása után a radioaktivitás 58%-át a vizeletből, 35%-át a székletből nyerték vissza. A vizeletben nem mutattak ki natív glimepiridet. Mind a vizeletben, mind a székletben két – minden bizonnyal a (javarészt CYP2C9-függő) májmetabolizmus során keletkező – metabolitot azonosítottak: egy hidroxí- és egy karboxi-származékot. A glimepiridet szájon át adva 3-6, illetve 5-6 óra volt ezen metabolitok terminális felezési ideje.

A glimepirid egyszeri, illetve naponta ismételt adagolását összehasonlítva nem mutatkozott lényeges különbség a farmakokinetikai jellemzőkben, illetve azok intraindividuális ingadozása is rendkívül csekély mértékű volt. Jelentős akkumuláció nem következett be.

A glimepirid farmakokinetikája férfiakban és nőkben, továbbá fiatal, illetve idős (> 65 éves) betegekben hasonló volt. Alacsony kreatinin-clearance esetén tendenciaszerűen nőtt a glimepirid-clearance és csökkent a szérumkoncentráció átlagértéke – ennek legvalószínűbb oka a kisebb mértékű fehérjekötődés miatt gyorsabb ütemű elimináció. A két metabolit renális eliminációja is csökkent. Összességében véve azonban ebben a betegcsoportban nem kell az akkumuláció további kockázatával számolni.

A glimepirid farmakokinetikai jellemzői, diabetesben nem szenvedő 5 betegnél epeúti műtétet követően hasonlóak voltak az egészséges önkénteseken észleltekhöz.

Linearitás/nem-linearitás

Lineáris összefüggés van a dózis és mind a C_{max} , mind pedig az AUC (idő/plazmakoncentráció görbe alatti terület) között.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A Tandemact-ban található hatóanyagok kombinációjával nem végeztek állatkísérleteket. A következő adatok külön-külön pioglitazonnal, illetve glimepiriddel végzett klinikai vizsgálatok eredményeiből származnak.

Pioglitazon

Toxikológiai vizsgálatokban a haemodilúcióval, anaemiával és reverzibilis excentrikus kardiális hypertrophiával járó plazmatérfogó expanzió következetesen kimutatható volt egereknek, patkányoknak, kutyáknak és majmoknak adott ismételt dózisokat követően. Ezen felül fokozott mértékű zsírlerakódást és infiltrációt figyeltek meg. Ezeket a jelenségeket a klinikai expozíciónál legfeljebb 4-szer nagyobb plazmakoncentráció mellett több fajon is megfigyelték. A pioglitazonnal végzett állatkísérletekben megfigyelhető volt a magzat növekedésének elmaradása. Ez a pioglitazon anyai hyperinsulinaemiát és a vemhesség alatti fokozott inzulinrezisztenciát megszüntető hatására volt visszavezethető, ily módon csökkentve a magzati növekedés számára elérhető metabolikus szubsztrátok mennyiségét.

A pioglitazon esetében átfogó *in vivo* és *in vitro* genotoxicitási vizsgálatssorozattal sem mutattak ki genotoxikus potenciált. Pioglitazonnal 2 évig kezelt patkányok esetében a húgyhólyag epithelium hyperplasia (hímek és nőstények), illetve daganatok (hímek) előfordulásának fokozódását mutatták ki.

Feltehetően a húgykő képződése és jelenléte, valamint az azt követő irritáció és hyperplasia volt a mechanisztikus alapja a hím patkányoknál megfigyelt tumorképződési válasznak. Egy hím patkányokon végzett, 24 hónapos mechanisztikus vizsgálat kimutatta, hogy a pioglitazon alkalmazása a húgyhólyag hyperplasiás elváltozásainak gyakoribb előfordulásához vezetett. A savasság étrendi

növelése jelentősen csökkentette a tumorok előfordulási gyakoriságát, de nem szüntette meg azokat. Mikrokristályok jelenléte súlyosbította a hyperplasiás választ, de nem tekinthető a hyperplasiás elváltozások elsődleges okának. A hím patkányokon megfigyelt tumorképződés jelentősége embernél sem kizárt.

