

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tandemact 30 mg/2 mg tabletes

Tandemact 30 mg/4 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Tandemact 30 mg/2 mg tabletes

Katra tablete satur 30 mg pioglitazona (*pioglitazone*) hidrohlorīda veidā un 2 mg glimepirīda (*glimepiride*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur apmēram 125 mg laktozes monohidrāta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tandemact 30 mg/4 mg tabletes

Katra tablete satur 30 mg pioglitazona (*pioglitazone*) hidrohlorīda veidā un 4 mg glimepirīda (*glimepiride*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur apmēram 177 mg laktozes monohidrāta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete

Tandemact 30 mg/2 mg tabletes

Baltas vai gandrīz baltas, apaļas, no abām pusēm izliektas tabletes, kurām vienā pusē ir iespiests "4833 G", bet otrā - "30/2".

Tandemact 30 mg/4 mg tabletes

Baltas vai gandrīz baltas, apaļas, no abām pusēm izliektas tabletes, kurām vienā pusē ir iespiests "4833 G", bet otrā - "30/4".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Tandemact ir paredzēts kā otrās kārtas līdzeklis pieaugušiem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, kuri nepanes metformīnu vai kuriem metformīns ir kontraindicēts, un kuri jau ir ārstēti ar pioglitazonu un glimepirīda kombināciju.

3 līdz 6 mēnešus pēc pioglitazona terapijas uzsākšanas atkārtoti jāizvērtē pacientu stāvoklis, lai novērtētu, vai atbildes reakcija uz ārstēšanu ir atbilstoša (piemēram, HbA_{1c} samazināšanās). Pacientiem, kuriem nav vērojama atbilstoša atbildes reakcija, pioglitazona lietošana jāpārtrauc. Ņemot vērā ilgstošas terapijas iespējamo risku, zāļu parakstītājiem turpmākās regulārās pacientu pārbaudēs jāpārlicinās, ka pioglitazona terapijas ieguvums joprojām ir saglabāts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā Tandemact deva ir viena tablete vienu reizi dienā.

Ja pacienti ziņo par hipoglikēmiju, Tandemact deva ir jāsamazina vai arī jālemj par terapiju, kad katrā aktīvā viela tiek lietota atsevišķi.

Ja pacienti lieto pioglitazonu kombinācijā ar sulfonilurīnvielu (izņemot glimepirīdu), pirms pāriet uz Tandemact, pacienta stāvoklis jāstabilizē, vienlaikus lietojot pioglitazonu un glimepirīdu.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Ārstēšana jāuzsāk ar mazāko pieejamo devu un deva jāpalielina pakāpeniski, īpaši, ja pioglitazonu lieto kombinācijā ar insulīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu “Šķidrums aizture un sirds mazspēja”).

Nieru darbības traucējumi

Tandemact nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min, skatīt 4.3. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Tandemact nedrīkst lietot pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Tandemact drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīti. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Tabletes ir jālieto perorāli īsi pirms pirmās galvenās maltītes vai tās laikā. Tabletes ir jānorij, uzderot glāzi ūdens.

4.3. Kontrindikācijas

Tandemact ir kontrindicēts pacientiem:

- ar paaugstinātu jutību pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, kā arī citiem sulfonilurīnvielas savienojumiem un sulfanilamīdiem,
- ar sirds mazspēju vai sirds mazspēju anamnēzē (I līdz IV pakāpes pēc Ņujorkas Sirds Asociācijas (NYHA) klasifikācijas),
- urīnpūšļa vēzi vai urīnpūšļa vēzi anamnēzē,
- neprecizētu makroskopisku hematūriju,
- ar aknu darbības traucējumiem,
- ar 1. tipa cukura diabētu,
- diabētiskajā komā,
- ar diabētisko ketoacidozi,
- ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min),
- grūtniecības laikā,
- barojot ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Klīniski pētījumi par Tandemact vai vienlaicīgi lietota glimepirīda un pioglitazona pievienošanu citām perorāli lietojamajām antihiperglikēmiskajām zālēm nav veikti.

Hipoglikēmija

Ēdot neregulāri vai arī izlaižot maltītes, Tandemact to sastāvā esošās sulfonilurīnvielas dēļ var izraisīt hipoglikēmiju. Simptomus gandrīz vienmēr var uzreiz novērst, nekavējoties uzņemot ogļhidrātus (cukuru). Mākslīgie saldinātāji hipoglikēmiju nenovērš.

Pieredze, kas ir gūta, lietojot citus sulfonilurīnvielas atvasinājumus, liecina, ka, neskatoties uz sākotnēji veiksmīgiem pretglikēmijas pasākumiem, hipoglikēmija var atjaunoties. Smagas hipoglikēmijas gadījumā vai arī, ja hipoglikēmija ir ilgstoša, un parastais cukura daudzums to spēj novērst tikai uz laiku, ir nepieciešama tūlītēja medicīniska palīdzība un dažreiz – hospitalizācija.

Tandemact lietošanu ir nepieciešams apvienot ar regulāru glikēmijas kontroli.

Šķidrums aizture un sirds mazspēja

Pioglitazons var izraisīt šķidrums aizturi, kas var paasināt vai izraisīt sirds mazspēju. Ārstējot pacientus, kuriem novērojams vismaz viens no sastrēguma sirds mazspējas rašanās riska faktoriem (piemēram, miokarda infarkts vai simptomātiska koronāro artēriju slimība anamnēzē, vai gados vecāki pacienti), nepieciešams uzsākt ārstēšanu ar mazāko iespējamo pioglitazona devu un pakāpeniski šo devu palielināt. Jānovēro, vai pacientiem, īpaši tiem, kuriem ir samazināta sirds rezerve, neparādās sirds mazspējas pazīmes un simptomi, ķermeņa masas pieaugums vai tūska. Zāļu pēcreģistrācijas lietošanas laikā saņemti ziņojumi par sirds mazspējas gadījumiem, kad pioglitazons tika lietots kopā ar insulīnu vai lietots pacientiem ar sirds mazspēju anamnēzē. Tā kā gan insulīna, gan pioglitazona lietošanas laikā novērota šķidrums aizture, vienlaicīga insulīna un Tandemact lietošana var palielināt tūskas veidošanās risku. Pēcreģistrācijas periodā ir ziņots arī par perifēru tūsku un sirds mazspēju pacientiem, kuri vienlaikus lieto pioglitazonu un nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus, ieskaitot selektīvus COX-2 inhibitorus. Tandemact lietošanu jāpārtrauc, parādoties jebkādam sirdsdarbības stāvokļa izmaiņam.

2. tipa cukura diabēta pacientiem, kuri bija jaunāki par 75 gadiem un kuriem bija klīniski nozīmīga makroangiopātija, tika veikts kardiovaskulāra iznākuma pētījums ar pioglitazonu. Esošajai pret diabēta un kardiovaskulārajai ārstēšanai tika pievienots pioglitazons vai placebo 3,5 gadus ilgi. Šajā pētījumā tika ziņots par palielinātu sirds mazspējas gadījumu sastopamību, tomēr tas neizraisīja mirstības palielināšanos šajā pētījumā.

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem lietošana kombinācijā ar insulīnu jāizvērtē piesardzīgi, jo pastāv paaugstināts smagas sirds mazspējas risks.

Ņemot vērā ar vecumu saistītos riskus (galvenokārt urīnpūšļa vēža, kaulu lūzumu un sirds mazspējas risku), gados vecākiem cilvēkiem rūpīgi jāizvērtē risks un ieguvumu samērs gan pirms ārstēšanas, gan tās laikā.

Urīnpūšļa vēzis

Veicot kontrolētu klīnisko pētījumu metaanalīzi, tika konstatēts, ka pioglitazona grupā urīnpūšļa vēža gadījumi bija biežāki (19 gadījumi uz 12506 pacientiem, 0,15%) nekā kontroles grupās (7 gadījumi uz 10212 pacientiem, 0,07%), RK = 2,64 (95% TI 1,11-6,31, p = 0,029). Pēc tam, kad no analīzes tika izslēgti pacienti, kuri urīnpūšļa vēža diagnosticēšanas brīdī pētījuma zāļu iedarbībai bija pakļauti mazāk par gadu, pioglitazona grupā palika 7 gadījumi (0,06%), bet kontroles grupās – 2 gadījumi (0,02%). Arī epidemioloģiskie pētījumi norādīja uz neredz paaugstinātu urīnpūšļa vēža risku ar pioglitazonu ārstētiem diabēta pacientiem, īpaši tiem pacientiem, lai gan ne visi pētījumi norādīja uz statistiski nozīmīgi palielinātu risku.

Urīnpūšļa vēža riska faktori jāizvērtē pirms pioglitazona terapijas uzsākšanas (riski faktori ir vecums, smēķēšanas anamnēze, atsevišķu arod faktoru un ķīmijterapijas līdzekļu ietekme, piemēram, ciklofosfamīds vai iepriekšēja staru terapija iegurnā rajonā). Pirms uzsāk terapiju ar pioglitazonu, jāizmeklē jebkāda veida makroskopiska hematūrija.

Pacientiem jāsniedz norādījumi nekavējoties griezties pie ārsta, ja terapijas laikā parādās makroskopiska hematūrija vai citi simptomi, tādi kā dizūrija vai neatliekama vajadzība urinēt.

