

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tandemact 30 mg/2 mg tabletės

Tandemact 30 mg/4 mg tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Tandemact 30 mg/2 mg tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 30 mg pioglitazono (hidrochlorido pavidalu) ir 2 mg glimepirido.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra apie 125 mg laktozės monohidrato (žr. 4.4 skyrių).

Tandemact 30 mg/4 mg tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 30 mg pioglitazono (hidrochlorido pavidalu) ir 4 mg glimepirido.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra apie 177 mg laktozės monohidrato (žr. 4.4 skyrių).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė

Tandemact 30 mg/2 mg tabletės

Balta arba baltava, apvali, išgaubta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „4833 G“, kitoje – „30/2“.

Tandemact 30 mg/4 mg tabletės

Balta arba baltava, apvali, išgaubta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „4833 G“, kitoje – „30/4“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Tandemact yra antro pasirinkimo vaistas, skiriamas sergančių 2 tipo cukriniu diabetu suaugusių pacientų gydymui, kurie netoleruoja metformino arba kuriems metformino vartoti draudžiama, ir kurie jau buvo gydomi pioglitazono ir glimepirido deriniu.

Praėjus 3–6 mėn. nuo gydymo pioglitazonu pradžios, reikia įvertinti gydymo efektyvumą (pvz., nustatyti, kiek sumažėjo HbA_{1c} rodiklis). Pacientams, kurių atsakas į gydymą yra nepakankamas, pioglitazono vartojimą reikia nutraukti. Atsižvelgiant į galimą ilgalaikio gydymo pioglitazonu riziką, vaistinio preparato išrašantis gydytojas tolesniais įprastiniais tyrimais turi patvirtinti palankaus pioglitazono poveikio išlikimą (žr. 4.4 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama kartą per parą vartojama Tandemact dozė yra viena tabletė.

Pacientams pranešus apie hipoglikemiją, reikia sumažinti Tandemact dozę arba pradėti gydymą laisvu vaistinių preparatų deriniu.

Jeigu pacientas vartoja pioglitazoną kartu su kitu sulfonilkarbamidu (ne glimepiridu), prieš pradėdant vartoti Tandemact, būsenai stabilizuoti turi būti skiriama pioglitazono su glimepiridu.

Specifinės pacientų grupės

Senyvi pacientai

Gydytojas gydymą turi pradėti mažiausia įmanoma doze, kurią reikia didinti palaipsniui, ypač jei pioglitazonas derinamas su insulinu (žr. 4.4 skyriaus poskyrį „Skysčių susilaikymas ir širdies nepakankamumas“).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, turintiems sunkių inkstų funkcijos sutrikimų (kreatinino klirensas < 30 ml/min., žr. 4.3 skyrių), Tandemact vartoti negalima.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Tandemact negalima skirti pacientams, turintiems kepenų veiklos sutrikimų (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Vaikų populiacija

Tandemact saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Tabletės vartojamos per burną prieš pat pirmąjį pagrindinį valgymą ar jo metu. Tabletę reikia praryti visą, užgeriant stikline vandens.

4.3 Kontraindikacijos

Tandemact neskiriamas pacientams, kuriems:

- padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai, kitiems sulfonilkarbamidams ar sulfonamidams;
- širdies nepakankamumas ar buvęs širdies nepakankamumas (NYHA laipsnis nuo I iki IV);
- yra arba anksčiau buvo šlapimo pūslės vėžys;
- neištirta makroskopinė hematurija;
- kepenų funkcijos sutrikimas;
- I tipo cukrinis diabetas;
- diabetinė koma;
- diabetinė ketoacidozė;
- sunkūs inkstų veiklos sutrikimai (kreatinino klirensas < 30 ml/min.);
- nėštumas;
- žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nėra atlikta klinikinių tyrimų, kur kartu su Tandemact arba kartu vartojamais glimepiridu ir pioglitazonu būtų skiriama kitų cukraus kiekį mažinančių geriamųjų vaistinių preparatų.

Hipoglikemija

Jeigu valgoma nereguliariai ar kai kurie valgymai praleidžiami, gydymas Tandemact dėl sulfonilkarbamido komponento gali sukelti hipoglikemiją. Simptomus beveik visada galima greitai sureguliuoti nedelsiant pavartojus angliavandenių (cukraus). Dirbtiniai saldikliai neveiksmingi.

Pagal kitų sulfonilkarbamidų vartojimo patirtį žinoma, kad nepaisant pirminių sėkmingų priemonių nuo hipoglikemijos, pastaroji gali pasikartoti. Sunkią arba užsitęsusią hipoglikemiją, tik laikinai sureguliuojamą įprastiniais cukraus kiekiais, reikia nedelsiant gydyti medicinos įstaigoje, kartais reikia pacientą hospitalizuoti.

Gydymo Tandemact metu reikia reguliariai stebėti glikemiją.

Skysčių susilaikymas ir širdies nepakankamumas

Vartojant pioglitazoną, organizme gali susilaikyti skysčiai, dėl to gali pasunkėti ar prasidėti širdies nepakankamumas. Pacientų, turinčių bent vieną stazinio širdies nepakankamumo išsivystymo rizikos faktorių (pvz., patyrusių miokardo infarktą arba sirgusių simptomine vainikinių arterijų liga, ar senyvas amžius), gydymą reikia pradėti nuo mažiausios tiekiamos pioglitazono dozės ir ją didinti palaipsniui. Būtina sekti, ar pacientams, ypač tiems, kurių sumažėjęs širdies rezervas, neatsiranda širdies nepakankamumo simptomų, nedidėja kūno svoris arba nepasireiškia edema. Po preparato pasirodymo rinkoje gauta duomenų, kad kai kuriems pioglitazonu ir insulinu gydomiems pacientams arba pacientams, kurie širdies nepakankamumu buvo sirgę anksčiau, pasireiškė širdies nepakankamumas. Kadangi ir insulino, ir pioglitazono vartojimas yra susijęs su skysčių susilaikymu organizme, todėl šių medikamentų vartojant kartu gali padidėti edemos rizika. Po vaisto patekimo į rinką taip pat buvo gauta pranešimų apie pacientų, kartu vartojusių pioglitazono ir nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, įskaitant COX-2 inhibitorius, periferinės edemos ir širdies nepakankamumo atvejus. Pablogėjus širdies būklei, Tandemact vartojimą reikia nutraukti.

Pioglitazono terapijos pasekmės širdžiai ir kraujagyslėms buvo tiriamos jaunesniems kaip 75 metų pacientams, sergantiems 2-jo tipo cukriniu diabetu ir prieš gydymą patvirtinta sunkia stambųjų kraujagyslių liga. Pioglitazono ar placebo buvo skiriama kartu su vartojamais vaistiniais preparatais nuo diabeto ir širdies bei kraujagyslių sutrikimų; gydymas truko iki 3,5 metų. Šio tyrimo metu gauta daugiau pranešimų apie širdies nepakankamumą; tačiau tyrimo dalyvių mirštamumas nepadidėjo.

Senyviems pacientams

Derinys su insulinu senyvo amžiaus pacientams, dėl padidėjusios sunkios širdies nepakankamumo rizikos, turi būti vartojamas atsargiai.

Atsižvelgiant į su amžiumi susijusią riziką (ypač šlapimo pūslės vėžio, kaulų lūžių ir širdies nepakankamumo), gydant senyvo amžiaus pacientus, reikia atidžiai apsvarstyti naudos ir rizikos santykį tiek prieš gydymą, tiek jo metu.

Šlapimo pūslės vėžys

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metaanalizės duomenimis, pioglitazonu gydytiems pacientams šlapimo pūslės vėžio dažnis buvo didesnis (19 atvejų 12 506 pacientams; 0,15 %) negu kontrolinės grupės pacientams (7 atvejai 10 212 pacientų; 0,07 %), rizikos santykis – 2,64 (95 % PI: 1,11–6,31; p=0,029). Atmetus pacientus, kuriems šlapimo pūslės vėžio diagnozės metu tiriamojo vaistinio preparato ekspozicijos trukmė buvo trumpesnė negu vieneri metai, pioglitazonu gydytiems pacientams buvo diagnozuoti 7 šlapimo pūslės vėžio atvejai (0,06 %), o kontrolinės grupės pacientams – 2 atvejai (0,02 %). Epidemiologinių tyrimų rezultatai taip pat rodo mažą šlapimo pūslės vėžio rizikos padidėjimą pioglitazonu gydomiems sergantiesiems cukriniu diabetu, tačiau ne visų tyrimų metu buvo nustatyta statistiškai reikšminga padidėjusi rizika.

Šlapimo pūslės vėžio rizikos veiksniai turi būti įvertinti prieš pradedant gydymą pioglitazonu (rizika apima amžių, rūkymo istoriją, tam tikrų profesinių ar chemoterapijos medžiagų, pvz., ciklofosfamido, ekspoziciją arba ankstesnę dubens srities spindulinį gydymą). Bet kokia makroskopinė hematurija turi būti iširta prieš pradedant gydymą pioglitazonu.

Pacientams reikia patarti nedelsiant kreiptis į gydytoją, jeigu gydymo metu atsiranda makroskopinė hematurija ar kitų simptomų, tokių kaip dizurija arba staigus noras šlapintis.

Kepenų funkcija

Po to, kai pioglitazonas ir glimepiridas pateko į rinką, gauta retų pranešimų apie kepenų fermentų koncentracijos padidėjimą ir kepenų ląstelių funkcijos sutrikimą (žr. 4.8 skyrių). Gauta duomenų apie labai retus mirties atvejus, tačiau priežastinis ryšys nebuvo nustatytas.