Egérben egyik nem esetében sem figyeltek meg tumorképződést. Sem kutyákban, sem majmokban nem tapasztaltak húgyhólyag hyperplasiát 12 hónapos pioglitazonkezelést követően.

A familiaris adenomatosus polyposis (FAP) egyik állatkísérletes modelljében két másik tiazolidindion fokozta a vastagbélben a tumor sokszorozódását. E megfigyelés jelentősége nem ismeretes.

Glimepirid

A megfigyelt preklinikai hatások csak a maximális humán expozíciót jóval meghaladó expozíciónál léptek fel, amelyeknek a klinikai alkalmazás szempontjából csekély a jelentőségük, vagy a vegyület farmakodinámiás hatására (a hypoglykaemiára) voltak visszavezethetők. Ez a megállapítás a hagyományos farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási és reprodukciós toxicitási vizsgálatokra alapul. Ez utóbbi vizsgálatok során (amelyek kiterjedtek az embriotoxicitásra, teratogenitásra és fejlődési toxicitásra) a megfigyelt mellékhatásokat a hatóanyag által az anyaállatokban és utódaikban előidézett hypoglykaemia következményeinek minősítették.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mikrokristályos cellulóz
Kroszkarmellóz-nátrium
Hidroxipropil-cellulóz
Laktóz-monohidrát
Magnézium-sztearát
Poliszorbát 80

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alumínium/alumínium buboréksomagolás, 28 tablettát tartalmazó kiszerelések.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. január 08.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. szeptember 09.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

08/2023

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
County Wicklow
Írország

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KARTONDOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Tandemact 30 mg/2 mg tabletta

pioglitazon/glimepirid

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

30 mg pioglitazon (hidroklorid formájában) és 2 mg glimepirid tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz. További tájékoztatásért lásd a Betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/366/018 28 tabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Tandemact 30 mg/2 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KARTONDOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Tandemact 30 mg/4 mg tableta

pioglitazon/glimepirid

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

30 mg pioglitazon (hidroklorid formájában) és 4 mg glimepirid tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz. További tájékoztatásért lásd a Betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 tableta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/366/006 28 tabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Tandemact 30 mg/4 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSIKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tandemact 30 mg/2 mg tabletta

pioglitazon/glimepirid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

NAPTÁRAS CSOMAGOLÁSHOZ:

H.
K.
Sze.
Csüt.
P.
Szo.
Vas.

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tandemact 30 mg/4 mg tableta

pioglitazon/glimepirid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

NAPTÁRAS CSOMAGOLÁSHOZ:

H.
K.
Sze.
Csüt.
P.
Szo.
Vas.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Tandemact 30 mg/2 mg tabletta

Tandemact 30 mg/4 mg tabletta

pioglitazon/glimepirid

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Tandemact és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Tandemact szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Tandemact-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Tandemact-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Tandemact és milyen betegségek esetén alkalmazható

A Tandemact pioglitazon és glimepiridet tartalmaz, melyek vércukorszint beállítására alkalmazott vércukorszint-csökkentő gyógyszerek (antidiabetikum).

A 2-es típusú (nem inzulinfüggő) cukorbetegség (diabétesz mellitusz) kezelésére használatos felnőtteknél, amikor a metformin nem megfelelő. A 2-es típusú cukorbetegség általában felnőtt korban alakul ki, amikor a szervezet nem képes elég inzulint (egy hormon, ami a vércukorszintet szabályozza) termelni vagy nem képes elég hatékonyan felhasználni a termelt inzulint.

A Tandemact 2-es típusú cukorbetegségben azáltal járul hozzá a vércukorszint beállításához, hogy egyrészt növeli a rendelkezésre álló inzulin mennyiségét, másrészt elősegíti, hogy azt a szervezet jobban hasznosítsa. 3-6 hónappal az után, hogy elkezdte szedni a Tandemact-ot, kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy hat-e.