Aknu darbība

Pēcreģistrācijas pieredzes laikā saņemti reti ziņojumi par aknu enzīmu paaugstināšanos un hepatocelulāru disfunkciju saistībā ar pioglitazonu un glimepirīda lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lai arī ļoti retos gadījumos ir saņemti ziņojumi par letālu iznākumu, cēloniska saistība nav apstiprināta. Tādēļ ar Tandemact ārstētiem pacientiem ieteicams regulāri pārbaudīt aknu enzīmu līmeni. Pirms Tandemact terapijas sākšanas aknu enzīmu līmenis jāpārbauda visiem pacientiem. Tandemact terapiju nedrīkst sākt pacientiem ar sākotnēji paaugstinātu aknu enzīmu līmeni (AIAT > 2,5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu) vai ar kādām citām aknu slimības pazīmēm.

Pamatojoties uz klīnisku novērtējumu, ir ieteicams periodiski pārbaudīt aknu enzīmu līmeni pēc Tandemact terapijas uzsākšanas. Ja Tandemact terapijas laikā AIAT līmenis 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu, pēc iespējas ātrāk atkārtoti jāpārbauda visu aknu enzīmu līmeni. Ja AIAT saglabājas trīsreiz augstākā līmenī nekā normas augšējā robeža, ārstēšanu jāpārtrauc. Ja kādam pacientam rodas par aknu darbības traucējumiem liecinoši simptomi, piemēram, neizskaidrojama slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, nogurums, anoreksija un/vai tumšs urīns, jāpārbauda aknu enzīmu līmenis. Lēmums par Tandemact terapijas turpināšanu pacientam jāpieņem, ņemot vērā laboratorisko izmeklējumu rezultātus. Ja rodas dzelte, zāļu lietošana jāpārtrauc.

Kermeņa masas palielināšanās

Ar pioglitazonu un sulfonilurīnvielas monoterapiju vai to kombināciju veiktajos klīniskos pētījumos novērota ar devu saistīta ķermeņa masas palielināšanās, kura varēja būt saistīta ar tauku uzkrāšanos un dažos gadījumos ar šķidruma aizturi organismā. Dažos gadījumos ķermeņa masas palielināšanās var būt sirds mazspējas simptoms, tāpēc rūpīgi jākontrolē pacienta ķermeņa masa. Diabētu ārstē arī ar pareizu diētu. Pacienti ir jāinformē par nepieciešamību rūpīgi ievērot diētu ar ierobežotu kaloriju daudzumu.

Hematoloģija

Reti glimepirīda lietotājiem var rasties hematoloģiskas izmaiņas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādēļ Tandemact terapijas laikā ir regulāri jāpārbauda hematoloģiskie rādītāji (īpaši leikocītu un trombocītu skaits).

Ārstēšanas laikā ar pioglitazonu novērota neliela hemoglobīna (4% relatīvā samazināšanās) un hematokrīta (4,1% relatīvā samazināšanās) rādītāju pazemināšanās vienlaikus ar hemodilūciju. Līdzīgas pārmaiņas novērotas ar metformīnu (relatīva hemoglobīna 3–4% un hematokrīta 3,6–4,1% rādītāju pazemināšanās), kā arī, bet mazāk izteiktas, lietojot sulfonilurīnvielas atvasinājumus un insulīna preparātus (relatīva hemoglobīna 1–2% un hematokrīta 1–3,2% rādītāju pazemināšanās) pacientiem, kuri tika ārstēti salīdzinošā kontrolētā klīniskā pētījumā ar pioglitazonu.

Pacientu, kuriem trūkst G6PD, ārstēšana ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem var izraisīt hemolītisko anēmiju. Tā kā glimepirīds pieder pie sulfonilurīnvielas ķīmiskās klases zālēm, tas jālieto piesardzīgi pacientiem ar G6PD trūkumu un jāapsver iespēja lietot sulfonilurīnvielu nesaturošus, alternatīvus līdzekļus.

Redzes traucējumi

Pēcreģistrācijas ziņojumi par pirmreizēju diabētisku makulas tūsku vai diabētiskas makulas tūskas pastiprināšanos ar turpmāku redzes pasliktināšanos ir saņemti saistībā ar tiazolidīndioniem, ieskaitot pioglitazonu. Daudzi no šiem pacientiem ir sūdzējušies par vienlaicīgu perifēru tūsku. Nav noskaidrots, vai makulas tūskai ir tieša saistība ar pioglitazonu, bet, nozīmējot zāles, jāņem vērā

makulas tūskas iespēja, ja pacients sūdzas par redzes traucējumiem; jāapsver piemēroti oftalmoloģiski risinājumi.

Policistisku olnīcu sindroms

Pastiprinātas insulīna darbības rezultātā ārstēšana ar pioglitazonu pacientēm ar policistisku olnīcu sindromu var atjaunot ovulāciju. Šīm pacientēm pastāv grūtniecības iestāšanās iespējamība. Pacientes jābrīdina par grūtniecības iestāšanās iespējamību un, ja viņas vēlas grūtniecību vai tā ir jau iestājusies, ārstēšana ir jāpārtrauc (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Citi

Palielināts kaulu lūzumu biežums sievietēm konstatēts, veicot apvienotu analīzi par kaulu lūzumu nevēlamām blakusparādībām randomizētajos, kontrolētajos, dubultmaskētajos klīniskajos pētījumos (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Aprēķinātais lūzumu biežums bija 1,9 lūzumi uz 100 pacientgadiem sievietēm, kuras ārstētas ar pioglitazonu, un 1,1 lūzums uz 100 pacientgadiem sievietēm, kuras ārstētas ar salīdzināmu terapiju. Tādēļ sievietēm, kuras lietoja pioglitazonu, novērotā lūzumu riska palielināšanās šai datu kopā ir 0,8 lūzumi uz 100 lietošanas pacientgadiem.

Daži epidemioloģiski pētījumi liecina par līdzīgi paaugstinātu lūzumu risku gan vīriešiem, gan sievietēm.

Veicot ilgstošu ar pioglitazonu ārstētu pacientu aprūpi, jāņem vērā lūzumu risks (skatīt 4.8.apakšpunktu).

Pioglitazons jālieto ar piesardzību pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto arī citohroma P450 2C8 inhibitorus (piemēram, gemfibrozilu) vai induktorus (piemēram, rifampicīnu). Stingri jāseko glikēmijas kontrolei. Jāapsver pioglitazona devas pielāgošana ieteicamo devu robežās vai izmaiņas diabēta terapijā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Tabletes satur laktozes monohidrātu, un tāpēc tās nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav oficiālu pētījumu par Tandemact mijiedarbību, tomēr pacientu ārstēšanā vienlaicīgi lietotas aktīvās vielas neizraisīja negaidītu mijiedarbību. Turpmākie apgalvojumi atspoguļo informāciju, kas ir pieejama par atsevišķām aktīvajām vielām (pioglitazonu un glimepirīdu).

Pioglitazons

Ziņots par vienlaicīgas pioglitazona lietošanas kopā ar gemfibrozilu (citohroma P450 2C8 inhibitor) izraisītu trīskāršu pioglitazona AUC pieaugumu. Lietojot vienlaicīgi ar gemfibrozilu, var būt nepieciešams samazināt pioglitazona devu. Uzmanīgi jāseko glikēmijas kontrolei (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ziņots par vienlaicīgas pioglitazona lietošanas kopā ar rifampicīnu (citohroma P450 2C8 induktors) izraisītu pioglitazona AUC samazināšanos par 54%. Lietojot kopā ar rifampicīnu, var būt nepieciešams palielināt pioglitazona devu. Uzmanīgi jāseko glikēmijas kontrolei (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Mijiedarbības pētījumos pierādīts, ka pioglitazons būtiski neietekmē ne digoksīna, varfarīna, fenpropumona un metformīna farmakokinētiku, ne farmakodinamiku. Pioglitazona lietošana vienlaicīgi ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem, visticamāk, neietekmē sulfonilurīnvielas farmakokinētiku. Veiktie pētījumi cilvēkiem neliecina par galvenā inducējamā citohroma P450, 1A,

2C8/9 un 3A4 indukciju. *In vitro* pētījumos nav konstatēta citohroma P450 apakštipu inhibēšana. Tādēļ mijiedarbība ar vielām, ko metabolizē šie enzīmi, piemēram, ar perorāliem pretapaugļošanās līdzekļiem, ciklosporīnu, kalcija kanālu blokatoriem un hidroksimetilglutarilkoenzīma A (HMGCoA) reduktāzes inhibitoriem, nav raksturīga.

Glimepirīds

Lietojot glimepirīdu vienlaicīgi ar dažām citām zālēm, glimepirīda spēja samazināt cukura līmeni asinīs var nevēlami pastiprināties vai arī samazināties. Tādēļ citas zāles kopā ar Tandemact var lietot tikai tad, ja tās ir atļāvis (vai parakstījis) ārsts.

Ņemot vērā pieredzi, kas ir gūta, izmantojot glimepirīdu un citus sulfonilurīnvielas atvasinājumus, ir jāmin šāda mijiedarbība.

Katra no turpmāk uzskaitītajām aktīvajām vielām var pastiprināt glimepirīda spēju samazināt glikozes līmeni asinīs un līdz ar to dažreiz izraisīt hipoglikēmiju:

fenilbutazons, azapropazons un oksifenbutazons,
insulīns un perorāli lietojamas pret diabēta zāles,
metformīns,
salicilāti un p-aminosalicilskābe,
anaboliskie steroīdi un vīriešu dzimumhormoni,
hloramfenikols,
klaritromicīns,
kumarīnu grupas antikoagulanti,
dizopiramīds,
fenfluramīns,
fibrāti,
angiotenzīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitori,
fluoksetīns,
allopurinols,
simpatolītiskie līdzekļi,
ciklo-, tro- un ifosfamīdi,
sulfinpirazons,
atsevišķi ilgstošas darbības sulfanilamīdi,
tetraciklīni,
MAO (monoaminoksidāzes) inhibitori,
hinolona antibiotikas,
probenecīds,
mikonazols,
pentoksifilīns (lielas parenterāli ievadītas devas),
tritokvalīns,
flukonazols.

