

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tandemact 30 mg/2 mg comprimate

Tandemact 30 mg/4 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Tandemact 30 mg/2 mg comprimate

Fiecare comprimat conține pioglitazonă 30 mg (sub formă de clorhidrat) și glimepiridă 2 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat aproximativ 125 mg (vezi pct. 4.4).

Tandemact 30 mg/4 mg comprimate

Fiecare comprimat conține pioglitazonă 30 mg (sub formă de clorhidrat) și glimepiridă 4 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat aproximativ 177 mg (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate.

Tandemact 30 mg/2 mg comprimate

Comprimate rotunde, convexe, de culoare albă sau aproape albă, gravate pe o parte cu „4833 G” și pe cealaltă cu „30/2”.

Tandemact 30 mg/4 mg comprimate

Comprimate rotunde, convexe, de culoare albă sau aproape albă, gravate pe o parte cu „4833 G” și pe cealaltă cu „30/4”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tandemact este indicat ca tratament de a doua intenție la pacienții adulți cu diabet zaharat de tip 2, care prezintă intoleranță la metformină sau pentru care metformina este contraindicată și care urmează deja un tratament cu o asociere de pioglitazonă și glimepiridă.

Răspunsul pacienților la tratament trebuie evaluat după 3 până la 6 luni de la inițierea tratamentului cu pioglitazonă (de exemplu scăderea HbA_{1c}). Administrarea pioglitazonei trebuie întreruptă la pacienții care nu răspund corespunzător la acest tratament. În contextul riscului posibil existent în cazul tratamentului îndelungat, la vizitele de rutină ulterioare medicii trebuie să analizeze dacă tratamentul și-a păstrat beneficiile (vezi pct. 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Tandemact este de un comprimat, administrat o dată pe zi.

În cazul în care pacienții raportează apariția hipoglicemiei, trebuie redusă doza de Tandemact sau trebuie luat în considerare un tratament fără asociere.

În cazul în care pacienților li se administrează pioglitazonă în asociere cu alte sulfoniluree decât glimepiridă, pacienții trebuie stabiliți cu pioglitazonă și glimepiridă administrate concomitent, înainte de trecerea la Tandemact.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Medicii trebuie să inițieze tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă și să crească doza treptat, în special în cazul în care pioglitazonă este asociată cu insulină (vezi pct. 4.4, Retenția hidrică și insuficiența cardiacă).

Insuficiență renală

Tandemact nu trebuie utilizat la pacienții cu tulburări severe ale funcției renale (clearance-ul creatininei < 30 ml/min, vezi pct. 4.3).

Insuficiență hepatică

Tandemact nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Tandemact la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Comprimatele se administrează oral, cu puțin timp înainte de prima masă principală sau în timpul acesteia. Comprimatele trebuie înghițite, cu un pahar cu apă.

4.3 Contraindicații

Tandemact este contraindicat la pacienții cu:

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la alte sulfoniluree ori sulfonamide
- Insuficiență cardiacă sau antecedente de insuficiență cardiacă (stadiile NYHA de la I la IV)
- Neoplasm de vezică urinară confirmat în prezent sau antecedente de neoplasm de vezică urinară
- Hematurie macroscopică neinvestigată
- Insuficiență hepatică
- Diabet zaharat de tip 1
- Comă diabetică
- Cetoacidoză diabetică
- Tulburări severe ale funcției renale (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)
- Sarcină
- Alăptare (vezi pct. 4.6)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nu există experiență din studii clinice cu alte medicamente antidiabetice orale asociate tratamentului cu Tandemact și nici cu glimepiridă și pioglitazonă administrate concomitent.

Hipoglicemie

Dacă mesele sunt luate la ore neregulate sau sunt omise, tratamentul cu Tandemact poate determina hipoglicemie, din cauza componentei sulfoniluree. Aproape întotdeauna, simptomele pot fi ținute sub control imediat, prin aportul rapid de carbohidrați (zahăr). Îndulcitorii artificiali nu au nici un efect.

Se cunoaște de la alte sulfoniluree că, în pofida contramăsurilor inițiale aplicate cu succes, hipoglicemia poate recidiva. Hipoglicemia severă sau prelungită, ținută sub control numai temporar cu cantitățile obișnuite de zahăr, necesită tratament medical imediat și, ocazional, spitalizare.

Tratamentul cu Tandemact necesită monitorizarea regulată a glicemiei.