2. Tudnivalók a Tandemact szedése előtt

Ne szedje a Tandemact-ot

- ha allergiás a pioglitazonra, glimepiridre, más szulfonilureákra vagy szulfonamidokra, illetve a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha szívelégtelenségben szenved vagy korábban volt már szívelégtelensége
- ha májbeteg
- ha volt már diabéteszes ketoacidózisa (a cukorbetegség egyik szövődménye, ami gyors fogyást és hányingert vagy hányást okoz)
- ha súlyos veseműködési zavarokkal küszködik
- ha húgyhólyagdaganata van vagy valaha volt
- ha vér van a vizeletében, amit kezelőorvosa még nem vizsgált ki
- ha inzulinfüggő (1-es típusú) cukorbetegségben szenved
- ha diabéteszes kómában van

- ha terhes
- ha szoptat

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Tandemact szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével (lásd még 4. pont)

- ha szívpanaszai vannak. Néhány esetben, ha régóta fennállt a 2-es típusú cukorbetegség és szívbetegség, vagy korábbi szélütés esetén, pioglitazonnal és inzulinnal együtt folytatott kezelés mellett szívelégtelenség alakult ki. Mielőbb értesítse kezelőorvosát, ha a szívelégtelenség tüneteit észleli, mint pl. a szokatlan nehézlégzés vagy gyors súlygyarapodás vagy helyi vizenyő (ödéma).
- ha a szervezete visszatartja a vizet (folyadékretenció) vagy szívelégtelensége van, különösen, ha 75 évesnél idősebb. El kell mondania kezelőorvosának, ha gyulladásgátló gyógyszereket szed, melyek szintén okozhatnak folyadék-visszatartást és vizenyőt.
- ha egy speciális, cukorbetegség okozta szembetegsége, ún. makula ödémája (a szemfenék vizenyője) van, beszéljen kezelőorvosával, ha látásával kapcsolatban bármilyen változást tapasztal.
- ha májproblémái vannak. Mielőtt elkezdi szedni a Tandemact-ot, vérmintát fognak venni Öntől, hogy ellenőrizzék a májműködését. A vizsgálatot időközönként meg kell ismételni. Mielőbb értesítse kezelőorvosát, ha májproblémákra utaló tünetek alakulnak ki Önnél (mint tisztázatlan hányinger, hányás, hasi fájdalom, fáradtság, étvágycsökkenés és/vagy sötét színű vizelet) mivel ezekben az esetekben a májműködését ellenőrizni kell.
- ha ciszták vannak a petefészkében (polycisztás ovárium szindróma). Ez esetben fokozódhat a teherbeesés valószínűsége, mivel ha Tandemact-ot szed, újból peteérés következhet be. Ha ez vonatkozik Önre, használjon megfelelő fogamzásgátló módszert a nem kívánt terhesség elkerülésére.
- ha Ön már szed más, úgyszintén a cukorbetegség kezelésére rendelt gyógyszereket.
- ha problémái vannak a glükóz-6-foszfodehidrogenáz nevű enzimmel, mivel csökkenhet a vörösvértestek száma.

A vörösvértestek számának csökkenését is tapasztalhatja (vérszegénység). Kezelőorvosa vérvizsgálatokat végezhet a vérsejtek számának és a májműködés ellenőrzésére.

Hipoglikémia

Amikor Ön Tandemact-ot szed vércukorszintje a normális szint alá süllyedhet (hipoglikémia). Ha az alacsony vércukorszint tüneteit észleli, mint a hideg verejték, fáradtság, fejfájás, szapora szívverés, kínzó éhség, ingerlékenység, idegesség vagy hányinger, egy kis cukrot kell ennie, hogy vércukorszintje újra megemelkedjen. Ha nem biztos benne, hogy ezt miként ismerheti fel, kérjen felvilágosítást kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől. Ajánlott, hogy hordjon magánál egy kis kockacukrot, édességet, kekszet vagy cukrozott gyümölcslevet.

Csonttörés

Pioglitazont szedő betegeknél, főként nőknél nagyobb számú csonttörést észleltek. Kezelőorvosa figyelembe veszi majd ezt a cukorbetegség kezelésekor.

Gyermekek és serdülők

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél 18 éves kor alatt nem ajánlott.