Todėl Tandemact vartojantiems pacientams rekomenduojama periodiškai nustatyti kepenų fermentų kiekį. Jį būtina nustatyti visiems pacientams prieš pradėdant gydyti Tandemact. Jeigu kepenų fermentų koncentracija yra padidėjusi (ALAT > 2,5 karto viršija viršutinę normos ribą) arba jeigu yra kitokių kepenų ligos požymių, Tandemact pradėti gydyti negalima.

Pradėjus gydyti Tandemact, rekomenduojama periodiškai tirti kepenų fermentų kiekį, atsižvelgiant į klinikines aplinkybes. Jeigu vartojant Tandemact nustatoma, kad ALAT koncentracija yra 3 kartus didesnė už viršutinę normos ribą, tyrimą reikia kuo greičiau atlikti iš naujo. Jeigu ALAT kiekis išlieka daugiau nei 3 kartus didesnis už viršutinę normos ribą, gydymą reikia nutraukti. Jeigu pacientui atsiranda kepenų funkcijos sutrikimui būdingų simptomų (nepaaiškinamas pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, nuovargis, anoreksija ir (ar) šlapimo patamsėjimas), reikia nustatyti kepenų fermentų kiekį. Atsižvelgiant į paciento būklę, nusprendžiama, ar tęsti gydymą, laukiant tyrimo rezultatų. Pasireiškus geltai, šio vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti.

Kūno svorio didėjimas

Klinikinių tyrimų metu nustatyta glaudi pioglitazono ir sulfonilkarbamido (vartojamų kartu ar atskirai) sąsaja su nuo dozės priklausomu kūno svorio didėjimu, kuris gali būti susijęs su riebalų kaupimusi ir, tam tikrais atvejais, su skysčių susilaikymu. Kai kuriais atvejais kūno svorio padidėjimas gali reikšti širdies nepakankamumą, todėl jį reikia atidžiai sekti. Sudedamoji diabeto gydymo dalis yra dieta. Pacientus būtina įspėti, kad jie laikytųsi kalorijas reguliuojančios dietos.

Kraujas

Gydant glimepiridu retkarčiais pasitaiko hematologinių pakitimų (žr. 4.8 skyrių), todėl gydymo Tandemact metu reikia reguliariai tirti kraują (ypač leukocitų ir trombocitų kiekį).

Gydymo pioglitazonu metu šiek tiek sumažėjo vidutinis hemoglobino kiekis (4% santykinis sumažėjimas) ir hematokrito rodmuo (4,1% santykinis sumažėjimas), atitinkantys kraujo atskiedimą. Lyginamųjų kontroliuojamųjų pioglitazono tyrimų metu panašių pokyčių atsirado ir metforminą vartojusiems pacientams (santykinis hemoglobino ir hematokrito sumažėjimas buvo atitinkamai 3-4% ir 3,6-4,1%), kiek mažiau tai pasireiškė sulfonilkarbamidą ir insuliną vartojusiems pacientams (santykinis hemoglobino sumažėjimas 1-2% ir hematokrito sumažėjimas 1-3,2%).

Sulfonilkarbamido preparatais gydomiems pacientams, sergantiems gliukozės-6-fosfatdehidrogenazės (G6PD) nepakankamumu, gali išsivystyti hemolizinė anemija. Kadangi glimepiridas priklauso sulfonilkarbamido vaistinių preparatų cheminei grupei, juo gydyti G6PD nepakankamumu sergančius pacientus reikia atsargiai ir apsvarstyti alternatyvaus gydymo preparatais be sulfonilkarbamido galimybę.

Akių sutrikimai

Po registracijos gauta pranešimų apie naujai prasidėjusią arba paryškėjusią diabetinę geltonosios dėmės (toliau – dėmės) edemą kartu su regėjimo sutrikimu, vartojant tiazolidindionus, įskaitant pioglitazoną. Daug šių pacientų pranešė apie kartu esančią periferinę edemą. Neaišku, ar yra tiesioginis ryšys tarp pioglitazono vartojimo ir dėmės edemos, tačiau skiriantys vaistinius preparatus asmenys turėtų pagalvoti apie galimą dėmės edemą, jeigu pacientai praneša apie regos pablogėjimą; turi būti atliktas atitinkamas oftalmologinis stebėjimas.

Policistinių kiaušidžių sindromas

Dėl sustiprėjusio insulino poveikio pioglitazonu gydomoms pacientėms, kurioms yra policistinių kiaušidžių sindromas, gali atsinaujinti ovuliacija. Šios pacientės gali pastoti. Jas reikia įspėti apie tokią galimybę; jei pacientė nori pastoti ar pastoja, gydymą šiuo preparatu reikia nutraukti (žr. 4.6 skyrių).

Kita

Bendra nepageidaujamos reakcijos kaulų lūžio atvejų, įvykusių dvigubai aklu būdu atlikto atsitiktinių imčių kontroliuojamojo klinikinio tyrimo (žr. 4.8 skyrių) metu, analizė rodo kaulų lūžio dažnio padidėjimą moterims.

100 moterų, vartojusių pioglitazono, per metus kaulų lūžių dažnis buvo 1,9, 100 moterų, vartojusių lyginamojo preparato, – 1,1. Remiantis šiais duomenimis, kaulų lūžio rizikos perviršis 100 pioglitazono vartojusių moterų per metus yra 0,8 atvejai.

Kai kurie epidemiologiniai tyrimai parodė panašiai padidėjusią kaulų lūžio riziką tiek vyrams, tiek moterims.

Ilgalaikio pacientų gydymo pioglitazonu metu kaulų lūžio riziką reikia turėti omenyje (žr. 4.8 skyrių).

Kartu su citochromo P 450 2C8 inhibitoriais (pvz., gemfibroziliu) arba induktoriais (pvz., rifampicinu) pioglitazonu reikia gydyti atsargiai. Būtina dažnai tirti gliukozės kiekį kraujyje. Svarstytinas pioglitazono dozės tikslinimas rekomenduojamų dozių ribose arba diabeto gydymo keitimas (žr. 4.5 skyrių).

Tablečių sudėtyje yra laktozės monohidrato, todėl jų negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Neatlikta jokių formalių Tandemact sąveikos tyrimų, tačiau veikliąsias medžiagas vartojant su kitais preparatais klinikinėmis sąlygomis netikėtos sąveikos nebuvo. Toliau pateikiama turima informacija apie atskiras veikliąsias medžiagas (pioglitazoną ir glimepiridą).

Pioglitazonas

Pastebėta, kad kartu su pioglitazonu vartojant gemfibrozilio (citochromo P450 2C8 inhibitorius), 3 kartus padidėja pioglitazono AUC. Todėl kartu su gemfibroziliu vartojamo pioglitazono dozė gali reikėti mažinti. Būtina atidžiai kontroliuoti gliukozės kiekį kraujyje (žr. 4.4 skyrių). Pastebėta, kad kartu su pioglitazonu vartojant rifampicino (citochromo P450 2C8 induktorius), 54% sumažėja pioglitazono AUC. Kartu su rifampicinu vartojamo pioglitazono dozė gali reikėti didinti. Būtina atidžiai sekti gliukozės kiekio kraujyje kontrolę (žr. 4.4 skyrių).

Sąveikos tyrimais nustatyta, kad pioglitazonas reikšmingo poveikio digoksino, varfarino, fenprokumono ir metformino farmakokinetikai ar farmakodinamikai nedaro. Pioglitazoną vartojant kartu su sulfonilkarbamidais, poveikio sulfonilkarbamidų farmakokinetikai nepastebėta. Tyrimų rezultatai rodo, jog žmogaus organizme svarbiausių indukuojamų citochromo P450 izofermentų 1A, 2C8/9 ir 3A4 preparatas neindukuoja. Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad preparatas neslopina citochromo P450 potipių. Jokios sąveikos su šių enzymų perdirbamomis medžiagomis, pvz., geriamaisiais kontraceptikais, ciklosporinu, kalcio kanalų blokatoriais ir HMGCoA reduktazės inhibitoriais nesitikima.

Glimepiridas

Glimepiridą vartojant tuo pačiu metu su tam tikrais vaistiniais preparatais, gali padidėti arba sumažėti glimepirido hipoglikeminis poveikis. Dėl šios priežasties kitus vaistinius preparatus kartu su Tandemact galima naudoti tik žinant (arba paskyrus) gydytojui.

Remiantis patirtimi su glimepiridu ir kitais sulfonilkarbamidais, minėtina tokia galima sąveika.

Gliukozės kiekį kraujyje mažinantis poveikis gali sustiprėti ir kai kurias atvejais hipoglikemija gali pasireikšti, jei kartu vartojama kuri nors iš šių veikliųjų medžiagų, pvz.:

fenilbutazonas, azapropazonas ir oksifenbutazonas,
insulinas ir geriamieji antidiabetiniai vaistai,
metforminas,
salicilatai ir p-amino-salicilo rūgštis,
anaboliniai steroidai ir vyriškieji lytiniai hormonai,
chloramfenikolis,
klaritromicinas,
kumarino grupės antikoagulantai,
dizopiramidas,
fenfluraminas,
fibratai,
angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriai,
fluoksetinas,
alopurinolis,
simpatikoliniai preparatai,
ciklo-, tro- ir ifosamidai,
sulfinpirazonas,
kai kurie ilgai veikiantys sulfonamidai,
tetraciklinai,
MAO inhibitoriai,
chinolono grupės antibiotikai,
probenicidas,
mikonazolas,
pentoksifilinas (didelė dozė parenteriniu būdu),
tritokvalinas,
flukanazolas.