Retenție de lichide și insuficiență cardiacă

Pioglitazona poate determina retenție de lichide, care poate exacerba sau precipita insuficiența cardiacă. Atunci când sunt tratați pacienți care au cel puțin un factor de risc pentru dezvoltarea insuficienței cardiace congestive (de exemplu infarct miocardic în antecedente sau boală coronariană simptomatică sau vârstnici), medicii trebuie să inițieze tratamentul cu cea mai mică doză de pioglitazonă disponibilă și apoi să crească doza treptat. Pacienții trebuie ținuti sub observație, mai ales cei cu fracție de ejeție redusă, pentru depistarea semnelor și simptomelor de insuficiență cardiacă, creștere în greutate sau apariția edemelor. Au existat cazuri de insuficiență cardiacă raportate după punerea pe piață, când pioglitazona a fost utilizată în asociere cu insulina sau la pacienții cu antecedente de insuficiență cardiacă. Deoarece insulina și pioglitazona sunt ambele asociate cu retenția de lichide, administrarea concomitentă poate crește riscul de edem. De asemenea, după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de edeme periferice și insuficiență cardiacă la pacienții tratați concomitent cu pioglitazonă și antiinflamatoare nesteroidiene, inclusiv inhibitori selectivi ai COX-2. Administrarea de Tandemact trebuie întreruptă dacă apar orice semne de deteriorare a funcției cardiace.

Un studiu de evaluare a efectelor cardiovasculare ale pioglitazonei a fost efectuat la pacienți cu vârsta sub 75 ani, cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune severă a vaselor mari, preexistentă. Pioglitazona sau placebo au fost adăugate la tratamentul antidiabetic și cardiovascular existent, pentru o perioadă de până la 3,5 ani. Acest studiu a demonstrat o creștere a cazurilor de insuficiență cardiacă raportate; cu toate acestea, acest lucru nu a determinat creșterea mortalității în cadrul acestui studiu.

Vârstnici

Asocierea pioglitazonei cu insulină trebuie făcută cu precauție la vârstnici din cauza riscului crescut de insuficiență cardiacă gravă.

Având în vedere riscurile specifice vârstei (în special neoplasmul de vezică urinară, fracturile și insuficiența cardiacă), raportul dintre beneficii și riscuri trebuie evaluat cu atenție atât înainte cât și în timpul tratamentului la vârstnici.

Neoplasm de vezică urinară

Într-o analiză a unui grup de studii clinice randomizate (o meta-analiză) s-au raportat mai multe cazuri de neoplasm de vezică urinară (19 cazuri din cei 12506 pacienți cărora li se administra pioglitazonă; 0,15%), în comparație cu grupul de control (7 cazuri din cei 10212 pacienți cărora nu li se administra pioglitazonă; 0,07%) $RR = 2,64$ (ÎI 95% 1,11-6,31, $p = 0,029$). În urma excluderii din studiu a pacienților care fuseseră tratați timp de mai puțin de un an cu medicația de studiu la momentul diagnosticării neoplasmului de vezică urinară, au rămas 7 cazuri (0,06%) în grupul cu pioglitazonă și 2 cazuri (0,02%) în grupul de control. Studii epidemiologice au demonstrat, de asemenea, existența unui risc ușor crescut de neoplasm de vezică urinară la pacienți diabetici tratați cu pioglitazonă, deși nu toate studiile au identificat un risc crescut semnificativ din punct de vedere statistic.

Factorii de risc pentru neoplasmul de vezică urinară trebuie evaluați înaintea inițierii tratamentului cu pioglitazonă (factorii de risc includ vârsta, antecedente legate de statutul de fumător, expunerea la anumiți factori ocupaționali sau la chimioterapie, de exemplu ciclofosamidă sau radioterapie anterioară în zona pelviană). Orice hematurie macroscopică trebuie investigată înaintea inițierii tratamentului cu pioglitazonă.

Pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului curant dacă în timpul tratamentului apar hematuria macroscopică sau alte simptome cum este disuria sau nevoia imperioasă de a urina.

Funcția hepatică

Au fost raportate cazuri rare de creștere a valorilor enzimelor hepatice și disfuncție hepatocelulară în cadrul experienței dobândite după punerea pe piață a pioglitazonei și glimepiridei (vezi pct. 4.8). Deși în cazuri foarte rare a fost raportat decesul, nu a fost stabilită o relație de cauzalitate.

Prin urmare, se recomandă ca pacienții tratați cu Tandemact să fie periodic monitorizați din punct de vedere al valorilor enzimelor hepatice. La toți pacienții, valorile enzimelor hepatice trebuie verificate înainte de începerea tratamentului cu Tandemact. Tratamentul cu Tandemact nu trebuie început la pacienții cu valori inițiale crescute ale enzimelor hepatice ($ALT > 2,5 \times$ limita superioară a valorilor normale) sau care prezintă oricare alte semne de boală hepatică.