Egyéb gyógyszerek és a Tandemact

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez azért szükséges, mert egyes gyógyszerek gyengíthetik vagy erősíthetik a Tandemact vércukorszintre kifejtett hatását.

Az alábbi gyógyszerek fokozhatják a Tandemact vércukorszint-csökkentő hatását. Ez hipoglikémia (alacsony vércukorszint) kockázatával járhat:

- gemfibrozil és fibrátok (koleszterinszint-csökkentők)
- inzulin, metformin és a diabétesz mellitusz kezelésére használt egyéb gyógyszerek
- fenilbutazon, azapropazon, oxifenbutazon, aszpirin-szerű gyógyszerek (fájdalom és gyulladás kezelésére használatosak)
- hosszú hatású szulfonamidok, tetraciklinek, kloramfenikol, mikonazol, kinolonok, klaritromicin (bakteriális és gombás fertőzések kezelésére)
- anabolikus szteroidok (az izomzat növelésére) vagy férfi nemihormon-pótló kezelés
- fluoxetin, MAO-gátlók (a depresszió kezelésére)
- angiotenzin konvertáló enzim (ACE) gátlók, szimpatolitikumok, dizopiramid, pentoxifillin, kumarinszármazékok, mint például a warfarin (szívproblémák és a vérrel kapcsolatos problémák kezelésére)
- allopurinol, probenid, szulfinpirazon (a köszvény kezelésére)
- ciklofoszfamid, ifoszfamid, trofoszfamid (rákbetegség kezelésére)
- fenfluramin (a testsúly csökkentésére)
- tritokvalin (allergiák kezelésére)

Az alábbi gyógyszerek gyengíthetik a Tandemact vércukorszint-csökkentő hatását. Ez hiperglikémia (magas vércukorszint) kockázatával járhat:

- ösztrogének, progesztogének (női nemi hormonok)
- vízajtó tablettáknak is nevezett tiazid diuretikumok és szaluretikumok (a magas vérnyomás kezelésére)
- levotiroxin (a pajzsmirigy-működés serkentésére)
- glükokortikoidok (allergia és gyulladások kezelésére)
- klórpromazin és egyéb fenotiazinszármazékok (súlyos mentális zavarok kezelésére)
- adrenalin és szimpatikomimetikumok (a szívverés gyorsítására, az asztma, az orrdugulás, a köhögés és a megfázás kezelésére, valamint életveszélyes állapotokban is alkalmazzák)
- nikotinsav (a magas koleszterinszint kezelésére)
- hashajtók hosszú távú használata (a székrekedés kezelésére)
- fenitoin (görcsrohamok kezelésére)
- barbiturátok (idegesség és alvási problémák kezelésére)
- acetazolamid (a magas szembenyomás (zöld hályog, glaukóma) kezelésére)
- diazoxid (a magas vérnyomás és az alacsony vércukorszint kezelésére)
- rifampicin (fertőzések és a tuberkulózis kezelésére)
- glukagon (a kritikusan alacsony vércukorszint kezelésére)

Az alábbi gyógyszerek fokozhatják vagy gyengíthetik a Tandemact vércukorszint-csökkentő hatását:

- H₂-antagonisták (a gyomorfekély kezelésére)
- béta-blokkolók, klonidin, guanetidin és reszerpin (a magas vérnyomás vagy a szívelégtelenség kezelésére). Ezek el is fedhetik a hipoglikémia tüneteit, ezért ha ezeket a gyógyszereket szedi, fokozott óvatosságra van szükség.

A Tandemact fokozhatja vagy gyengítheti az alábbi gyógyszerek hatását:

- kumarinszármazékok, mint például a warfarin (a véralvadás lassítására vagy megakadályozására)

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha ezek közül valamelyiket szedi. Ellenőrizni fogják a vércukorszintjét és lehetséges, hogy a Tandemact adagját módosítani kell.

A Tandemact és az alkohol

Kerülje az alkoholfogyasztást a Tandemact szedése során, mivel az alkoholfogyasztás kiszámíthatatlan módon fokozhatja vagy gyengítheti a Tandemact vércukorszint-csökkentő hatását.