Gliukozės kiekį kraujyje mažinantis poveikis gali susilpnėti, todėl gali padidėti gliukozės koncentracija kraujyje kartu vartojant šių veikliųjų medžiagų:

estrogenų ir progestagenų,
saluretikų ir tiazininių diuretikų,
skydliaukę stimuliuojančių preparatų, gliukokortikoidų,
fenotiazino derivatų, chlorpromazino,
adrenalino ir simpatomimetikų,
nikotino rūgšties (didelės dozės) ir nikotino rūgšties derivatų,
vidurius laisvinančių vaistinių preparatų (ilgai vartojant),
fenitoino, diazoksido,
gliukagono, barbitūratų ir rifampicino,
acetazolamido.

H₂ receptorių antagonistai, betablokatoriai, klonidinas ir rezerpinas gali ir stiprinti, ir silpninti gliukozės kiekį kraujyje mažinantį poveikį.

Dėl simpatinės nervų sistemos tonusą mažinančių vaistinių preparatų, pvz., betablokatorių, klonidino, guanetidino ir rezerpino, poveikio gali susilpnėti ar visai išnykti adrenerginės hipoglikemijos kontrareguliacijos požymiai.

Alkoholis gali nenusipėjusiai sustiprinti arba susilpninti glimepirido gliukozės kiekį kraujyje mažinantį poveikį.

Glimepiridas gali arba sustiprinti, arba susilpninti kumarino darinių poveikį.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / Vyrų ir moterų kontracepcija

Tandemact nerekomenduojama vartoti vaisingo amžiaus moterims, kurios nevalo kontracepcijos priemonių. Jei pacientė nori pastoti, gydymą Tandemact būtina nutraukti.

Nėštumas

Rizika, susijusi su pioglitazono vartojimu

Reikiamų duomenų apie pioglitazono vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

Rizika, susijusi su glimepirido vartojimu

Nėra pakankamų duomenų apie glimepirido vartojimą nėštumo metu. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai, kuris tikriausiai yra susijęs su glimepirido farmakologiniu veikimu (hipoglikemija).

Tandemact negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių). Jei pacientė pastoja, gydymą Tandemact būtina nutraukti.

Žindymas

Sulfonilkarbamidų derivatai, kaip glimepiridas, patenka į motinos pieną. Pioglitazono rasta maitinančių žiurkių piene. Nežinoma, ar pioglitazono išsiskiria į motinos pieną.

Tandemact negalima vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Su gyvūnais atliktų vaisingumo tyrimų metu poveikio poravimuisi, apvaisinimui ar vaisingumo indeksui nebuvo.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Tandemact gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia nereikšmingai.

Glimepirido sukeliama hipoglikemija arba hiperglikemija, arba, pavyzdžiui, regos sutrikimai gali neigiamai paveikti paciento gebėjimą susikaupti ir reaguoti. Tai gali būti pavojinga tais atvejais, kai šie gebėjimai ypač svarbūs (pvz., vairuojant automobilį arba valdant mechanizmus).

Pacientus būtina įspėti imtis priemonių, siekiant išvengti hipoglikemijos vairavimo metu. Tai ypač svarbu pacientams, kurie mažiau žino arba nežino pradinių hipoglikemijos požymių arba kuriems dažnai kyla hipoglikemija. Reikia apsvarstyti, ar tikslinga vairuoti arba valdyti mechanizmus tokiomis aplinkybėmis.

Pacientai, kuriems atsirado regos sutrikimų, vairuoti ar valdyti mechanizmus turi atsargiai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių apibendrinimas

Buvo atlikti kartu vartojamų pioglitazono ir glimepirido klinikiniai tyrimai (žr. 5.1 skyrių). Hipoglikeminių reakcijų dažniausiai atsiranda iš karto po vaistinio preparato pavartojimo, jas lemia sulfonilkarbamidinė sudedamoji Tandemact dalis. Greitą simptomų kontrolę beveik visada galima pasiekti nedelsiant pavartojus angliavandenių (cukraus). Tokia reakcija yra sunki, ji gali atsirasti nedažnai (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$) (žr. 4.4 skyrių). Retai (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$) gali atsirasti vidutinio sunkumo ar sunki trombocitopenija, leukopenija, eritrocitopenija, granulocitopenija, agranulocitozė, hemolizinė anemija ir pancitopenija (žr. 4.4 skyrių). Dažnai (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$) gali atsirasti kitokių reakcijų, tokių kaip kaulų lūžiai, kūno svorio didėjimas ir edema (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelės forma

Dvigubai koduotų tyrimų metu bei po preparato pasirodymo rinkoje pasireiškusių nepageidaujamos reakcijos išvardytos naudojant MedDRA rekomenduojamus terminus pagal organų sistemų klases ir absoliutų dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos mažėjančio dažnio ir sunkumo tvarka.

Nepageidaujama reakcija	Nepageidaujamų reakcijų dažnis		
	Pioglitazonas	Glimepiridas	Tandemact
Infekcijos ir infestacijos			
viršutinių kvėpavimo takų infekcija	dažni		dažni
sinusitas	nedažni		nedažni
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)			
šlapimo pūslės vėžys	nedažni		nedažni
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			
kraujo parametrų pokytis ¹		reti	reti
Imuninės sistemos sutrikimai			
alerginis šokas ²		labai reti	labai reti
alerginis vaskulitas ²		labai reti	labai reti
padidėjęs jautrumas ir alerginės reakcijos ³	dažnis nežinomas		dažnis nežinomas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			
hipoglikemija			nedažni
apetito padidėjimas			nedažni
Nervų sistemos sutrikimai			
galvos svaigimas			dažni
hipestezija	dažni		dažni
galvos skausmas			nedažni
nemiga	nedažni		nedažni
Akių sutrikimai			
regos sutrikimas ⁴	dažni		nedažni
geltonosios dėmės edema	dažnis nežinomas		dažnis nežinomas
Ausų ir labirintų sutrikimai			
galvos sukimasis			nedažni
Virškinimo trakto sutrikimai⁵			
pilvo pūtimas			dažni
vėmimas		labai reti	labai reti
viduriavimas		labai reti	labai reti
pykinimas		labai reti	labai reti

Nepageidaujama reakcija	Nepageidaujamų reakcijų dažnis		
	Pioglitazonas	Glimepiridas	Tandemact
pilvo skausmas		labai reti	labai reti
pilvo tempimas		labai reti	labai reti
skrandžio pilnumo pojūtis		labai reti	labai reti
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai⁶			
hepatitas		labai reti	labai reti
kepenų funkcijos sutrikimas (su cholestaze ir gelta)		labai reti	labai reti
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			
prakaitavimas			nedažni
padidėjęs jautrumas šviesai		labai reti	labai reti
dilgėlinė ²		dažnis nežinomas	dažnis nežinomas
niežulys ²		dažnis nežinomas	dažnis nežinomas
išbėrimas ²		dažnis nežinomas	dažnis nežinomas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			
kaulo lūžis ⁷	dažni		dažni
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			
gliukozurija			nedažni
proteinurija			nedažni
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
edema ⁸			dažni
nuovargis			nedažni
Tyrimai			
kūno svorio didėjimas ⁹	dažni	dažni	dažni
laktatdehidrogenazės koncentracijos padidėjimas			nedažni
natrio koncentracijos serume sumažėjimas		labai reti	labai reti
alanino aminotransferazės koncentracijos padidėjimas ¹⁰	dažnis nežinomas		dažnis nežinomas

Tam tikrų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

¹ Gali pasireikšti vidutinio ir sunkaus laipsnio trombocitopenija, leukopenija, eritrocitopenija, granulocitopenija, agranulocitozė, hemolizinė anemija ir pancitopenija. Šie pokyčiai paprastai išnyksta nustojus vartoti vaistinį preparatą.

² Labai retais atvejais lengvos padidėjusio jautrumo reakcijos gali tapti sunkiomis, pasireiškiančiomis dusuliu, sumažėjusiu kraujospūdžiu ir kartais šoku. Odos padidėjusio jautrumo reakcijos gali pasireikšti niežuliu, bėrimu ir dilgėline. Galima kryžminė alerginė reakcija su sulfonilkarbamidais, sulfonamidais ar panašiais dariniais.

³ Po vaisto pateikimo į rinką buvo gauta pranešimų apie padidėjusio jautrumo reakcijas pacientams, vartojusiems pioglitazoną. Šios reakcijos pasireiškė anafilaksija, angioneurozine edema bei dilgėline.

⁴ Regos sutrikimas, priklausantis nuo gliukozės kiekio kraujyje pokyčio ir atsirandantis dėl laikino lęšiuko pabrinkimo ir refrakcijos indekso pokyčio, pasireiškė daugiausia gydymo pradžioje, kaip ir vartojant kitokių gliukozės kiekį kraujyje mažinančių preparatų.

⁵ Virškinimo trakto sutrikimai pasireiškia labai retai ir tik retai reikia nutraukti gydymą.

⁶ Gali padidėti kepenų fermentų aktyvumas. Labai retais atvejais gali išsivystyti kepenų funkcijos sutrikimas (pavyzdžiui, pasireiškiantis cholestaze ir gelta), taip pat hepatitas, galintis progresuoti į kepenų nepakankamumą.