Katra no turpmāk uzskaitītajām aktīvajām vielām var pavājināt glimepirīda spēju samazināt glikozes līmeni asinīs un līdz ar to palielināt glikozes līmeni asinīs:

estrogēni un progestagēni,
salurētiķi, tiazīdu grupas diurētiķi,
vairogdziedzeri stimulējoši līdzekļi, glikokortikoīdi,
fenotiazīna atvasinājumi, hlorpromazīns,
adrenalīns un simpatomimētiskie līdzekļi,
nikotīnskābe (lielās devās) un nikotīnskābes atvasinājumi,
caurejas līdzekļi (lietoti ilgstoši),
fenitoīns, diazoksīds,
glikagons, barbiturāti un rifampicīns,
acetozolamīds.

H₂ antagonisti, bēta blokatori, klonidīns un rezerpīns var gan pastiprināt, gan arī pavājināt glimepirīda spēju samazināt glikozes līmeni asinīs.

Pacientiem, kas lieto aktīvās vielas ar simpatolītiskām īpašībām, kā, piemēram, bēta blokatorus, klonidīnu, guanetidīnu un rezerpīnu, var mazināties vai izpalikt adrenergiskās kontrregulācijas simptomi pret hipoglikēmiju.

Alkohola lietošana var neprognozējamā veidā pastiprināt vai pavājināt glimepirīda spēju samazināt cukura līmeni asinīs.

Glimepirīds var gan pastiprināt, gan arī pavājināt kumarīna atvasinājumu iedarbību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Tandemact sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams. Ja paciente plāno grūtniecību, ārstēšana ar Tandemact jāpārtrauc.

Grūtniecība

Risks, kas saistīts ar pioglitazona lietošanu

Dati par pioglitazona lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīta pioglitazona reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms.

Risks, kas saistīts ar glimepirīda lietošanu

Dati par glimepirīda lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti, kas visticamāk ir saistīta ar glimepirīda farmakoloģisko (hipoglikēmisko) darbību.

Tandemact ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja iestājas grūtniecība, ārstēšana ar Tandemact jāpārtrauc.

Barošana ar krūti

Sulfonilurīnvielas atvasinājumi, tai skaitā glimepirīds, izdalās cilvēka pienā. Pioglitazons ir konstatēts žurku pienā. Nav zināms, vai pioglitazons izdalās cilvēka pienā.

Tandemact ir kontrindicēts krūts barošanas laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Fertilitātes pētījumos dzīvniekiem nekonstatēja pioglitazona ietekmi uz pārošanos, apaugļošanas vai fertilitātes indeksu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tandemact maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Glimepirīda radītā hipoglikēmija vai hiperglikēmija, kā arī, piemēram, attēla uztveres traucējumi, var ietekmēt pacienta spēju koncentrēties un reaģēt. Tas var radīt apdraudējumu situācijās, kurās šīs spējas ir īpaši svarīgas (piemēram, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus).

Pacientiem ir jāatgādina par piesardzības pasākumiem, kas ļautu izvairīties no hipoglikēmijas transportlīdzekļa vadīšanas laikā. Tas ir īpaši svarīgi pacientam, kuriem ir grūti sajust hipoglikēmijas tuvošanos un tiem, kuri hipoglikēmijas tuvošanos vispār nejūt, kā arī indivīdiem, kuri cieš no biežām

hipoglikēmijas lēkmēm. Ir jālemj par to, vai šādos apstākļos ir ieteicams vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Pacientiem, kuriem novēro redzes traucējumus, jāievēro piesardzība, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Ir veikti klīniskie pētījumi, vienlaicīgi nozīmējot pioglitazonu un glimepirīdu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tandemact sulfonilurīnvielas komponentes dēļ hipoglikēmiskā reakcija vairumā gadījumu attīstās nekavējoties. Simptomus gandrīz vienmēr var uzreiz novērst, nekavējoties uzņemot ogļhidrātus (cukuru). Šī ir nopietna, retāk sastopama ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$) blakusparādība (skatīt 4.4. apakšpunktu). Reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$) var būt vērojama vidēji smaga līdz smaga trombocitopēnija, leikopēnija, eritropēnija, granulocitopēnija, agranulocitoze, hemolītiska anēmija un pancitopēnija (skatīt 4.4. apakšpunktu). Citas blakusparādības, kā kaulu lūzumi, ķermeņa masas pieaugums un tūska, var būt bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$; skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas dubultmaskētos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzes laikā, uzskaitītas zemāk, saskaņā ar MedDRA ieteiktajiem terminiem pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un absolūtā biežuma. Biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā orgānu sistēmas grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to biežuma samazinājuma secībā, tad – to nopietnības samazinājuma secībā.

Nevēlamā blakusparādība	Nevēlamo blakusparādību biežums		
	Pioglitazons	Glimepirīds	Tandemact
Infekcijas un infestācijas			
augšējo elpceļu infekcija	bieži		bieži
sinusīts	retāk		retāk
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)			
urīnpūšļa vēzis	retāk		retāk
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
hematoloģisko rādītāju izmaiņas ¹		reti	reti
Imūnās sistēmas traucējumi			
alerģisks šoks ²		ļoti reti	ļoti reti
alerģisks vaskulīts ²		ļoti reti	ļoti reti
paaugstināta jutība un alerģiskas reakcijas ³	nav zināmi		nav zināmi
Vielmaiņas un uztures traucējumi			
hipoglikēmija			retāk
palielināta apetīte			retāk
Nervu sistēmas traucējumi			
reibonis			bieži
hipoestēzija	bieži		bieži
galvassāpes			retāk
bezmiegs	retāk		retāk
Acu bojājumi			
redzes traucējumi ⁴	bieži		retāk
makulas tūska	nav zināmi		nav zināmi
Auss un labirinta bojājumi			

Nevēlamā blakusparādība	Nevēlamo blakusparādību biežums		
	Pioglitazons	Glimepirīds	Tandemact
vertigo			retāk
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi⁵			
meteorisms			bieži
vemšana		ļoti reti	ļoti reti
caureja		ļoti reti	ļoti reti
slikta dūša		ļoti reti	ļoti reti
vēdersāpes		ļoti reti	ļoti reti
spiediena sajūta vēderā		ļoti reti	ļoti reti
pilnuma sajūta kuņģī		ļoti reti	ļoti reti
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi⁶			
hepatīts		ļoti reti	ļoti reti
aknu funkcijas pasliktināšanās (ar žults stāzi un dzelti).		ļoti reti	ļoti reti
Ādas un zemādas audu bojājumi			
svīšana			retāk
pastiprināta jutība pret gaismu		ļoti reti	ļoti reti
nātrene ²		nav zināmi	nav zināmi
nieze ²		nav zināmi	nav zināmi
izsitumi ²		nav zināmi	nav zināmi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			
kaulu lūzumi ⁷	bieži		bieži
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			
glikozūrija			retāk
proteīnūrija			retāk
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			
tūska ⁸			bieži
nogurums			retāk
Izmeklējumi			
ķermeņa masas pieaugums ⁹	bieži	bieži	bieži
paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis			retāk
nātrija koncentrācijas pazemināšanās serumā		ļoti reti	ļoti reti
alanīnaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās ¹⁰	nav zināmi		nav zināmi

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

¹ Pacientam var attīstīties mērena vai smaga trombocitopēnija, leukopēnija, eritropēnija, granulocitopēnija, agranulocitoze, hemolītiskā anēmija un pancitopēnija. Šīs parādības parasti ir atgriezeniskas un beidzas pēc tam, kad ir pārtraukta zāļu lietošana.

² Ļoti retos gadījumos vieglas paaugstinātas jutības reakcijas var izvērsties smagās reakcijās ar dispnoju, asinsspiediena krišanos un dažkārt – šoku. Paaugstinātas ādas jutības reakcijas var izpausties kā nieze, izsitumi un nātrene. Iespējama krusteniska alerģija pret sulfonilurīnvielas atvasinājumiem, sulfonamīdiem vai līdzīgām vielām.

³ Saņemti pēcreģistrācijas ziņojumi par paaugstinātas jutības reakcijām ar pioglitazonu ārstētiem pacientiem. Reakcijas ietver anafilaksi, angioedēmu un nātreni.

⁴ Par redzes traucējumiem tika ziņots galvenokārt ārstēšanas sākumā, un tie saistīti ar asinīs esošā glikozes daudzuma izmaiņām, kas mēdz radīt pārejošu lēcas pietūkumu un refrakcijas indeksa izmaiņas, ko novēro arī citu cukura līmeni pazeminošo līdzekļu lietošanas gadījumā.

⁵ Ar kuņģa-zarnu traktu saistītas sūdzības ir ļoti retas un parasti neliek pārtraukt terapiju.

⁶ Ir iespējama aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās. Ļoti reti var attīstīties aknu darbības traucējumi (ar žults stāzi un dzelti), kā arī hepatīts, kas var radīt aknu mazspēju.