Terhesség és szoptatás

Ne szedjen Tandemact-ot, ha Ön terhes. Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen

kezelőorvosával. Kezelőorvosa azt tanácsolja majd, hogy hagyja abba a gyógyszer szedését. Ne szedjen Tandemact-ot, ha szoptat, vagy ha csecsemője szoptatását tervezi (lásd a „**Ne szedje a Tandemact-ot**” pontot).

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A glimepirid alkalmazása következtében alacsony vagy magas vércukorszint miatt tompulhat az éberség és megnyúlhat a reakcióidő, különösen a kezelés kezdetekor vagy módosítása után, illetve akkor, ha nem szedi rendszeresen a Tandemact-ot. Ez befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

Legyen óvatos, ha látászavart tapasztal.

A Tandemact laktóz-monohidrátot tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni a Tandemact-ot.

A Tandemact nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Tandemact-ot

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja egy tablettá naponta, röviddel a napi első főétkezés előtt, illetve annak ideje alatt bevéve. Kezelőorvosa elmondja Önnek, milyen adagot vegyen be vagy, hogy szükséges-e módosítani egy másik adagra. A tablettát egy pohár vízzel kell lenyelni.

Ha úgy érzi, hogy a Tandemact hatása túl gyenge, beszélje ezt meg kezelőorvosával.

Ha Ön cukorbeteg számára javasolt diétát követ, ezt folytatnia kell a Tandemact szedésének időtartama alatt.

Testsúlyát rendszeres időközönként ellenőriznie kell. Ha testsúlya nőtt, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

A Tandemact szedése során kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatot ír elő.

Ha az előírtnál több Tandemact-ot vett be

Ha véletlenül túl sok tablettát vett be, vagy ha egy másik személy, illetve gyermek vette be az Ön tablettáit, azonnal forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészhez. Vércukorszintje a normális alá csökkenhet. A tünetek lehetnek hideg verejték, fáradtság, fejfájás, szapora szívverés, kínzó éhség, ingerlékenység, idegesség vagy hányinger. Vércukorszintje cukor fogyasztásával emelhető. Javasolt, hogy mindig tartson magánál kockacukrot, édességet, kekszet vagy cukros gyümölcslevet.

Ha elfelejtette bevenni a Tandemact-ot

A Tandemact-ot az előírás szerint naponta vegye be. Azonban, ha elfelejtette bevenni a soron következő adagját, hagyja ki a be nem vett adagot, és a szokásos módon folytatva vegye majd be a következő adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Tandemact szedését

A Tandemact-ot a megfelelő hatás érdekében minden nap használnia kell. Ha abbahagyja a Tandemact szedését, vércukorszintje megemelkedhet. Beszéljen kezelőorvosával mielőtt abbahagyja ezt a kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A betegeknél különösképpen az alábbi súlyos mellékhatások jelentkeztek:

A Tandemact-ot szedő betegek körében nem gyakran (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet) húgyhólyagdaganat fordult elő. Jelei és tünetei a vér megjelenése a vizeletben, a vizelés közben jelentkező fájdalom és a hirtelen vizelési inger. Amennyiben ezek közül bármelyiket észleli, mielőbb tájékoztassa kezelőorvosát.

A Tandemact-ot szedő betegek körében nem gyakran (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet) hipoglikémia (alacsony vércukorszint) előfordulásáról számoltak be. A tünetek lehetnek hideg verejték, fáradtság, fejfájás, szapora szívverés, kínzó éhség, ingerlékenység, idegesség vagy hányinger. Fontos tudnia, hogy milyen tünetekre számíthat, amikor alacsony a vércukorszintje (hipoglikémia). Ha nem biztos benne, hogy ezt miként ismerheti fel, és mit kell tennie, kérjen felvilágosítást kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől.

A Tandemact-ot szedő betegek körében ritkán (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet) a vérlemezkeszám csökkenéséről (a vérzés és véraláfutás kockázatát növeli), a vörösvértestszám csökkenéséről (sápadttá válik a bőr, gyengeséget és légszomjat okoz) és a fehérvérsejtszám csökkenéséről (növeli a fertőzések valószínűségét) számoltak be. Ha ezeket a mellékhatásokat tapasztalja, mielőbb tájékoztassa kezelőorvosát. Ezek a tünetek általában javulnak miután, abbahagyja a Tandemact szedését.