⁷ Atlikta bendra kaulų lūžio atvejų, įvykusių dvigubai aklu būdu atliktų atsitiktinių imčių kontroliuojamųjų (poveikis lygintas su lyginamojo preparato) klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo daugiau negu 8 100 pioglitazonu ir 7 400 lyginamuoju vaistiniu preparatu ne ilgiau kaip 3,5 metų gydytų pacientų, metu, analizė. Pioglitazonu, palyginti su lyginamuoju preparatu, gydytoms moterims kaulų lūžio dažnis buvo didesnis, atitinkamai 2,6 % ir 1,7 %. Pioglitazonu, palyginti su lyginamuoju preparatu, gydytiems vyrams kaulų lūžių dažnis nepadidėjo (jis buvo atitinkamai 1,3 % ir 1,5 %). 3,5 metų trukmės tyrimo PROactive metu pioglitazonu gydytoms moterims kaulų lūžio dažnis buvo 44/870 (5,1 %; 1,0 lūžis per 100 sutartinių pacientų metų), vartojusioms lyginamojo preparato – 23/905 (2,5 %; 0,5 lūžio per 100 sutartinių pacientų metų). Taigi, šiame tyrime nustatyta, kad pioglitazoną vartojančioms moterims lūžių rizika padidėja 0,5 lūžio per 100 sutartinių pacientų metų vartojant vaisto. Pioglitazonu, palyginti su lyginamuoju preparatu, gydytiems vyrams kaulų lūžių dažnis nepadidėjo (jis buvo atitinkamai 1,7 % ir 2,1 %). Po vaistinio preparato pateikimo į rinką pranešta apie kaulų lūžius ir vyrams, ir moterims (žr. 4.4 skyrių).

⁸ Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu 6–9% pacientų, gydytų pioglitazonu, per vienerius metus pasireiškė edema. Jos dažnis lyginamųjų grupių tiriamiesiems (vartojusiems sulfonilkarbamido arba metformino) buvo 2–5%. Edema paprastai buvo silpna ar vidutinė, dėl jos gydymo dažniausiai nutraukti nereikėjo.

⁹ Atliekant kontroliuojamus tyrimus su veikliaisiais lyginamaisiais preparatais, kai buvo gydoma tik pioglitazonu, pacientų svoris per metus padidėjo vidutiniškai 2–3 kg. Panašiai svoris padidėjo ir grupėje, kurioje veiklusis lyginamasis preparatas buvo sulfonilkarbamidas. Derinio tyrimuose, kai pioglitazonas buvo skiriamas su sulfonilkarbamidu, kūno svoris didėjo vidutiniškai 2,8 kg per metus.

¹⁰ Klinikinių tyrimų metu pioglitazoną vartojusiems pacientams daugiau nei tris kartus viršijanti viršutinę normos ribą ALT koncentracija atsirado tiek pat dažnai, kaip vartojusiems placebo, tačiau rečiau negu lyginamųjų grupių pacientams, vartojusiems metforminą ar sulfonilkarbamidą. Gydant pioglitazonu, vidutinis kepenų fermentų kiekis sumažėjo.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu pioglitazoną vartojusiems pacientams širdies nepakankamumo pasireiškimo dažnis buvo toks pat, kaip vartojusiems placebo, metforminą ar sulfonilkarbamidą, tačiau pacientams, kartu vartojusiems insuliną, širdies nepakankamumas išsivystydavo dažniau. Gydymo pasekmių tyrime, kuriame dalyvavo sunkiomis stambiųjų kraujagyslių ligomis sergantys pacientai, sunkaus širdies nepakankamumo dažnis buvo 1,6% didesnis pioglitazono grupėje, lyginant su placebo, kai tiriamieji preparatai buvo vartojami kartu su insulinu. Tačiau tyrimo dalyvių mirštamumas dėl to nepadidėjo. Šio tyrimo metu pacientams, vartojusiems pioglitazono ir insulino, didesnis procentas širdies nepakankamumo atvejų buvo stebėtas ≥ 65 metų pacientams palyginti su jaunesniais nei 65 metų (9,7% palyginti su 4,0%). Pacientams, vartojusiems insulino be pioglitazono, širdies nepakankamumo dažnis buvo 8,2% ≥ 65 metų amžiaus palyginti su 4,0% jaunesniais nei 65 metų. Įdiegus pioglitazoną į rinką, jo vartojantiems pacientams širdies nepakankamumas pasireiškė ir buvo dažnesnis pioglitazono vartojusiems kartu su insulinu arba pacientams, sirgusiems širdies nepakankamumu (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santyki. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu kai kurie pacientai vartojo didesnę paros dozę, negu rekomenduojama didžiausia, t. y. 45 mg. Didžiausia vartota dozė, apie kurią pranešta, t. y. po 120 mg per parą 4 dienas, po to po 180 mg per parą 7 dienas, nebuvo susijusi su jokiais simptomais.

Išgėrus per didelę dozę glimepirido, gali išsivystyti hipoglikemija, kuri tęsiasi 12–72 valandas ir gali atsinaujinti po pirminio suregulavimo. Jos simptomų gali nepasireikšti iki 24 valandų po perdozavimo. Perdozavimo atveju patartina pacientą stebėti ligoninėje. Gali pasireikšti pykinimas, vėmimas ir epigastriumo skausmai. Iš esmės hipoglikemija gali pasireikšti neurologiniais simptomais: neramumu, drebuliu, regos, koordinacijos sutrikimais, mieguistumu, koma ir traukuliais.

Pirmutinė Tandemact perdozavimo gydymo priemonė – neleisti organizmui absorbuoti glimepirido sukeltą vėmimą ir po to duodant gerti vandens arba limonado su aktyvinta anglimi (absorbentu) bei natrio sulfatu (vidurius laisvinanti priemonė). Jei išgertas didelis vaistinio preparato kiekis, patariama išplauti skrandį ir po to duoti aktyvintos anglies bei natrio sulfato. Perdozavimo atvejais (sunkiais) rekomenduojama hospitalizacija intensyvios terapijos skyriuje. Kuo anksčiau reikia pradėti duoti gliukozės, jei reikia – greita srove į veną suleisti 50 ml 50% koncentracijos tirpalo, po to daryti 10% koncentracijos tirpalą infuziją, tiksliai kontroliuojant gliukozės kiekį kraujyje. Po to taikomas simptominis gydymas.

Gydant kūdikius ir mažus vaikus, kuriems išsivystė hipoglikemija netyčia išgėrus Tandemact, reikia ypač atidžiai kontroliuoti duodamos gliukozės kiekį, kad neišsivystytų pavojinga hiperglikemija. Būtina atidžiai sekti gliukozės kiekį kraujyje.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistiniai preparatai nuo diabeto, geriamųjų gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančių vaistinių preparatų deriniai, ATC kodas – A10BD06.

Tandemact – dviejų antihyperglikeminių veikliųjų medžiagų derinys, kuris pasižymi papildomu veikimo mechanizmu, gerinančiu glikemijos kontrolę II tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams; pioglitazonas priklauso tiazolidindionų grupei, o glimepiridas – sulfonilkarbamidų grupei. Tiazolidindionai visų pirma silpnina atsparumą insulinui, o sulfonilkarbamidai pirmiausiai stimuliuoja insulino išsiskyrimą iš kasos beta ląstelių.

Pioglitazonas

Pioglitazonas veikia mažindamas atsparumą insulinui. Manoma, kad jis aktyvina specifinius branduolio receptorių (peroksisomų proliferatoriaus aktyvinamus gama receptorių), todėl didėja gyvūnų kepenų, riebalų ir skeleto raumenų ląstelių jautrumas insulinui. Nustatyta, kad tuomet, kai yra atsparumas insulinui, pioglitazonas mažina gliukozės išsiskyrimą iš kepenų ir didina gliukozės įsisavinimą periferijoje.

II-ojo tipo diabetu sergantiems pacientams pioglitazonas pagerina gliukozės kiekio reguliavimą nevalgius ir po valgio. Glikemijos reguliavimo pagerėjimas yra susijęs su insulino kiekio sumažėjimu kraujo plazmoje nevalgius ir po valgio. Klinikinis tyrimas, kurio metu buvo lyginama monoterapija pioglitazonu ir gliklazidu, buvo pratęstas iki dvejų metų, siekiant įvertinti, per kiek laiko gydymas taps neefektyvus (gydymas laikomas neefektyviu, kai po pirmųjų 6 gydymo mėnesių nustatoma HbA_{1c} ≥ 8,0%). Kaplan-Meier analizė parodė, kad pacientams, vartojusiems gliklazidą, lyginant su vartojusiais pioglitazoną, gydymas greičiau tapdavo neefektyvus. Glikemijos kontrolė išliko normali (HbA_{1c} < 8,0%) dvejus metus 69% pacientų, vartojusių pioglitazoną, lyginant su 50% pacientų, vartojusių gliklazidą. Dvejų metų trukmės klinikiniu tyrimu, lyginant pioglitazoną su gliklazidu, skiriant juos kaip priedą prie metformino, buvo nustatyta, kad po vienerių metų glikemijos kontrolė,

matuojant vidutinį HbA_{1c} pokytį nuo pradinio lygio, buvo panaši abiejose gydymo grupėse. Antraisiais metais HbA_{1c} rodmens blogėjimo greitis pioglitazono grupėje buvo mažesnis, nei gliklazido.

Placebo kontroliuojamų tyrimų metu pacientai, kuriems nepavyksta tinkamai kontroliuoti glikemijos, neatsižvelgiant į trijų mėnesių insulino optimizavimo laikotarpį atsitiktinių imčių metodu buvo paskirstyti į pioglitazono arba placebo grupes 12 mėnesių trukmės gydymui. Pioglitazoną vartojusiems pacientams HbA_{1c} sumažėjo 0,45% mažiau, negu vartojusiems vien insuliną; pioglitazono grupėje taip pat buvo sumažintos insulino dozės.

HOMA analizė rodo, kad pioglitazonas pagerina beta ląstelių funkciją bei padidina audinių jautrumą insulinui. Tyrimų rezultatai rodo, jog dvejus metus vartojamo preparato poveikis išlieka.

Vienerių metų trukmės klinikinių tyrimų metu buvo nustatyta, kad pioglitazonas pastoviai statistiškai reikšmingai mažina albumino / kreatinino santykį, lyginant su pradiniais dydžiais.