⁷ Tika veiktas apvienotas analīzes par kaulu lūzumu nevēlamo blakusparādību ziņojumiem randomizētos, ar salīdzināmu terapiju kontrolētos, dubultmaskētos klīniskos pētījumos vairāk nekā 8100 pacientiem ar pioglitazonu ārstētās grupās un 7400 pacientiem ar salīdzināmu terapiju ārstētās grupās 3,5 gadus ilgi. Sievietēm, kuras lietoja pioglitazonu, tika novērots lielāks lūzumu biežums (2,6%) nekā sievietēm, kuras lietoja salīdzināmu terapiju (1,7%). Vīriešiem, kuri tika ārstēti ar pioglitazonu (1,3%), netika novērota kaulu lūzumu biežuma palielināšanās, vērtējot pret salīdzināmu terapiju (1,5%). 3,5 gadus ilgā *PROactive* pētījumā lūzumi bija 44/870 (5,1%; 1,0 lūzumi 100 pacientgados) ar pioglitazonu ārstētām sievietēm, salīdzinot ar 23/905 (2,5%; 0,5 lūzumi 100 pacientgados) sievietēm, kuras ārstētas ar salīdzināmu terapiju. Tādējādi sievietēm, kas lietoja pioglitazonu, šajā pētījumā novērotais papildu lūzumu risks bija 0,5 lūzumi 100 lietošanas pacientgados. Lūzumu biežuma palielināšanās ar pioglitazonu ārstētiem vīriešiem (1,7%), vērtējot pret salīdzināmu terapiju (2,1%), netika novērota. Pēc reģistrācijas periodā novēroti kaulu lūzumi gan vīriešiem, gan sievietēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

⁸ Tūska tika konstatēta 6–9% pacientu, kuri bija gadu lietojuši pioglitazonu kontrolētu klīnisku pētījumu ietvaros. Salīdzināšanai izveidotajās grupās (sulfonilurīnvielas, metformīna lietotāji) tūska tika konstatēta 2-5% pacientu. Ziņojumos minētā tūska galvenokārt bija viegla vai vidēji smaga un parasti tās dēļ nevajadzēja pārtraukt terapiju.

⁹ Aktīvos salīdzinošos kontrolētos pētījumos, lietojot pioglitazonu monoterapijā, ķermeņa masa vidēji pieauga par 2-3 kg gada laikā. Tas atbilst rezultātiem, kas tika iegūti aktīvai salīdzināšanai izveidotajā grupā, kurā lietoja kādu sulfonilurīnvielas atvasinājumu. Pētot kombinācijas, pioglitazona pievienošana sulfonilurīnvielai izraisīja ķermeņa masas pieaugumu vidēji par 2,8 kg gada laikā.

¹⁰ Ar pioglitazonu veiktajos klīniskos pētījumos ALAT paaugstināšanās, vairāk nekā trīs reizes pārsniedzot augšējo normas robežu, tika novērota tikpat bieži kā placebo grupā, bet retāk nekā salīdzināšanai izveidotajās grupās, kuru dalībnieki lietoja metformīnu vai kādu sulfonilurīnvielasatvasinājumu. Turpinot lietot pioglitazonu, vidējais aknu enzīmu līmenis samazinājās.

Kontrolētos klīniskos pētījumos ziņojumi par sirds mazspēju pioglitazona terapijas gadījumā saņemti tikpat bieži, kā placebo, metformīna un sulfonilurīnvielas atvasinājumu lietotāju grupās, taču to sastopamība palielinājās, lietojot kombinētu ārstēšanu ar insulīnu. Veicot sirds slimību iznākuma pētījumu pacientiem, kuriem tika novērota jau esoša klīniski nozīmīga makroangiopātija, smagas sirds mazspējas sastopamība bija par 1,6% augstāka, lietojot terapijā pioglitazonu salīdzinājumā ar placebo, ja šīs zāles tika pievienotas ārstēšanai, kurā tika izmantots insulīns. Tomēr tas neveicināja mirstības pieaugumu šajā pētījumā. Šajā pētījumā pacientiem, kas saņem pioglitazonu un insulīnu, lielāka pacientu ar sirds mazspēju procentuālā attiecība tika novērota pacientiem ≥ 65 gadu vecumā, salīdzinot ar pacientiem, kas jaunāki par 65 gadiem (9,7% salīdzinot ar 4,0%). Pacientiem, kas lieto insulīnu bez pioglitazona, sirds mazspējas biežums bija 8,2% ≥ 65 gadus veciem pacientiem, salīdzinot ar 4,0% pacientiem, kas jaunāki par 65 gadiem. Pēc pioglitazona reģistrācijas ir saņemti ziņojumi par sirds mazspēju, un biežāk gadījumos, kad pioglitazons tika lietots kombinācijā ar insulīnu, vai arī pacientiem ar sirds mazspēju anamnēzē (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par

jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskos pētījumos pacienti ir lietojuši pioglitazonu lielākās devās par ieteikto maksimālo devu – 45 mg dienā. Maksimālā deva, par ko ir ziņots, ir 120 mg dienā četras dienas, tad 180 mg dienā septiņas dienas, un tas neizraisīja nekādus simptomus.

Pēc glimepirīda pārdozēšanas var attīstīties 12-72 stundas ilga hipoglikēmija, kas var atjaunoties pēc sākotnējās atlabšanas. Simptomi var neparādīties līdz 24 stundām pēc zāļu lietošanas. Pacientu būtu vēlama novērot slimnīcā. Ir iespējama slikta dūša, vemšana un sāpes epigastrijā. Hipoglikēmiju nereti pavada tādi neiroloģiski simptomi, kā nemiers, trīce, redzes traucējumi, apgrūtināta koordinācija, miegainība, koma un krampji.

Tandemact pārdozēšanu, pirmkārt, ārstē, ierobežojot glimepirīda absorbciju. Lai to panāktu, vispirms ir jāierosina vemšana un tad jādzer ūdens vai arī saldināts dzēriens kopā ar aktivēto ogli (adsorbentu) un nātrija sulfātu (caurejas zālēm). Ja ir iedzerts liels daudzums zāļu, ir ieteicama kuņģa skalošana, pēc kuras ir jālieto aktivētā ogle un nātrija sulfāts. Pārdozēšanas (smagas) gadījumā ir indicēta hospitalizācija slimnīcas intensīvās aprūpes nodaļā. Pēc iespējas ātrāk uzsāciet glikozes ievadīšanu, ja nepieciešams, strauji injicējot vēnā 50 ml 50% glikozes šķīduma, pēc tam caur sistēmu ievadot 10% šķīdumu. Procedūras laikā ir rūpīgi jākontrolē glikozes līmenis asinīs. Pēc tam ir jāveic simptomātiska ārstēšana.

Lai nepieļautu bīstamas hiperglikēmijas rašanos, glikozes deva ir īpaši rūpīgi jākontrolē, ārstējot nejaušas Tandemact lietošanas rezultātā radušos hipoglikēmiju zīdaiņiem un maziem bērniem. Ir rūpīgi jākontrolē glikozes daudzums asinīs.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles diabēta ārstēšanai, asins glikozes līmeni pazeminošo zāļu kombinācijas, ATK kods: A10BD06.

Tandemact sastāvā ir sakombinētas divas antihiperglikēmiskas aktīvās vielas ar papildinošu mehānismu, lai uzlabotu glikēmijas kontroli pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu: pioglitazons – tiazolidīndionu grupas līdzeklis, un glimepirīds - sulfonilurīnvielas grupas viela. Tiazolidīndioni galvenokārt iedarbojas, samazinot insulīna rezistenci, un sulfonilurīnvielas atvasinājumi galvenokārt darbojas, ierosinot insulīna izdalīšanu no aizkuņģa dziedzera bēta šūnām.

Pioglitazons

Pioglitazona darbība saistīta ar rezistences mazināšanu pret insulīnu. Pioglitazons darbojas, aktivējot specifiskus kodolu receptorus (peroksisomu proliferatoru aktivētos gamma receptorus), tādējādi palielinot aknu, taukaudu un skeleta muskuļu šūnu jutību pret insulīnu dzīvniekiem. Pierādīts, ka ārstēšana ar pioglitazonu mazina glikozes izdalīšanos no aknām un palielina perifēro glikozes izmantošanu insulīna rezistences apstākļos.

Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu uzlabojas tukšas dūšas un postprandiālās glikēmijas kontrole. Glikēmijas kontroles uzlabošanās saistīta ar insulīna koncentrācijas mazināšanos plazmā gan tukšā dūšā, gan pēc ēšanas. Pioglitazona un gliklazīda monoterapijas salīdzinājuma klīniskais pētījums tika pagarināts līdz diviem gadiem, lai novērtētu laiku līdz terapijas neefektivitātes brīdim (nosaka pēc $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ pēc pirmajiem sešiem terapijas mēnešiem). Kaplan-Meier analīze liecināja par īsāku laiku līdz terapijas neefektivitātes brīdim ar gliklazīdu ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar pioglitazona grupu. Pēc diviem gadiem glikēmijas kontrole (izteikta kā $HbA_{1c} < 8,0\%$) saglabājās 69%

ar pioglitazonu ārstētajiem pacientiem salīdzinājumā ar 50% pacientu, kas saņēma gliklazīdu. Divus gadus ilgā kombinētas terapijas pētījumā, kurā salīdzināja pioglitazonu un gliklazīdu, pievienojot tos metformīnam, glikēmijas kontrole, izteikta kā vidējā HbA_{1c} pārmaiņa salīdzinājumā ar sākotnējiem raksturlielumiem, pēc viena gada abās ārstēšanas grupās bija vienāda. HbA_{1c} pasliktināšanās biežums otrā gada laikā pioglitazona lietošanas gadījumā bija mazāks nekā gliklazīda lietošanas gadījumā.

Ar placebo kontrolētā pētījumā pacienti ar nepietiekamu glikēmijas kontroli, neskatoties uz trīs mēnešus ilgo insulīna optimizācijas periodu, tika randomizēti pioglitazona vai placebo grupās uz 12 mēnešiem. Pacientiem, kuri saņēma pioglitazonu, novēroja HbA_{1c} samazināšanos vidēji par 0,45% salīdzinājumā ar tiem pacientiem, kuri saņēma insulīna monoterapiju, un insulīna devas samazināšanos pioglitazona ārstēšanas grupā.