A Tandemact-ot inzulinnal kombinálva szedő betegek körében gyakran (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet) helyi vizenyő (ödéma) fordult elő. Ha ezt a mellékhatást tapasztalja, mielőbb tájékoztassa kezelőorvosát.

A Tandemact szedő nőbetegek esetében gyakran (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet) számoltak be a csontok töréséről, és Tandemact szedő férfi betegeknél is jelentették ezt (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Amennyiben ezt a mellékhatást észleli, mielőbb tájékoztassa kezelőorvosát.

A szemfenéken jelentkező vizenyő (vagy folyadékgyülem) (makula ödéma) következtében jelentkező homályos látásról is beszámoltak a Tandemact-ot szedő betegeknél (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg). Amennyiben ez a mellékhatás első ízben jelentkezik, mielőbb tájékoztassa kezelőorvosát. Amennyiben már homályosan lát, és a tünetek súlyosbodnak, mielőbb tájékoztassa kezelőorvosát.

Ismeretlen gyakoriságú allergiás reakciókat jelentettek Tandemact-ot szedő betegeknél (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg). Ha Önnél súlyos allergiás reakciók, köztük csalánkiütés és az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok duzzanata jelentkeznek, melyek légzési vagy nyelési nehézséget okozhatnak, hagyja abba a gyógyszer szedését, és azonnal forduljon kezelőorvosához.

Néhány beteg esetében pioglitazon és szulfonilureák (pl. glimepirid) szedése közben a következő mellékhatások léptek fel:

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- testsúlynövekedés

- szédülés
- szélgörcs
- légúti fertőzés
- zsibbadás

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érint)

- fejfájás
- melléküreg-gyulladás (szinuszitisz)
- forgó jellegű szédülés
- látászavar
- verejtékezés
- fáradtság
- álmatlanság (inszomnia)
- alacsony vércukorszint
- cukorvizelés
- fehérjevizelés
- étvágyfokozódás
- a laktát-dehidrogenáz nevű enzim (LDH) szintjének megemelkedése

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érint)

- kimutatható vérképváltozások

Nagyon ritka (10 000 betegből legfeljebb 1-et érint)

- májbetegség
- allergiás reakciók, köztük allergiás sokk
- hányinger, hányás és hasmenés
- hasi fájdalom
- hasi nyomásérzés
- teltségérzés a gyomorban
- fényérzékenység
- a só (nátrium) koncentráció csökkenése a vérben

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- májenzimszintek emelkedése
- bőrviszketés
- kiemelkedő viszkető kiütések (csalánkiütés)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Tandemact-ot tárolni

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő „EXP” után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy a már nem használt gyógyszereit miként dobja el. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Tandemact?

- A készítmény hatóanyagai: pioglitazon és glimepirid.
- A Tandemact 30 mg/2 mg tabletta 30 mg pioglitazont (hidroklorid formájában) és 2 mg glimepiridet tartalmaz.
- A Tandemact 30 mg/4 mg tabletta 30 mg pioglitazont (hidroklorid formájában) és 4 mg glimepiridet tartalmaz.
- Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, hidroxipropilcellulóz, laktóz-monohidrát (lásd 2. pont „A Tandemact laktóz-monohidrátot tartalmaz”), magnézium-sztearát és poliszorbát 80.

Milyen a Tandemact külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

- Tandemact 30 mg/2 mg fehér vagy törtfehér, kerek, domború tabletta egyik oldalán „4833 G”, másik oldalán „30/2” mélynyomású jelzéssel.
- Tandemact 30 mg/4 mg fehér vagy törtfehér, kerek, domború tabletta egyik oldalán „4833 G”, másik oldalán „30/4” mélynyomású jelzéssel.

28 tabletta alumínium/alumínium buborékcsomagolásban.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Németország

Gyártó

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

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

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

Németország

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma 08/2023.

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján

(<http://www.ema.europa.eu>) található.