Pioglitazono poveikis 2-ojo tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams buvo tirtas nedidelio 18 savaičių klinikinio tyrimo metu (monoterapija 45 mg pioglitazono doze lyginta su gydymu placebo). Pioglitazono vartojimas buvo susijęs su ženkliu kūno svorio padidėjimu. Vidaus organų riebalų kiekis labai sumažėjo, o ne pilvo riebalų masė padidėjo. Panašus riebalų pasiskirstymo pokytis vartojant pioglitazoną buvo lydimas jautrumo insulinui padidėjimo. Daugumos klinikinių tyrimų metu pioglitazoną vartojusių pacientų, palyginti su vartojusiais placebo, kraujo plazmoje sumažėjo trigliceridų bei laisvųjų riebalų rūgščių kiekis, padidėjo DTL cholesterolio koncentracija, o MTL cholesterolio kiekis pakito mažai, tačiau kliniškai nereikšmingai. Iki 2 metų trukmės klinikiniuose tyrimuose buvo nustatyta, kad pioglitazonas sumažina bendrą plazmos trigliceridų ir laisvųjų riebalų rūgščių kiekį bei padidina DTL cholesterolio kiekį, lyginant su placebo, metforminu ar gliklazidu. Pioglitazonas nesukėlė statistiškai reikšmingo MTL cholesterolio kiekio padidėjimo lyginant su placebo, o metforminas ir gliklazidas MTL cholesterolio kiekį sumažino. 20 savaičių trukmės klinikinio tyrimo metu buvo nustatyta, kad pioglitazonas ne tik sumažina trigliceridų kiekį nevalgius, bet ir sumažina hipertrigliceridemiją po valgio, veikdamas tiek absorbuotus, tiek kepenyse sintezuotus trigliceridus. Šis poveikis nepriklausė nuo pioglitazono poveikio glikemijai ir statistiškai reikšmingai skyrėsi nuo gliubenklamido.

Pasekmių širdžiai ir kraujagyslėms tyrimo „PROactive“ metu, 5 238 pacientai, sirgę 2-ojo tipo cukriniu diabetu ir prieš gydymą nustatyta sunkia stambiųjų kraujagyslių liga, atsitiktinių imčių metodu buvo suskirstyti į pioglitazono ir placebo grupes; 3,5 metų trukmės tyrimo metu ligoniams tiriamieji vaistiniai preparatai buvo skiriami kartu su vartojamais vaistiniais preparatais nuo diabeto ir širdies bei kraujagyslių gydymu. Tiriamųjų pacientų vidutinis amžius buvo 62 metai; vidutinė sirgimo diabetu trukmė – 9,5 metų. Maždaug trečdalis pacientų insuliną vartojo kartu su metforminu ir (arba) sulfonilkarbamidu. Tyrime dalyvauti galėjo tik tie pacientai, kuriems tinka viena ar kelios šių sąlygų: miokardo infarktas, širdies priepuolis, perkutaninė širdies intervencija arba vainikinės arterijos šuntavimas, ūmus vainikinių kraujagyslių sindromas, vainikinių kraujagyslių liga arba periferinių arterijų obstrukcinė liga. Beveik pusė pacientų buvo patyrę miokardo infarktą ir maždaug 20% – širdies priepuolį. Maždaug pusei tiriamųjų tiko ne mažiau kaip du išvardintieji veiksniai, susiję su širdies ir kraujagyslių sutrikimais praeityje. Beveik visi pacientai (95%) vartojo vaistinius preparatus nuo širdies ir kraujagyslių ligų (betablokatorius, AKF inhibitorius, angiotenzino II antagonistus, kalcio kanalų blokatorius, nitratus, diuretikus, acetilsalicilo rūgšties, statinus, fibratus).

Nors tyrimo metu nepavyko pasiekti pirminio tikslo, kuris buvo nustatyti mirštamumo dėl įvairių priežasčių, nemirtinų miokardo infarktų, širdies priepuolių, ūmaus vainikinių arterijų sindromo, sunkių kojų amputacijų, vainikinių kraujagyslių atstatymo ir kojų kraujagyslių atstatymo rodiklius, rezultatai rodo, kad pioglitazono vartojimas ilgalaikio poveikio širdies ir kraujagyslių būklei neturi. Tačiau buvo nustatytas edemų, svorio augimo ir širdies nepakankamumo dažnio padidėjimas. Mirštamumas nuo širdies nepakankamumo nepadidėjo.

Glimepiridas

Glimepiridas veikia daugiausia stimuliuodamas insulino išsiskyrimą iš kasos beta ląstelių.

Šio vaistinio preparato, kaip ir kitų sulfonilkarbamidų, poveikis pagrįstas pagerėjusiu kasos beta ląstelių atsaku į fiziologinį gliukozės dirgiklį. Be to, manoma, kad glimepiridas, kaip ir kiti sulfonilkarbamidai, stipriai veikia ir kitus organus, ne tik kasą.

Insulino išsiskyrimas

Sulfonilkarbamidai reguliuoja insulino išsiskyrimą, uždarydami nuo ATF priklausomus kalio kanalus beta ląstelių membranose. Užsidarius kalio kanalams, depoliarizuojasi beta ląstelės ir, atsidarius kalcio kanalams, padidėja kalcio srautas į ląstelę. Tai skatina insulino išsiskyrimą egzocitozės būdu. Glimepiridas labai greitai jungiasi su beta ląstelių membranos baltymu, susijusiu su ATF jautriais kalio kanalais, tačiau ši jungimosi vieta skiriasi nuo įprastinės sulfonilkarbamidų jungimosi vietos.

Poveikis kitiems organams, išskyrus kasą

Poveikis kitiems organams – pagerėja periferinių audinių jautrumas insulinui ir sumažėja insulino pasisavinimas kepenyse.

Gliukozę iš kraujo į periferinis raumenis ir riebalinį audinį perneša tam tikri transportiniai baltymai, esantys ląstelių membranose. Gliukozės pernešimas į šiuos audinius yra gliukozės pasisavinimo greitį ribojantis veiksnys. Glimepiridas labai greitai padidina aktyvių gliukozę pernešančių molekulių kiekį raumenų ir riebalų ląstelių plazminėse membranose, todėl stimuliuoja gliukozės pasisavinimą. Glimepiridas padidina specifinės glikozilfosfatidilinzitolio fosfolipazės C aktyvumą, kuris sietinas su vaistinio preparato sukeliama lipogeneze ir glikogeneze atskirose riebalų ir raumenų ląstelėse.

Glimepiridas didina fruktozės-2,6-bisfosfato kiekį ląstelėse, kuris slopina gliukoneogenezę, todėl slopinama ir gliukozės sintezė kepenyse.

Bendras poveikis

Sveikiems asmenims mažiausia veiksminga geriamoji glimepirido dozė yra apie 0,6 mg. Glimepirido poveikis priklauso nuo dozės ir kartojasi vartojant kartotinę dozę. Ūmaus fizinio krūvio sukelta fiziologinė reakcija, t. y., sumažėjusi insulino sekrecija, gydant glimepiridu išlieka.

Reikšmingo poveikio skirtumo vaistinio preparato vartojant 30 minučių prieš valgį arba prieš pat valgį nėra. Cukriniu diabetu sergantiems pacientams tinkamą medžiagų apytakos kontrolę 24 valandas galima palaikyti vartojant vieną vaistinio preparato dozę per parą.

Nors glimepirido hidroksilinis metabolitas sukelia nedidelį, bet reikšmingą gliukozės koncentracijos serume sumažėjimą, jo svarba bendrajam vaistinio preparato poveikiui yra maža.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Tandemact tyrimų su visais 2 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Tandemact

Tyrimais, kuriuose dalyvavo savanoriai, nustatyta, kad Tandemact yra bioekvivalentiškas atskiromis tabletėmis vartojamam pioglitazonui ir glimepiridui.

Toliau pateikti duomenys atspindi atskirų Tandemact veikliųjų medžiagų farmakokinetines savybes.

Pioglitazonas

Absorbcija

Išgertas pioglitazonas greitai absorbuojamas, nepakitusio preparato didžiausia koncentracija kraujo plazmoje paprastai atsiranda praėjus 2 val. po vartojimo. Vartojant 2–60 mg dozes, koncentracija

kraujo plazmoje didėja proporcingai dozės dydžiui. Pusiausvyros koncentracija nusistovi po 4-7 vartojimo dienų. Vartojant kartotines dozes, nei preparatas, nei jo metabolitai organizme nesikaupia. Maistas absorbcijos neveikia. Absoliutus biologinis prieinamumas yra didesnis kaip 80%.

Pasiskirstymas

Nustatyta, kad žmogaus organizme preparato pasiskirstymo tūris yra 0,25 l/kg.

Daug pioglitazono ir aktyvių jo metabolitų (> 90%) prisijungia prie kraujo plazmos baltymų.

Biotransformacija

Daug pioglitazono metabolizuojama kepenyse hidroksilinant alifatinės metileno grupės. Metabolizmas vyksta daugiausia veikiant citochromui P450 2C8, mažiau – kitiems izofermentams. Trys iš šešių nustatytų metabolitų yra aktyvūs (M-II, M-III, M-IV). Atsižvelgiant į aktyvumą, koncentraciją ir jungimąsi su baltymais, pioglitazono ir M-III metabolito indėlis į veiksmingumą yra vienodas. Atsižvelgiant į tuos pačius kriterijus, M-IV metabolito veiksmingumas yra maždaug 3 kartus didesnis už pioglitazono, o santykinis M-II veiksmingumas yra labai mažas.

Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad pioglitazonas neslopina citochromo P450 potipių. Pagrindinių indukuojamųjų žmogaus P450 izofermentų 1A, 2C8/9 ir 3A4 jis neindukuoja.