HOMA analīze liecina, ka pioglitazons uzlabo bēta šūnu darbību, kā arī palielina jutību pret insulīnu. Divus gadus ilgi klīniskie pētījumi liecina par šīs iedarbības saglabāšanos.

Vienu gadu ilgos klīniskos pētījumos pioglitazons nemainīgi statistiski nozīmīgi pazemināja albumīna/kreatinīna attiecību salīdzinājumā ar sākotnējo raksturlielumu.

Pioglitazona (45 mg monoterapijā salīdzinājumā ar placebo) iedarbība tika pētīta nelielā 18 nedēļu pētījumā 2. tipa cukura diabēta slimniekiem. Pioglitazona terapijas laikā novēroja nozīmīgu ķermeņa masas palielināšanos. Nozīmīgi mazinājās viscerālo tauku daudzums, bet ekstraabdominālo tauku daudzums palielinājās. Vienlaikus ar pioglitazona izraisītajām tauku sadales pārmaiņām novēroja insulīna jutības palielināšanos. Vairumā klīnisko pētījumu novērota kopējā plazmas triglicerīdu un brīvo taukskābju daudzuma samazināšanās vienlaikus ar ABL holesterīna līmeņa palielināšanos salīdzinājumā ar placebo, bet ZBL holesterīna līmenis paaugstinājās nedaudz, taču ne klīniski nozīmīgi. Līdz divus gadus ilgos klīniskos pētījumos pioglitazons pazemināja kopējo plazmas triglicerīdu un brīvo taukskābju līmeni un paaugstināja ABL holesterīna līmeni salīdzinājumā ar placebo, metformīnu un gliklazīdu. Pioglitazons neizraisīja statistiski nozīmīgu ZBL holesterīna līmeņa paaugstināšanos salīdzinājumā ar placebo, bet metformīna un gliklazīda lietošanas gadījumā novēroja tā pazemināšanos. 20 nedēļu pētījumā pioglitazons ne tikai pazemināja triglicerīdu līmeni tukšā dūšā, bet arī samazināja postprandiālo hipertrigliceridēmiju, ietekmējot gan absorbētos, gan aknās sintezētos triglicerīdus. Šī iedarbība nav atkarīga no pioglitazona ietekmes uz glikēmiju, un statistiski nozīmīgi atšķīrās no gliubenklamīda ietekmes.

Kardiovaskulārā iznākuma pētījumā *PROactive 5238* 2. tipa cukura diabēta slimnieki ar esošu klīniski nozīmīgu makroangiopātiju tika randomizēti pioglitazona vai placebo grupās papildus esošajai pret diabēta un kardiovaskulārai terapijai uz laiku līdz 3,5 gadiem. Pētījuma populācijas vidējais vecums bija 62 gadi un vidējais diabēta ilgums bija 9,5 gadi. Apmēram viena trešdaļa pacientu saņēma insulīnu kombinācijā ar metformīnu un/vai sulfonilurīnvielu. Pētījumam piemērotiem pacientiem bija nepieciešama atbilstība vienam vai vairākiem no turpmāk aprakstītajiem kritērijiem: miokarda infarkts, insults, perkutānā kardioloģiskā iejaukšanās vai koronāro artēriju šunts, akūts koronārais sindroms, koronāro artēriju slimība vai perifēro artēriju obstruktīvā slimība. Gandrīz pusei pacientu bija miokarda infarkts anamnēzē un apmēram 20% tika novērots insults. Vismaz pusei no pētījuma populācijas bija vismaz divi sirds-asinsvadu anamnēzē aprakstīti pētījumā iesaistīšanas kritēriji. Gandrīz visi pacienti (95%) saņēma kardiovaskulārus līdzekļus (bēta blokatorus, AKE inhibitorus, angiotenzīna II antagonistus, kalcija kanāla blokatorus, nitrātus, diurētiskus līdzekļus, acetilsalicilskābe, statīnus, fibrātus).

Lai gan pētījums nedeļa rezultātus attiecībā uz tā primāro mērķa kritēriju, kuru veidoja visu cēloņu mirstība, ne-letāls miokarda infarkts, insults, akūts koronārais sindroms, ievērojama kāju amputācija, koronārā revaskularizācija un kāju revaskularizācija, pētījuma rezultāti liecināja, ka pioglitazona lietošana neizraisa ilgstošas sirds-asinsvadu sistēmas problēmas. Tomēr palielinājās tūskas, ķermeņa masas pieauguma un sirds mazspējas sastopamība. Netika novērota sirds mazspējas izraisīta mirstības palielināšanās.

Glimepirīds

Glimepirīds galvenokārt iedarbojas, stimulējot insulīna izdalīšanu no aizkuņģa dziedzera bēta šūnām. Tāpat kā citu sulfonilurīnvielas atvasinājumu lietošanas gadījumā, šī efekta pamatā ir aizkuņģa dziedzera bēta šūnu pieaugoša jutība pret glikozes fizioloģisko stimulu. Turklāt glimepirīdam, acīm redzot, piemīt izteikta iedarbība uz citiem orgāniem un audiem, kādu piedēvē arī citiem sulfonilurīnvielas atvasinājumiem.

Insulīna izdalīšana

Insulīna sekrēciju sulfonilurīnvielas atvasinājumi regulē, slēdzot bēta šūnu membrānā esošos ATF atkarīgos kālija kanālus. Kālija kanālu slēgšanas rezultātā notiek bēta šūnu depolarizācija un atveras kalcija kanāli, pa kuriem šūnās ieplūst papildus daudzums kalcija. Tas izraisa insulīna izdalīšanu eksocitozes ceļā. Glimepirīds lielos apjomos saistās ar bēta šūnu membrānā esošu proteīnu, kas, kā uzskata, ir piederīgs ATF atkarīgajiem kālija kanāliem, taču atšķiras no parastās sulfonilurīnvielas pievienošanās vietas.

Iedarbība uz citiem orgāniem un audiem

Šīs iedarbības rezultātā, piemēram, uzlabojas perifēro audu jutība pret insulīnu un samazinās insulīna uzņemšana aknās.

Perifērie muskuļu un taukaudi glikozi no asinīm uzņem ar īpašu šūnu membrānā esošu transporta proteīnu palīdzību. Glikozes uzņemšana šajos audos ļauj ierobežot glikozes patēriņa ātrumu. Glimepirīds ļoti strauji palielina aktīvo glikozes transporta molekulu skaitu muskuļu un taukaudu plazmatiskajās membrānās, tādējādi stimulējot glikozes uzņemšanu. Glimepirīds palielina glikozilfosfātidilinozītola-specifiskās fosfolipāzes C aktivitāti, kas, visticamāk, veicina pastiprināto lipoģenēzi un glikoneoģenēzi izolētajās taukaudu un muskuļu šūnās. Glikozes veidošanos aknās glimepirīds inhibē, palielinot šūnās fruktozes-2,6-bifosfāta koncentrāciju, kas savukārt inhibē glikoneoģenēzi.

Vispārīgi

Relatīvi veseliem indivīdiem minimālā efektīvā perorālā deva ir aptuveni 0,6 mg. Glimepirīda iedarbība ir atkarīga no devas un atkarojama. Fizioloģiskā reakcija uz pēkšņi palielinātu fizisko slodzi un insulīna sekrēcijas samazināšanos saglabājas arī, lietojot glimepirīdu.

Glimepirīds iedarbojās būtībā vienādi, neatkarīgi no tā, vai tas tika lietots 30 minūtes pirms maltītes vai tieši pirms tās. Diabēta slimniekiem labu metabolo kontroli 24 stundu garumā ir iespējams nodrošināt, zāles lietojot vienu reizi dienā.

Lai gan glimepirīda hidroksimetabolīts relatīvi veseliem indivīdiem nedaudz, bet būtiski samazināja glikozes līmeni serumā, šis metabolīts ir atbildīgs tikai par nelielu daļu kopējās iedarbības.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par Tandemact visās pediātriskās populācijas apakšgrupās ar 2. tipa cukura diabētu. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Tandemact

Pētījumi ar brīvprātīgajiem ir pierādījuši Tandemact bioekvivalenci ar atsevišķās tabletēs lietojamu pioglitazonu un glimepirīdu.

Sekojošais izklāstījums atspoguļo Tandemact atsevišķo aktīvo vielu farmakokinētiskās īpašības.

Pioglitazons

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas pioglitazons uzsūcas ātri, un neizmainīta pioglitazona maksimālā koncentrācija plazmā parasti tiek sasniegta 2 h pēc lietošanas. Koncentrācija plazmā palielinās proporcionāli, lietojot 2-60 mg devas. Līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta pēc 4-7 zāļu lietošanas dienām. Atkārtota devu lietošana neizraisa savienojuma vai tā metabolītu uzkrāšanos. Uztura lietošana neietekmē uzsūkšanos. Absolūtā bioloģiskā pieejamība pārsniedz 80%.

Izkliede

Aprēķinātais izklijes tilpums cilvēkam ir 0,25 l/kg.

Pioglitazons un visi aktīvie metabolīti plaši saistās ar plazmas olbaltumiem (> 99%).

Biotransformācija

Pioglitazons tiek plaši metabolizēts aknās, hidroksilējoties alifātiskajām metilēngrupām. Tas galvenokārt notiek ar citohroma P450 un 2C8 palīdzību, lai gan mazākā mērā iesaistītas citas izoformas. Trīs no sešiem konstatētiem metabolītiem ir aktīvi (M-II, M-III un M-IV). Ja ņem vērā aktivitāti, koncentrāciju un saistību ar olbaltumiem, pioglitazons un M-III metabolīts vienlīdz labi nodrošina efektivitāti. Šai ziņā M-IV ieguldījums efektivitātē trīskārtīgi pārsniedz pioglitazona „daļu”, turpretī MII relatīvā efektivitāte ir minimāla.