Sąveikos tyrimai parodė, kad pioglitazonas reikšmingai neveikia digoksino, varfarino, fenprokumono ir metformino farmakokinetikos ir farmakodinamikos. Pastebėta, kad kartu su gemfibroziliu (citochromo P450 2C8 inhibitorius) arba rifampicinu (citochromo P450 2C8 induktorius) vartojamo pioglitazono koncentracija kraujo plazmoje atitinkamai didėja arba mažėja (žr. 4.5 skyrių).

Eliminacija

Iš žmogaus, išgėrusio radioaktyviai žymėto pioglitazono preparato, organizmo daugiausia radioaktyviojo žymens išsiskyrė su išmatomis (55%) ir mažiau (45%) su šlapimu. Tiriant gyvūnus, nustatyta, kad nepakitusio pioglitazono su šlapimu ir išmatomis išsiskiria mažai. Žmogaus kraujo plazmoje nepakitusio pioglitazono pusinės eliminacijos laikas yra 5–6 val., bendras aktyviųjų metabolitų – 16–23 val.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Vienkartinės dozės tyrimais patvirtinta, kad gydomosiomis dozėmis vartojamo preparato farmakokinetika yra tiesinė.

Senyvi pacientai

65 metų ir vyresnių žmonių organizme farmakokinetika tuo metu, kai koncentracija tampa pusiausvyrinė, yra tokia pat kaip jaunų žmonių.

Pacientai, turintys inkstų nepakankamumą

Pacientų, turinčių inkstų nepakankamumą, plazmoje pioglitazono ir jo metabolitų koncentracija yra mažesnė, nei tų, kurių inkstų funkcija normali, tačiau išgertos pirminės medžiagos klirensas yra panašus. Tad laisvo (neprisijungusio) pioglitazono koncentracija lieka nepakitusi.

Pacientai, turintys kepenų nepakankamumą

Bendra pioglitazono koncentracija plazmoje yra nepakitusi, tačiau pasiskirstymo tūris didesnis. Tikrasis klirensas dėl to būna sumažėjęs ir susijęs su didesne neprisijungusio pioglitazono frakcija.

Glimepiridas

Absorbcija

Išgerto glimepirido biologinis pasisavinimas yra 100%. Maistas absorbcijai žymesnės įtakos neturi, tik nežymiai sumažėja absorbcijos greitis. Maksimali koncentracija serume (C_{max}) pasiekama maždaug po 2,5 val. po išgėrimo (vidutiniškai 0,3 µg/ml daug kartų geriant po 4 mg per parą).

Pasiskirstymas

Glimepirido pasiskirstymo tūris yra labai mažas (apie 8,8 litro), maždaug atitinkantis albumino pasiskirstymo plotą; junglumas su baltymais didelis (> 99%), o klirensas mažas (apie 48 ml/min.).

Glimepirido išsiskiria į gyvūnų pieną. Glimepiridas pernešamas į placentą. Praeinamumas per kraujo ir smegenų barjerą mažas.

Biotransformacija ir eliminacija

Vyraujantis vidutinis pusinės eliminacijos laikas, kuris tiesiogiai priklauso nuo koncentracijos serume vartojant kartotines dozes, yra apie 5–8 val. Vartojant dideles dozes šiek tiek pailgėja pusinės eliminacijos laikas.

Suvartojus vieną dozę radioaktyviai žymėto glimepirido, 58% radioaktyvios medžiagos buvo aptikta šlapime, o 35% – išmatose. Šlapime nepakitusio glimepirido nerasta. Šlapime ir išmatose rasti du metabolitai, greičiausiai susidarę metabolizmo kepenyse metu (pagrindinis fermentas yra CYP2C9), – hidroksilinis darinys ir karboksilinis darinys. Išgėrus glimepirido, šių metabolitų galutinė pusinės eliminacijos laikas atitinkamai buvo 3–6 ir 5–6 valandos.

Palyginus vienkartinį ir daugkartinį vartojimą kartą per parą, žymesnių farmakokinetikos skirtumų nepastebėta, atskirų tyrimų (intraindividualūs) skirtumai irgi buvo labai maži. Reikšmingos akumuliacijos nenustatyta.

Farmakokinetika vyrų ir moterų bei jaunų ir vyresnio amžiaus (virš 65 metų) pacientų organizmuose buvo panaši. Pacientams, kurių mažas kreatinino klirensas, nustatyta glimepirido klirenso didėjimo bei vidutinės koncentracijos serume mažėjimo tendencija; greičiausiai tai sukėlė greitesnė eliminacija dėl mažesnio jungimosi su baltymais. Abiejų metabolitų šalinimas per inkstus buvo sutrikęs.

Apskritai, tokiems pacientams papildomo kaupimosi pavojaus neturėtų būti.

Penkių nesergančių diabetu pacientų, kuriems atlikta tulžies latako operacija, organizme farmakokinetika buvo panaši kaip sveikų asmenų.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Tarp dozės ir C_{max} bei AUC (ploto po koncentracijos ir laiko kreivė) yra tiesinė priklausomybė.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nebuvo atlikta jokių Tandemact produktų vartojimo tyrimų su gyvūnais. Toliau pateikiami atskirai su pioglitazonu ir glimepiridu atliktų tyrimų duomenys.

Pioglitazonas

Toksinio poveikio tyrimų metu pelėms, žiurkėms, šunims ir beždžionėms duodant kartotines dozes, nuolat padidėjo kraujo plazmos tūris ir dėl to kraujas prasiskiedė, pasireiškė anemija ir laikina ekscentrinė širdies hipertrofija. Be to, pastebėtas didesnis riebalų atsidėjimas ir infiltracija. Tokių pokyčių atsirado įvairioms gyvūnų rūšims, kai vaistinio preparato koncentracija plazmoje buvo ≤ 4 kartus didesnė negu klinikinė. Tyrimų metu pioglitazonas sulėtino gyvūnų vaisaus augimą. Manoma, jog to priežastis yra ta, kad pioglitazonas mažina vaikingoms patelėms atsirandančią hiperinsulinemiją ir nėštumo metu padidėjusį atsparumą insulinui, todėl augimui būtinų metabolinių medžiagų į vaisių patenka mažiau.

Plačių tyrimų *in vitro* ir *in vivo* metu genotoksinio poveikio pioglitazonas nesukėlė. Ne ilgiau kaip 2 metus duodant pioglitazono žiurkių patinams ir patelėms, padaugėjo šlapimo pūslės epitelio hiperplazijos atvejų, patinams – dar ir navikų atvejų.

Šlapimo akmenų susidarymas ir buvimas, taip pat tolesnis dirginimas ir hiperplazija buvo postuluojami kaip mechanistinis pagrindas žiurkių patinų navikams atsirasti. 24-mėnesių

mechanistinis tyrimas parodė, kad, duodant žiurkių patinams pioglitazono, padidėjo šlapimo pūslės hiperplazinių pokyčių dažnis. Maisto davinio parūgštinimas reikšmingai sumažino, bet nepanaikino navikų atsiradimo galimybes. Mikrokristalų buvimas pasunkino hiperplazinį atsaką, bet tai nebuvo laikoma svarbiausia hiperplazinių pokyčių priežastimi. Negalima atmesti duomenų apie žiurkių patinams navikus sukeltą poveikį svarbos žmonėms.

Pelių patinams ir patelėms tumorogeninio poveikio preparatas nesukėlė. Šunims ar beždžionėms, pioglitazoną vartojusiems ne ilgiau kaip 12 mėnesių, šlapimo pūslės hiperplazijos atvejų nebuvo.

Tiriant gyvūnų šeiminės adenominės polipozės (FAP) modeliu, gydymas kitais tiazolidindionais padidino naviko išplitimą storioje žarnoje. Šių rezultatų reikšmė nežinoma.

Glimepiridas

Ikiklinikinių glimepirido tyrimų metu poveikis pastebėtas tik kai ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma pakankamai viršijančia maksimalią žmogui, todėl jo klinikinė reikšmė yra maža, arba poveikis pasireiškė dėl farmakodinaminio medžiagos poveikio (hipoglikemijos). Ši išvada daroma remiantis įprastinių farmakologinio saugumo, toksinio kartotinių dozių, genotoksinio, kancerogeninio ir toksinio poveikio dauginimosi funkcijai tyrimų duomenimis. Tolesniuose tyrimuose (toksinio poveikio embrionui, teratogeniškumo ir toksinio poveikio vystymuisi) pastebėtas nepageidaujamas poveikis patelėms ir jaunikliams, greičiausiai, buvo antrinis, susijęs su hipoglikemijos poveikiu.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Mikrokristalinė celiuliozė
Natrio kroskarmeliozė
Hidroksipropilceliuliozė
Laktozė monohidratas
Magnio stearatas
Polisorbatas 80

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aluminio/aluminio lizdinės plokštelės; pakuotės po 28 tabletes.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2007 m. sausio 08 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2016 m. rugsėjo 09 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

08/2023

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
County Wicklow
Airija

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

Takeda GmbH
Production SiteOranienburg
Lehnitzstrasse 70 – 98
16515 Oranienburg,
Vokietija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Tandemact 30 mg/2 mg tabletės

pioglitazonas / glimepiridas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 30 mg pioglitazono (hidrochlorido pavidalu) ir 2 mg glimepirido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos yra pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/366/018 28 tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Tandemact 30 mg/2 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Tandemact 30 mg/4 mg tabletės

pioglitazonas / glimepiridas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 30 mg pioglitazono (hidrochlorido pavidalu) ir 4 mg glimepirido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos yra pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/366/006 28 tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Tandemact 30 mg/4 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tandemact 30 mg/2 mg tabletės

pioglitazonas / glimepiridas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

KALENDORINĖMS PAKUOTĖMS:

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tandemact 30 mg/4 mg tabletės

pioglitazonas / glimepiridas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

KALENDORINĖMS PAKUOTĖMS:

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Tandemact 30 mg/2 mg tabletės
Tandemact 30 mg/4 mg tabletės
pioglitazonas / glimepiridas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Tandemact ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Tandemact
3. Kaip vartoti Tandemact
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Tandemact
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Tandemact ir kam jis vartojamas

Tandemact sudėtyje yra pioglitazono ir glimepirido, t. y. vaistų nuo diabeto, kurių vartojama cukraus kiekiui kraujyje kontroliuoti.

Tandemact vartojama 2 tipo (nepriklausomam nuo insulino) cukriniam diabetui gydyti, kai metforminas netinka. Toks 2 tipo cukrinis diabetas paprastai pasireiškia suaugusiems žmonėms, kai organizmas nepagamina pakankamai insulino (cukraus kiekį kraujyje kontroliuojančio hormono) arba pagaminto insulino negali efektyviai panaudoti.

Tandemact padeda kontroliuoti cukraus kiekį kraujyje sergant 2 tipo diabetu, padidindamas insulino kiekį ir padėdamas Jūsų organizmui geriau jį panaudoti. Pradėjus vartoti Tandemact, po 3-6 mėnesių Jūsų gydytojas patikrins, ar vaistas veikia.

2. Kas žinotina prieš vartojant Tandemact

Tandemact vartoti negalima

- jeigu yra alergija pioglitazonui, glimepiridui, kitiems sulfonilkarbamidams ar sulfonamidams arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate ar sirgote širdies nepakankamumu;
- jeigu sergate kepenų liga;
- jeigu Jums yra diabetinė ketoacidozė (diabeto komplikacija, pasireiškianti greitu kūno svorio mažėjimu, pykinimu ar vėmimu);
- jeigu turite sunkių inkstų problemų;
- jeigu sergate arba kada nors sirgote šlapimo pūslės vėžiu;
- jeigu Jūsų šlapime yra kraujo ir gydytojas dar nenustatė tokio sutrikimo priežasties;
- jeigu sergate nuo insulino priklausomu diabetu (1 tipo);
- jeigu Jus ištiko diabetinė koma;
- jeigu esate nėščia;
- jeigu maitinate krūtimi.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Tandemact (taip pat žr. 4 skyrių)

- jeigu Jums yra širdies sutrikimų. Kai kuriems ilgai 2 tipo diabetu sergantiems pacientams, kuriems buvo širdies sutrikimų ar kurie buvo patyrę insultą bei buvo gydomi pioglitazonu kartu su insulinu, pasireiškė širdies nepakankamumas. Jei Jums atsiras bet kokių galimų širdies nepakankamumo požymių, pavyzdžiui, neįprastas dusulys, greitas kūno svorio didėjimas ar lokalus patinimas (edema), nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją;
- jeigu Jūsų organizme kaupiasi vanduo (pasireiškė skysčių susilaikymas) arba yra su širdies nepakankamumu susijusių problemų, ypač jei esate vyresni kaip 75 metų. Jei Jūs vartojate vaistus nuo uždegimo, kurie taip pat gali sukelti skysčių susilaikymą ir patinimą, turite taip pat pasakyti gydytojui;
- jeigu Jums yra tam tikra su diabetu susijusi akių liga, vadinamoji geltonosios dėmės edema (užpakalinės akies dalies patinimas); pastebėję bet kokių regos pokyčių pasitarkite su gydytoju;
- jeigu Jums yra kepenų sutrikimų. Siekiant patikrinti Jūsų kepenų veiklą, prieš Tandemact vartojimą Jums bus paimtas kraujo mėginys. Toks tyrimas tam tikrais intervalais bus kartojamas. Jeigu Jums atsiras galimo kepenų sutrikimo simptomų (pavyzdžiui, pykinimas dėl neaiškios priežasties, vėmimas, skrandžio skausmas, nuovargis, apetito netekimas ir (arba) šlapimo patamsėjimas), kaip galima greičiau kreipkitės į gydytoją;
- jeigu Jūsų kiaušidėse yra cistų (yra policistinių kiaušidžių sindromas). Gali padidėti pastojimo tikimybė, kadangi Tandemact vartojimo metu vėl gali pasireikšti ovuliacija. Jei minėta būklė Jums yra, naudokite tinkamą kontracepcijos metodą neplanuotam nėštumui išvengti;
- jeigu jau vartojate kitokių vaistų nuo diabeto;
- jeigu yra su fermentu, vadinamu gliukozės-6-fosfodehidrogenaze, susijusių problemų, kadangi kraujyje gali sumažėti raudonųjų ląstelių.

Gali sumažėti kraujo ląstelių kiekis (pasireikšti mažakraujystė). Gydytojas, siekdamas stebėti Jūsų kraujo ląstelių kiekį bei kepenų veiklą, atliks kraujo tyrimus.

Hipoglikemija

Tandemact vartojimo laikotarpiu cukraus kiekis Jūsų kraujyje gali tapti mažesnis nei normalus (hipoglikemija). Jeigu patiriate hipoglikemijos požymių, pvz., pila šaltas prakaitas, jaučiate nuovargį, galvos skausmą, dažną širdies plakimą, alkio spazmus, dirglumą, nervingumą arba pykinimą, turite suvartoti šiek tiek cukraus, kad vėl padidėtų cukraus kiekis kraujyje. Jei Jums kyla abejonių, kaip atpažinti hipoglikemiją, daugiau informacijos teiraukitės gydytojo arba vaistininko. Patartina visada su savimi turėti kelis cukraus gabaliukus, saldainių, sausainių arba saldžių vaisių sulčių.

Kaulų lūžiai

Didesnis kaulų lūžių dažnis pastebėtas pioglitazono vartojusiems pacientams, ypač moterims. Gydytojas, skirdamas gydymą nuo diabeto, atsižvelgs į tai.

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams šio vaisto vartoti nerekomenduojama.

Kiti vaistai ir Tandemact

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Kai kurie vaistai gali silpninti arba stiprinti Tandemact poveikį cukraus kiekiui Jūsų kraujyje.

Toliau išvardyti vaistai gali stiprinti cukraus kiekį kraujyje mažinantį Tandemact poveikį, todėl gali pasireikšti hipoglikemija (cukraus kiekis kraujyje gali tapti mažas):

- gemfibrozilis ir fibratai (jų vartojama, jei cholesterolio kiekis kraujyje yra didelis);
- insulinas, metforminas ar kitokie vaistai, kuriais gydomas cukrinis diabetas;
- fenilbutazonas, azopropazonas, oksifenbutazonas, į aspiriną panašūs vaistai (jais malšinamas skausmas ir slopinamas uždegimas);
- ilgo poveikio sulfonamidai, tetraciklinai, chloramfenikolis, flukonazolas, mikonazolas, kvinolonai, klaritromicinas (jais gydomos bakterijų ar grybelių sukeltos infekcinės ligos);
- anaboliniai steroidai (raumenų masę didinti padedantys preparatai) ar pakeičiamajam gydymui vartojami vyriški lytiniai hormonai;
- fluoksetinas, MAO inhibitoriai (jais gydoma depresija);
- angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriai, simpatinę nervų sistemą slopinantys preparatai, dizopiramidas, pentoksifilinas, kumarino dariniai, pavyzdžiui, varfarinas (juo gydomi širdies ar kraujo sutrikimai);
- alopurinolis, probenecidas, sulfipirazonas (jais gydoma podagra);
- ciklofosfamidai, ifosfamidai, trofosfamidai (jais gydomas vėžys);
- fenfluraminas (kūno svorį mažinantis preparatas);
- tritokvalinas (vaistas nuo alergijos).

Toliau išvardyti vaistai gali silpninti cukraus kiekį kraujyje mažinantį Tandemact poveikį, todėl gali pasireikšti hiperglikemija (cukraus kiekis kraujyje gali tapti didelis):

- estrogenai, progestogenai (moteriškai lytiniai hormonai);
- tiazidiniai diuretikai ir sialuretikai (šlapimo išsiskyrimą skatinantys vaistai, kuriais gydoma didelio kraujospūdžio liga);
- levotiroksinas (skydliaukę stimuliuojantis preparatas);
- gliukokortikoidai (jų vartojama uždegimui ir alergijai slopinti);
- chlorpromazinas ir kitokie fenotiazino dariniai (jais gydomi sunkūs psichikos sutrikimai);
- adrenalinas ir simpatinę nervų sistemą stimuliuojantys preparatai (jais dažninama širdies veikla, gydoma astma, šalinamas nosies užgulimas, slopinamas kosulys, gydomas peršalimas, be to, tokių vaistų vartojama pasireiškus gyvybei pavojingai būklei, kai reikalingas skubus gydymas);
- nikotino rūgštis (jos vartojama esant dideliame cholesterolio kiekiui kraujyje);
- ilgai vartojami vidurių laisvinamieji preparatai (jais gydomas vidurių užkietėjimas);
- fenitoinas (juo gydomi traukulių priepuoliai);
- barbitūratai (jų vartojama pasireiškus nervingumui ar miego sutrikimams);
- acetazolamidai (juo mažinamas padidėjęs akispūdis, tokia būklė dar vadinama glaukoma);
- diazoksidas (jo vartojama esant dideliame kraujospūdžiui ar mažam cukraus kiekiui kraujyje);
- rifampicinas (juo gydomos infekcinės ligos, tuberkuliozė);
- gliukagonas (jo vartojama labai sumažėjus cukraus kiekiui kraujyje).