In vitro pētījumos netika konstatēts, ka pioglitazons inhibētu kādu citohroma P450 apakštipu. Cilvēkam netiek inducēti galvenie inducējamie P450 izoenzīmi 1A, 2C8/9 un 3A4.

Mijiedarbības pētījumos pierādīts, ka pioglitazons būtiski neietekmē ne digoksīna, varfarīna, fenpropumona un metformīna farmakokinētiku, ne farmakodinamiku. Ziņots par vienlaicīgas pioglitazona lietošanas kopā ar gemfibrozilu (citohroma P450 2C8 inhibitor) vai rifampicīnu (citohroma P450 2C8 induktors) izraisītu pioglitazona plazmas koncentrācijas attiecīgi pieaugumu vai samazināšanos (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Eliminācija

Pēc perorālas radioloģiski iezīmēta pioglitazona lietošanas cilvēkam radioaktīvais elements tika konstatēts galvenokārt izkārnījumos (55%) un mazākā daudzumā urīnā (45%). Dzīvniekiem gan urīnā, gan izkārnījumos konstatējams tikai neliels neizmainīta pioglitazona daudzums. Neizmainīta pioglitazona vidējais plazmas eliminācijas pusperiods cilvēkam ir 5-6 h, un tā kopējo aktīvo metabolītu vidējais plazmas eliminācijas pusperiods ir 16-23 h.

Linearitāte/nelinearitāte

Vienas devas pētījumi uzrāda farmakokinētikas linearitāti terapeitiskās devas ietvaros.

Gados vecāki cilvēki

Farmakokinētika līdzsvara koncentrācijā ir līdzīga 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem un jauniem cilvēkiem.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem pioglitazona un tā metabolītu koncentrācija plazmā ir zemāka nekā cilvēkiem ar normālu nieru darbību, bet zāļu pamatvielas perorālais klīrenss ir līdzīgs. Tādējādi brīvā (nesaistītā) pioglitazona koncentrācija nemainās.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pioglitazona kopējā koncentrācija plazmā nemainās, bet palielinās izklijes tilpums. Tādēļ būtiski samazinās patiesais klīrenss vienlaikus ar nesaisītās pioglitazona frakcijas palielināšanos.

Glimepirīds

Uzsūkšanās

Perorāli ievadīta glimepirīda bioloģiskā pieejamība ir pilnīga. Uztura lietošana būtiski neietekmē absorbciju, ir novērojama tikai neliela absorbcijas ātruma mazināšanās. Maksimālā koncentrācija serumā (C_{\max}) tiek sasniegta apmēram 2,5 stundas pēc lietošanas perorāli (vidēji 0,3 µg/ml, vairākas dienas lietojot 4 mg devu dienā).

Izkliede

Glimepirīdam ir ļoti mazs izklijes tilpums (apmēram 8,8 litri), kas aptuveni atbilst albumīna izklijes tilpumam. Tāpat šo savienojumu raksturo ļoti izteikta saistīšanās ar proteīniem (> 99%) un lēns klīrenss (apmēram 48 ml/min).

Ir konstatēta glimepirīda izdalīšanās dzīvnieku pienā. Glimepirīds šķērso placentāro barjeru. Hematoencefālo barjeru šķērso tikai neliels daudzums glimepirīda.

Biotransformācija un eliminācija

Vidējais dominējošais eliminācijas pusperiods plazmā, kas lielā mērā nosaka koncentrāciju serumā pēc vairākām devām, ir apmēram 5-8 stundas. Ievadot lielas devas, tika konstatēti nedaudz garāki eliminācijas pusperiodi.

Pēc vienreizējas radioloģiski iezīmētas glimepirīda devas, 58% no radioaktivitātes tika konstatēti urīnā, bet 35% - izkārnījumos. Neizmainīts savienojums urīnā konstatēts netika. Urīnā un izkārnījumos tika konstatēti divi metabolīti, visticamāk, aknu metabolisma (galvenais enzīms ir CYP2C9) produkti: savienojuma hidroksiatvasinājums un karboksiatvasinājums. Pēc glimepirīda ievadīšanas perorāli, šo metabolītu terminālais eliminācijas pusperiods bija attiecīgi 3-6 stundas un 5-6 stundas.

Nav konstatētas atšķirības farmakokinētikā pēc vienas devas ievadīšanas un pēc vairāku devu ievadīšanas reizi dienā, turklāt intraindividuālā mainība ir ļoti zema. Būtiska uzkrāšanās konstatēta netika.

Vīriešu un sieviešu, kā arī gados jaunu un gados vecāku (vecāku par 65 gadiem) pacientu farmakokinētika bija vienāda. Pacientiem ar zemu kreatinīna klīrensu tika konstatēta nosliece uz paaugstinātu glimepirīda klīrensu, kā arī vidējo seruma koncentrāciju samazināšanos, kas, visticamāk, ir saistīts ar straujāku elimināciju mazākas saistīšanās ar proteīniem dēļ. Bija kavēta abu metabolītu eliminācija caur nierēm.

Kopumā nav papildus uzkrāšanās riska šādiem pacientiem.

Piecu pacientu, kas neslimoja ar cukura diabētu, farmakokinētika neatšķīrās no relatīvi veselu personu farmakokinētikas.

Linearitāte/nelinearitāte

Pastāv lineāra sakarība starp devu, C_{\max} un AUC (laukums zem laika/koncentrācijas līknes).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Ar kombinētajām zālēm Tandemact nav veikti pētījumi ar dzīvniekiem. Turpmāk minētie dati ir konstatēti pētījumos, kas tika veikti atsevišķi ar pioglitazonu vai glimepirīdu.

Pioglitazons

Toksikoloģijas pētījumos pēc atkārtotu devu lietošanas pelēm, žurkām, suņiem un pērtiķiem novēroja plazmas tilpuma palielināšanos, kas izraisīja hemodilūciju, anēmiju un atgriezenisku ekscentrisku sirds hipertrofiju. Novērota arī pastiprināta tauku izgulsnēšanās un infiltrācija. Šie novērojumi attiecināmi uz visu sugu dzīvniekiem, ja koncentrācija plazmā ≤ 4 reizes pārsniedza klīniskas lietošanas gadījumā sasniedzamo koncentrāciju. Pētījumos ar dzīvniekiem, lietojot pioglitazonu, konstatēta kavēta augļa

augšana. Tas tika attiecināts uz pioglitazona darbību, mazinot mātītes hiperinsulinēmiju un palielināto rezistenci pret insulīnu, kas vērojama grūtniecības laikā, un tādējādi mazinot augļa augšanai nepieciešamo metabolisma substrātu pieejamību.

Pioglitazons neuzrādīja genotoksiskas īpašības vairākos *in vivo* un *in vitro* veiktos genotoksicitātes pētījumos. Palielinātu urīnpūšļa epitēlija hiperplāzijas (tēviņiem un mātītēm) un audzēju (tēviņiem) sastopamību konstatēja žurkām, kuras ar pioglitazonu ārstēja līdz 2 gadiem.

Tika pieņemts, ka urīnakmeņu veidošanās vai esamība ar sekojošu kairinājumu un hiperplāziju ir mehānisms novērotajai tumorogēnajai reakcijai peļu tēviņiem. 24 mēnešu ilgi mehānisma pētījumi peļu tēviņiem parādīja, ka pioglitazona lietošana paaugstināja hiperplastisku urīnpūšļa izmaiņu satopamību. Uztura paskābināšana būtiski samazināja, bet pilnībā nenovērsa audzēju sastopamību. Mikrokristālu klātbūtne saasināja hiperplastisko reakciju, bet netika uzskatīta par hiperplastisko izmaiņu primāro cēloni. Nevar izslēgt tumorogēnās atrades peļu tēviņiem nozīmi cilvēkam.

Kancerogēnu atbildes reakciju nekonstatēja abu dzimumu pelēm. Urīnpūšļa hiperplāziju nekonstatēja suņiem vai pērtiķiem, kurus ārstēja ar pioglitazonu līdz 12 mēnešiem.

Ģimenes adenomatozās polipozes (*FAP*) dzīvnieku modelī ārstēšana ar diviem citiem tiazolidīndioniem pastiprināja dažādu audzēju rašanos resnajā zarnā. Šī novērojuma nozīme nav zināma.

Glimepirīds

Novērotās preklīniskās izpaušmes tika konstatētas, zāļu devai būtiski pārsniedzot maksimālo cilvēkam noteikto devu, kas liecina par nelielu nozīmi klīniskajā praksē, vai arī ir skaidrojamas ar savienojuma farmakodinamisko iedarbību (hipoglikēmiju). Šīs atrades pamatojas uz standartpētījumiem par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, kancerogenitāti un reproduktīvo toksicitāti iegūtajiem datiem. Turpmākajos (embriotoksicitātes, teratogenitātes un attīstības toksicitātes) pētījumos konstatētās nevēlamās izpaušmes tika skaidrotas ar savienojuma hipoglikēmisko iedarbību uz mātītēm un viņu atvasēm.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mikrokristāliskā celuloze
Kroskarmelozes nātrija sāls
Hidroksiopropilceluloze
Laktozes monohidrāts
Magnija stearāts
Polisorbāts 80

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/alumīnija blisteri; iepakojumā pa 28 tabletēm.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Vācija

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2007. 08. janvāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. 09. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

08/2023

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
County Wicklow
Īrija

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ EFEKTĪVU UN DROŠU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Tandemact 30 mg/2 mg tabletes

pioglitazone/glimepiride

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 30 mg pioglitazona (hidrohlorīda veidā) un 2 mg glimepirīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu. Sīkāka informācija ir izklāstīta instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/366/018 28 tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Tandemact 30 mg/2 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Tandemact 30 mg/4 mg tabletes

pioglitazone/glimepiride

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 30 mg pioglitazona (hidrohlorīda veidā) un 4 mg glimepirīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu. Sīkāka informācija ir izklāstīta instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/366/006 28 tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Tandemact 30 mg/4 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tandemact 30 mg/2 mg tabletes

pioglitazone/glimepiride

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

KALENDĀRAJIEM IEPAKOJUMIEM:

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tandemact 30 mg/4 mg tabletes

pioglitazone/glimepiride

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

CHEPLAPHARM Arzneimittel G

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

KALENDĀRAJIEM IEPAKOJUMIEM:

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Tandemact 30 mg/2 mg tabletes

Tandemact 30 mg/4 mg tabletes

pioglitazone/glimepiride

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Tandemact un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Tandemact lietošanas
3. Kā lietot Tandemact
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Tandemact
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Tandemact un kādam nolūkam tās lieto

Tandemact satur pioglitazonu un glimepirīdu, kas ir zāles cukura diabēta ārstēšanai, ko izmanto, lai kontrolētu cukura līmeni asinīs.