Toliau išvardyti vaistai gali stiprinti arba silpninti cukraus kiekį kraujyje mažinantį Tandemact poveikį:

- H₂ antagonistai (jais gydoma skrandžio opaligė);
- beta adrenoblokatoriai, klonidinas, guanetidinas ir rezerpinas (jų vartojama didelio kraujospūdžio ligai ar širdies nepakankamumui gydyti). Be to, vartojant minėtų vaistų, gali neatsirasti hipoglikemijos simptomų, todėl būtinas ypatingas atsargumas.

Tandemact gali stiprinti arba silpninti toliau išvardytų vaistų poveikį:

- kumarino dariniai, pavyzdžiui, varfarinas (kraujo krešėjimą slopinantys ar sustabdantys vaistai).

Jeigu vartojate bet kurį iš išvardytų vaistų, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Bus patikrintas cukraus kiekis Jūsų kraujyje, gali reikėti keisti Tandemact dozę.

Tandemact vartojimas su alkoholiu

Tandemact vartojimo metu alkoholio vartoti nerekomenduojama, kadangi jis gali neprognozuojamai stiprinti arba silpninti cukraus kiekį kraujyje mažinantį Tandemact poveikį.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, Tandemact nevertokite. Pasakykite gydytojui, jei esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti. Gydytojas patars Jums nutraukti šio vaisto vartojimą (žr. skyrių „Tandemact vartoti negalima“).

Jei žindote kūdikį ar planuojate maitinti krūtimi, Tandemact nevertokite.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Dėl glimepirido vartojimo sumažėjus ar padidėjus cukraus kiekiui kraujyje, gali pablogėti budrumas ir reakcija, ypač pradedant ar keičiant gydymą arba Tandemact vartojant nereguliariai. Tai gali turėti įtakos gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Jei rega tampa nenormali, reikalingas atsargumas.

Tandemact sudėtyje yra laktozės monohidrato

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti Tandemact.

Tandemact yra natrio

Šio vaisto tableteje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Tandemact

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra viena tabletė, ji geriama vieną kartą per parą prieš pat pirmąjį pagrindinį valgymą ar jo metu. Jūsų gydytojas Jums nustatys dozę arba pakeis į kitą, jei būtina. Tabletę reikia praryti užgeriant stikline vandens.

Jeigu manote, kad Tandemact veikia per silpnai, pasitarkite su gydytoju.

Jei laikotės specialios diabeto dietos, vartodami Tandemact turėtumėte jos toliau laikytis.

Jūsų svoris turi būti tikrinamas reguliariais intervalais; jeigu Jūsų svoris didėja, kreipkitės į gydytoją.

Gydytojas paprašys kartkartėmis pasidaryti kraujo tyrimą gydymo Tandemact metu.

Ką daryti pavartojus per didelę Tandemact dozę?

Jei atsitiktinai išgersite per daug tablečių arba jeigu jų išgers kitas žmogus arba vaikas, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją ar vaistininką. Cukraus kiekis Jūsų kraujyje gali tapti mažesnis už normalų. Galimi tokio poveikio simptomai yra šaltas prakaitas, nuovargis, galvos skausmas, dažnas širdies plakimas, alkio pojūtis, irzlumas, nervingumas, pykinimas, koma ar traukuliai. Cukraus kiekį kraujyje galima padidinti vartojant cukraus. Rekomenduojama turėti šiek tiek cukraus gabaliukų, saldainių, sausainių arba saldžių vaisių sulčių.

Pamiršus pavartoti Tandemact

Tandemact kasdien vartokite kaip nurodyta. Jeigu praleidote dozę, jos nevertokite, paprasčiausiai gerkite kitą dozę kaip įprasta. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę.

Nustojus vartoti Tandemact

Tam, kad Tandemact poveikis būtų tinkamas, jo reikia vartoti kasdien. Jei nutrauksite Tandemact vartojimą, cukraus kiekis kraujyje gali padidėti. Prieš gydymo nutraukimą pasitarkite su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Pacientams pasireiškė toliau išvardytas sunkus šalutinis poveikis.

Tandemact vartojantiems pacientams nedažnai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių) atsiradavo šlapimo pūslės vėžys. Galimi požymiai ir simptomai yra kraujas šlapime, skausmingas šlapinimasis ar staigus noras šlapintis. Jeigu Jums pasireiškia bet kuris paminėtas poveikis, kiek įmanoma greičiau pasitarkite su gydytoju.

Tandemact vartojantiems pacientams nedažnai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių) atsiradavo hipoglikemija (mažas cukraus kiekis kraujyje). Galimi simptomai yra šaltas prakaitas, nuovargis, galvos skausmas, dažnas širdies plakimas, alkio pojūtis, irzlumas, nervingumas ar pykinimas. Labai svarbu žinoti, kokiais simptomais pasireiškia hipoglikemija (mažas cukraus kiekis kraujyje). Jei abejojate, ar atpažinsite tokį poveikį ir ar žinote, ką daryti pasireiškus minėtiems simptomams, klauskite gydytojo arba vaistininko.

Tandemact vartojantiems pacientams retai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių) sumažėdavo trombocitų kiekis kraujyje (dėl to padidėja kraujavimo ar kraujosruvų atsiradimo rizika), raudonųjų kraujo ląstelių kiekis (oda tampa blyški, pasireiškia silpnumas ar dusulys) ir baltųjų kraujo ląstelių kiekis (dėl to didėja infekcijos rizika). Jeigu Jums pasireiškia toks šalutinis poveikis, kiek įmanoma greičiau pasitarkite su gydytoju. Paprastai, nutraukus Tandemact vartojimą, tokie sutrikimai palengvėja.

Tandemact kartu su insulinu vartojantiems pacientams dažnai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių) atsiradavo lokalus patinimas (edema). Jeigu Jums pasireiškia toks šalutinis poveikis, kiek įmanoma greičiau pasitarkite su gydytoju.

Moterys, vartojančios Tandemact, dažnai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių) patyrė kaulų lūžių, be to, gauta pranešimų ir apie kaulų lūžius Tandemact vartojantiems vyrams (dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Jei pasireiškė šis šalutinis poveikis, kaip galima greičiau kreipkitės į savo gydytoją.

Regos sutrikimas dėl akies dugno paburkimo (arba susikaupusio skysčio) (geltonosios dėmės edema) šis simptomas taip pat pasireiškė pacientams, vartojusiems Tandemact (dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Jei toks simptomas Jums atsiranda pirmą kartą, kiek įmanoma greičiau pasitarkite su gydytoju. Be to, kiek įmanoma greičiau kreiptis į gydytoją reikia ir tuo atveju, jei matomo vaizdo neryškumas jau buvo pasireiškęs, tačiau jis sunkėja.

Buvo gauta pranešimų apie nenustatytu dažniu (kurio negalima įvertinti pagal turimus duomenis) pasireiškiančias alergines reakcijas pacientams, vartojusiems Tandemact. Jei Jums prasidėjo sunki alerginė reakcija - dilgėlinė bei veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas, galintis apsunkinti kvėpavimą arba rijimą, nutraukite šio vaisto vartojimą ir nedelsdami pasitarkite su savo gydytoju.

Kai kuriems ligoniams, vartojusiems pioglitazoną ir sulfonilkarbamidų (įskaitant ir glimepiridą), pasireiškė toliau išvardytas šalutinis poveikis.

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- kūno svorio didėjimas
- galvos svaigimas
- vidurių pūtimas
- kvėpavimo takų infekcija
- nutirpimas

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- galvos skausmas
- ančių uždegimas (sinusitas)
- galvos sukimasis
- regos sutrikimas
- prakaitavimas
- nuovargis
- miego sutrikimas (nemiga)
- cukraus kiekio kraujyje sumažėjimas
- cukrus šlapime
- baltymai šlapime
- apetito padidėjimas
- fermento, vadinamo laktatdehidrogenaze (LDH), kiekio padidėjimas

Retas (gali atsirasti ne daugiau kaip 1 iš 1000 žmonių)

- pastebimi kraujo pokyčiai

Labai retas (gali atsirasti ne daugiau kaip 1 iš 10 000 žmonių)

- kepenų liga
- alerginės reakcijos, įskaitant alerginį šoką
- šleikštulys (pykinimas), vėmimas ir viduriavimas
- skrandžio skausmas
- pilvo tempimas
- skrandžio pilnumo pojūtis
- jautrumas šviesai
- druskos (natrio) koncentracijos sumažėjimas kraujyje

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

- kepenų fermentų kiekio padidėjimas
- odos niežėjimas
- odos išbėrimas, pasireiškiantis odos patinimu ir niežuliu (dilgėlinė)

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Tandemact

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartoninės dėžutės arba lizdinės plokštelės po „Tinka iki/EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Tandemact sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra pioglitazonas ir glimepiridas.
Kiekvienoje Tandemact 30 mg/2 mg tabletėje yra 30 mg pioglitazono (hidrochlorido pavidalu) ir 2 mg glimepirido.
Kiekvienoje Tandemact 30 mg/4 mg tabletėje yra 30 mg pioglitazono (hidrochlorido pavidalu) ir 4 mg glimepirido.
- Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, natrio kroskarmeliozė, hidroksipropilceliuliozė, laktozė monohidratas (žr. 2 skyriaus poskyrį “Tandemact sudėtyje yra laktozės monohidrato”), magnio stearatas ir polisorbatas 80.

Tandemact išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Tandemact 30 mg/2 mg tabletės yra baltos arba baltos, apvalios, išgaubtos, vienoje pusėje įspausta „4833 G“, kitoje – „30/2“.
- Tandemact 30 mg/4 mg tabletės yra baltos arba baltos, apvalios, išgaubtos, vienoje pusėje įspausta „4833 G“, kitoje – „30/4“.

Tabletės tiekiamos aliuminio / aliuminio lizdinėse plokštelėse po 28 tabletes.

Registruotojas

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Vokietija

Gamintojas:

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas 08/2023.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.