To lieto, lai ārstētu 2. tipa (insulīna neatkarīgo) cukura diabētu pieaugušajiem, kad metformīns nav piemērots. Šis 2. tipa cukura diabēts parasti attīstās pieaugušiem cilvēkiem, kad organisms vai nu neražo pietiekami daudz insulīna (hormona, kurš kontrolē cukura līmeni asinīs), vai arī nespēj efektīvi izmantot saražoto insulīnu.

Lietots 2. tipa cukura diabēta gadījumā, Tandemact palielina organismam pieejamā insulīna daudzumu un palīdz šo hormonu labāk izmantot, līdz ar to veicinot glikozes līmeņa kontroli asinīs. Uzsākot lietot Tandemact, pēc 3-6 mēnešiem Jūsu ārsts pārbaudīs, vai tas iedarbojas.

2. Kas Jums jāzina pirms Tandemact lietošanas

Nelietojiet Tandemact šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret pioglitazonu, glimepirīdu, citiem sulfonilurīnvielas atvasinājumiem vai sulfanilamīdiem, vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir vai ir bijusi sirds mazspēja;
- ja Jums ir aknu slimība;
- ja Jums ir diabētiskā ketoacidoze (cukura diabēta komplikācija ar strauju svara zudumu, sliktu dūšu vai vemšanu);
- ja Jums ir nopietnas problēmas ar nierēm;
- ja Jums ir vai kādreiz ir bijis urīnpūšļa vēzis;
- ja Jums ir asinis urīnā, ko nav pārbaudījis Jūsu ārsts;
- ja Jums ir insulīna atkarīgais cukura diabēts (1. tips);
- ja Jums ir diabētiskā koma;
- ja Jūs esat grūtniece;
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Tandemact lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu (skatīt arī 4. punktu)

- ja Jums ir sirds slimība. Atsevišķiem pacientiem ar ilgstošu 2. tipa cukura diabētu un sirds slimību vai pārciestu insultu, lietojot vienlaikus pioglitazonu un insulīnu, attīstījās sirds mazspēja. Nekavējoties informējiet savu ārstu, ja Jums parādās tādas sirds mazspējas pazīmes kā neierasts elpas trūkums, straujš svara pieaugums vai lokalizēts pietūkums (tūska);
- ja Jums ir ūdens (šķidrums) aizture vai sirds mazspējas problēma, it īpaši, ja esat vecāks/-a par 75 gadiem. Ja Jūs lietojat pretiekaisuma zāles, kas arī var izraisīt šķidrums aizturi un pietūkumu, Jums arī jāpasaka savam ārstam;
- ja Jums ir īpašs diabētiskās saslimšanas veids, kas saistīts ar redzi un ko sauc par makulas tūsku (pietūkumu acs aizmugurējā daļā), konsultējieties ar ārstu, ja pamanāt redzes izmaiņas;
- ja Jums ir aknu slimība. Pirms uzsākt Tandemact lietošanu, Jums būs jānodod asins analīzes, lai pārbaudītu aknu funkciju. Šo pārbaudi nepieciešamas periodiski atkārtot. Nekavējoties informējiet savu ārstu, ja Jums parādās simptomi, kuri var liecināt par aknu problēmām (tādi kā slikta pašsajūta bez izskaidrojuma, vemšana, sāpes vēderā, nogurums, apetītes zudums un/vai tumšas krāsas urīns), jo šajā gadījumā nepieciešams pārbaudīt aknu funkciju;
- ja Jums ir olnīcu cistas (policistisku olnīcu sindroms). Pastāv palielināta grūtniecības iestāšanās iespējamība, jo Tandemact lietošanas laikā Jums var atkārtoties ovulācija. Ja tas attiecas uz Jums, lietojiet piemērotu kontracepciju, lai novērstu neplānotas grūtniecības iestāšanos;
- ja Jūs jau lietojat citas zāles cukura diabēta ārstēšanai;
- Ja Jums ir enzīma – glikozes-6-fosfātdehidrogenāzes – traucējumi, jo tas var samazināt Jūsu eritrocītu skaitu.

Iespējama arī eritrocītu skaita samazināšanās Jūsu asinīs (anēmija). Ārsts var veikt Jums asins analīzes, lai pārbaudītu eritrocītu skaitu un aknu darbību.

Hipoglikēmija

Tandemact lietošanas laikā cukura līmenis Jūsu asinīs var pazemināties zem normālā līmeņa (hipoglikēmija). Ja novērojat tādas hipoglikēmijas simptomus kā aukstus sviedrus, nogurumu, galvassāpes, paātrinātu pulsu, izsalkuma lēkmes, uzbudināmību, nervozitāti un sliktu dūšu, Jums jālieto cukurs, lai atjaunotu cukura līmeni asinīs. Jautājiet savam ārstam vai farmaceitam, ja Jūs neesat pārliecināts/a, kā tos atpazīt. Ieteicams nēsāt līdzī cukura gabaliņus, cepumus vai cukurotu augļu sulu.

Kaulu lūzumi

Pacientiem, it īpaši sievietēm, novērots lielāks kaulu lūzumu skaits, lietojot pioglitazonu. Ārsts ņems to vērā, ārstējot Jūsu cukura diabētu.

Bērni un pusaudži

Neiesaka lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Tandemact

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas ir jādara tādēļ, ka dažas zāles var pavājināt vai pastiprināt Tandemact iedarbību uz cukura līmeni Jūsu asinīs.

Sekojošas zāles var pastiprināt Tandemact cukura līmeni pazeminošo efektu; tas var radīt hipoglikēmijas (zema cukura līmeņa asinīs) risku:

- gemfibrozils un fibrāti (paaugstināta holesterīna līmeņa ārstēšanai),
- insulīns, metformīns vai citas zāles cukura diabēta ārstēšanai,
- fenilbutazons, azapropazons, oksifenbutazons, aspirīnam līdzīgas zāles (sāpju un iekaisuma ārstēšanai),
- ilgstošas darbības sulfanilamīdi, tetraciklīni, hloramfenikols, flukanozols, mikonazols, hinoloni, klaritromicīns (bakteriālu un sēnīšu infekciju ārstēšanai),
- anaboliskie steroīdi (veicina muskuļu masas palielināšanos) vai dzimumhormonu aizstājterapija vīriešiem,

- fluoksetīns, MAO inhibitori (depresijas ārstēšanai),
- angiotensīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitori, simpatolītiskie līdzekļi, dizopiramīds, pentoksifilīns, kumarīna atvasinājumi kā varfarīns (sirds un asins slimību ārstēšanai),
- allopurinols, probenecīds, sulfīnpirazons (podagras ārstēšanai),
- ciklofosfamīds, ifosfamīds, trofosfamīds (vēža ārstēšanai),
- fenfluramīns (ķermeņa masas samazināšanai),
- tritokvalīns (alerģiju ārstēšanai).

Sekojošas zāles var samazināt Tandemact cukura līmeni pazeminošo efektu; tas var radīt hiperglikēmijas (augsta cukura līmeņa asinīs) risku:

- estrogēni, progesterons (sievīšķie dzimumhormoni),
- tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi un salurētiskie līdzekļi jeb t.s. urīndzenošās tabletes (paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai),
- levotiroksīns (vairogdziedzera stimulēšanai),
- glikokortikoīdi (alerģiju un iekaisuma ārstēšanai),
- hlōrpromazīns un citi fenotiazīna atvasinājumi (smagu garīgo slimību ārstēšanai),
- adrenalīns un simpatomimētiskie līdzekļi (lai pastiprinātu sirdsdarbību, ārstētu astmu vai deguna aizlikumu, klepu un saaukstēšanos, vai arī lietoti dzīvībai bīstamās neatliekamās situācijās)
- nikotīnskābe (augsta holesterīna līmeņa ārstēšanai),
- ilgstoša laksatīvo līdzekļu lietošana (aizcietējuma ārstēšanai),
- fenitoīns (lēkmju ārstēšanai),
- barbiturāti (nervozitātes un miega traucējumu ārstēšanai),
- azetazolamīds (paaugstināta spiediena acī jeb glaukomas ārstēšanai),
- diazoksīds (paaugstināta asinsspiediena vai zema cukura līmeņa asinīs ārstēšanai),
- rifampicīns (infekciju, tuberkulozes ārstēšanai),
- glikagons (ļoti zema cukura līmeņa asinīs ārstēšanai).

Sekojošas zāles var pastiprināt vai samazināt Tandemact cukura līmeni pazeminošo efektu:

- H₂ antagonisti (kuņģa čūlu ārstēšanai),
- bēta blokatori, klonidīns, guanetidīns un rezepīns (paaugstināta asinsspiediena vai sirds mazspējas ārstēšanai). Šīs zāles var arī maskēt hipoglikēmijas pazīmes, tāpēc tās jālieto īpaši uzmanīgi.

Tandemact var vai nu pastiprināt vai samazināt sekojošu zāļu efektus:

- kumarīna atvasinājumi kā varfarīns (lai samazinātu vai apturētu asins recēšanu).

Informējiet ārstu vai farmaceitu, ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm. Tiks pārbaudīts cukura līmenis Jūsu asinīs, un iespējams būs jāmaina Jūsu Tandemact deva.

Tandemact kopā ar alkoholu

Nelietojiet Tandemact kopā ar alkoholu, jo alkohols var neprognozējamā veidā pastiprināt vai samazināt Tandemact asins cukura līmeņa pazeminošo darbību.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet Tandemact, ja Jums ir grūtniecība. Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pastāstiet ārstam. Ārsts ieteiks Jums pārtraukt zāļu lietošanu. Nelietojiet Tandemact, ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt (skatīt punktu „Nelietojiet Tandemact šādos gadījumos”).

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pārāk spēcīga vai arī nepietiekami spēcīga glimepirīda iedarbība, kā dēļ cukura līmenis asinīs ir attiecīgi pārāk zems vai pārāk augsts, var vājināt modrību un aizkavēt reaģētspēju, īpaši terapijas sākumā vai pēc izmaiņām terapijā, kā arī, ja Tandemact netiek lietots regulāri. Tas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Ievērojiet piesardzību, ja Jums parādās redzes traucējumi.

Tandemact satur laktozes monohidrātu

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat Tandemact, konsultējieties ar ārstu.

Tandemact satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Tandemact

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir viena tablete vienu reizi dienā īsi pirms pirmās galvenās maltītes vai tās laikā. Ārsts Jums pateiks, kādu devu lietot un, vai nepieciešams to mainīt pret citu devu. Tabletes jānorij, uzdzerot glāzi ūdens.

Ja Jums liekas, ka Tandemact iedarbība ir pārāk vāja, vērsieties pie sava ārsta.

Ja Jūs ievērojat īpašu diabēta slimniekiem domātu diētu, šī diēta ir jāturpina ievērot visu Tandemact lietošanas laiku.

Jums regulāri jāpārbauda ķermeņa svars; ja tas palielinās, informējiet ārstu.

Tandemact lietošanas laikā ārsts Jums periodiski lūgs veikt asins analīzes.

Ja esat lietojis Tandemact vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis pārāk daudz tablešu, vai gadījumā, ja kāds cits vai bērns lietojis jūsu zāles, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Cukura līmenis Jūsu asinīs var pazemināties zem normālā līmeņa. Simptomi var būt: auksti sviedri, nogurums, galvassāpes, pēkšņas sirdsklauves, izsalkuma lēkmes, aizkaitināmība, nervozitāte, slikta dūša, koma vai krampji. Cukura līmeni asinīs var paaugstināt, uzņemot cukuru. Ieteicams nēsāt līdzī cukura gabaliņus, saldumus, cepumus vai saldu augļu sulu.

Ja esat aizmirsis lietot Tandemact

Lieto jiet Tandemact katru dienu, kā norādīts. Tomēr, ja aizmirstat lietot devu, izlaidiet to un zāļu lietošanu turpiniet ar nākamo parasto devu. Nelieto jiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Ja pārtraucat lietot Tandemact

Tandemact jālieto katru dienu, lai tas pienācīgi darbotos. Ja pārtraucat Tandemact lietošanu, cukura līmenis Jūsu asinīs var paaugstināties. Konsultējieties ar ārstu, pirms pārtraucat šo ārstēšanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pacientiem ir novērotas sekojošas nopietnas blakusparādības:

Urīnpūšļa vēzis pacientiem, kuri lieto Tandemact, novērots retāk (var skart līdz 1 no 100 pacientiem). Pazīmes un simptomi ietver asinis urīnā, sāpes urinācijas laikā vai pēkšņu vajadzību urinēt. Ja Jums parādās jebkurš no tiem, nekavējoties informējiet savu ārstu.

Ziņojumi par hipoglikēmiju (zemu cukura līmeni asinīs), pacientiem lietojot Tandemact, saņemti retāk (var skart līdz 1 no 100 pacientiem). Simptomi var būt: auksti sviedri, nogurums, galvassāpes, pēkšņas sirdsklauves, izsalkuma lēkmes, aizkaitināmība, nervozitāte vai slikta dūša. Ir svarīgi zināt, kādi

simptomi ir sagaidāmi pazemināta cukura līmeņa (hipoglikēmijas) gadījumā. Jautājiet savam ārstam vai farmaceitam, ja Jūs neesat pārliecināts/a, kā tos atpazīt, un ko darīt, ja šie simptomi parādās.

Ziņojumi par trombocītu skaita samazināšanos asinīs (kas paaugstina asiņošanas vai zilumu veidošanās risku), eritrocītu skaita samazināšanos asinīs (kas rada ādas bālumu un izsauc nespēku un elpas trūkumu) un leikocītu skaita samazināšanos asinīs (kas paaugstina infekciju iespējamību), pacientiem lietojot Tandemact, saņemti reti (var skart līdz 1 no 1000 pacientiem). Ja novērojat šo blakusparādību, pēc iespējas ātrāk informējiet savu ārstu. Šīs problēmas parasti mazinās, pārtraucot Tandemact lietošanu.

Lietoju Tandemact kombinācijā ar insulīnu, pacientiem bieži (var skart līdz 1 no 10 pacientiem) novērots arī lokalizēts pietūkums (tūska). Ja novērojat šo blakusparādību, pēc iespējas ātrāk informējiet savu ārstu.

Kaulu lūzumi bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem) ir novēroti sievietēm, kuras lieto Tandemact, kā arī vīriešiem, kuri lieto Tandemact (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Ja Jūs konstatējat šo blakusparādību, sazinieties ar savu ārstu, cik drīz vien iespējams.

Ir arī saņemti ziņojumi par neskaidru redzi (makulas tūska), ko izraisa pietūkums (vai šķidrums) acs mugurējā daļā, pacientiem lietojot Tandemact (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Ja Jums šie simptomi ir attīstījušies pirmo reizi, pēc iespējas ātrāk informējiet savu ārstu. Tāpat pēc iespējas ātrāk informējiet savu ārstu, ja Jums jau ir neskaidra redze un simptomi pastiprinās.

Ziņots par alergiskām reakcijām ar sastopamības biežumu nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem) pacientiem, kuri lieto Tandemact. Ja Jums ir nopietnas alergiskas reakcijas, ieskaitot nātreni un sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkumu, kas var izraisīt apgrūtinātu elpošanu vai rīšanu, pārtrauciet lietot šīs zāles un sazinieties ar savu ārstu nekavējoties.

Dažiem pacientiem, kas lietoja pioglitazonu un sulfonilurīnvielas atvasinājumus, tai skaitā glimepirīdu, attīstījās šādas blakusparādības:

Bieži (var skart līdz 1 no 10 pacientiem)

- ķermeņa masas palielināšanās,
- reibonis,
- vēdera pūšanās,
- elpošanas ceļu infekcija,
- tirpšanas sajūtas;

Retāk (var skart līdz 1 no 100 pacientiem)

- galvassāpes,
- deguna blakusdobumu iekaisums (sinusīts),
- reibonis,
- redzes traucējumi,
- svīšana,
- nogurums,
- miega traucējumi (bezmiegs),
- pazemināts cukura līmenis,
- cukurs urīnā,
- olbaltums urīnā,
- apetītes pieaugums,
- enzīma laktātdehidrogenāzes (LDH) līmeņa paaugstināšanās;

Reti (var skart līdz 1 no 1000 pacientiem):

- būtiskas izmaiņas asins sastāvā;

Loti reti (var skart līdz 1 no 10000 pacientiem)

- aknu slimības,
- alerģiskas reakcijas, ieskaitot alerģisko šoku,
- slikta pašsajūta (slikta dūša), vemšana un caureja,
- sāpes vēderā,
- spiediena sajūta vēderā,
- pilnuma sajūta kuņģī,
- paaugstināta jutība pret gaismu,
- sāļu (nātrija) koncentrācijas samazināšanās asinīs;

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem):

- aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās,
- ādas nieze,
- piepacelti un niezošī izsitumi.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Tandemact

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Tandemact satur

- Aktīvās vielas ir pioglitazons un glimepirīds.
- Katra Tandemact 30 mg/2 mg tablete satur 30 mg pioglitazona (hidrohlorīda veidā) un 2 mg glimepirīda.
- Katra Tandemact 30 mg/4 mg tablete satur 30 mg pioglitazona (hidrohlorīda veidā) un 4 mg glimepirīda.
- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, hidroksipropilceluloze, laktozes monohidrāts (skatīt 2. punktu „Tandemact satur laktozes monohidrātu”), magnija stearāts un polisorbāts 80.

Tandemact ārējais izskats un iepakojums

- Tandemact 30 mg/2 mg tabletes ir baltas vai gandrīz baltas, apaļas, izliektas, ar vienā pusē iespiestu “4833 G”, bet otrā pusē - “30/2”.
- Tandemact 30 mg/4 mg tabletes ir baltas vai gandrīz baltas, apaļas, izliektas, ar vienā pusē iespiestu “4833 G”, bet otrā pusē - “30/4”.

Tabletes tiek iepakotas alumīnija/alumīnija blistera iepakojumā, kas satur 28 tabletes.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Vācija

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta 08/2023.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.