După începerea tratamentului cu Tandemact, se recomandă ca valorile enzimelor hepatice să fie monitorizate periodic, în funcție de recomandarea medicului. În cazul în care în timpul tratamentului cu Tandemact valorile ALT sunt de 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale, valorile enzimelor hepatice trebuie verificate din nou cât mai curând posibil. Dacă valorile ALT rămân $> 3 \times$ limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt. În cazul în care un pacient prezintă simptome care sugerează o disfuncție hepatică, simptome care pot include greață inexplicabilă, vărsături, durere abdominală, fatigabilitate, anorexie și/sau urină hipercromă, valorile enzimelor hepatice trebuie verificate. Decizia continuării sau nu a tratamentului cu Tandemact trebuie luată de către medic, în funcție de rezultatele testelor de laborator. În cazul în care se observă apariția icterului, tratamentul cu acest medicament trebuie întrerupt.

Creșterea în greutate

În cadrul studiilor clinice cu pioglitazonă și sulfoniluree, administrate ca monoterapie sau în asociere, au existat dovezi de creștere în greutate dependentă de doză, care poate fi cauzată de acumularea de țesut adipos și, în unele cazuri, a fost asociată cu retenția de lichide. În unele cazuri, creșterea în greutate poate fi un simptom al insuficienței cardiace și, prin urmare, greutatea trebuie ținută sub supraveghere atentă. O parte a tratamentului antidiabetic o constituie controlul regimului alimentar. Pacienții trebuie sfătuiți să respecte cu strictețe un regim alimentar controlat caloric.

Hematologie

Rar, în timpul tratamentului cu glimepiridă au fost observate modificări hematologice (vezi pct. 4.8). Prin urmare, tratamentul cu Tandemact necesită monitorizare hematologică periodică (mai ales a numărului de leucocite și trombocite).

În timpul tratamentului cu pioglitazonă, a existat o ușoară scădere a valorii medii de hemoglobină (reducere relativă de 4%) și a hematocritului (reducere relativă de 4,1%), în funcție de hemodiluție. Modificări similare au fost observate la pacienții tratați cu metformină (reducere relativă a hemoglobinei de 3–4% și a hematocritului de 3,6–4,1%) și într-o mai mică măsură la pacienții tratați cu sulfoniluree și insulină (reducere relativă a hemoglobinei de 1–2% și a hematocritului de 1–3,2%), în cadrul studiilor clinice controlate comparative cu pioglitazonă.

Tratamentul cu medicamente sulfonilureice al pacienților cu deficit de G6PD poate determina apariția anemiei hemolitice. Având în vedere faptul că glimepirida face parte din categoria chimică a medicamentelor sulfonilureice, este necesară prudență la pacienții cu deficit de G6PD și trebuie luată în considerare alternativa utilizării unui medicament non-sulfonilureic.

Tulburări oculare

După punerea pe piață au fost raportate cazuri de primă apariție sau de agravare a edemului macular diabetic cu scăderea acuității vizuale la tiazolidinedione, inclusiv pioglitazonă. Mulți dintre acești pacienți au raportat și edem periferic concomitent. Nu este clar dacă există sau nu o asociere directă

între pioglitazonă și edemul macular, însă medicul care prescrie medicamentul trebuie să ia în considerare posibilitatea apariției edemului macular, în cazul în care pacienții raportează tulburări de acuitate vizuală; trebuie luată în considerare efectuarea unui consult oftalmologic adecvat.

Sindrom ovarian polichistic

Ca urmare a îmbunătățirii acțiunii insulinei, tratamentul cu pioglitazonă la paciențele cu ovare polichistice poate determina reluarea ovulației. Aceste paciente pot rămâne gravide. Paciente trebuie atenționate asupra riscului de sarcină și, dacă o pacientă dorește să rămână gravidă ori dacă apare o sarcină, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.6).

Altele

Într-o analiză globală a reacțiilor adverse referitoare la fractura osoasă din studii clinice dublu orb, controlate, randomizate, s-a observat o incidență crescută a fracturilor osoase la femei (vezi pct. 4.8).

Incidența calculată a fracturilor a fost de 1,9 fracturi la 100 pacient-ani la femeile tratate cu pioglitazonă și de 1,1 fracturi la 100 pacient-ani la femeile tratate cu un comparator. Conform acestui set de date, excesul de risc observat pentru femeile tratate cu pioglitazonă este de 0,8 fracturi la 100 pacient-ani de utilizare.

Unele studii epidemiologice au sugerat un risc crescut de fracturi similar atât la bărbați cât și la femei.

Riscul de fractură trebuie avut în vedere în cazul pacienților cărora li se administrează pioglitazonă în cadrul unui tratament pe perioadă îndelungată (vezi pct. 4.8).

Pioglitazona trebuie folosită cu precauție în cazul administrării concomitente de inhibitori (de exemplu gemfibrozil) sau inductori (de exemplu rifampicină) ai citocromului P450 2C8. Glicemia trebuie monitorizată îndeaproape. Trebuie luată în considerare ajustarea dozei de pioglitazonă în limitele de dozaj recomandate sau modificarea tratamentului antidiabetic (vezi pct. 4.5).

Comprimatele conțin lactoză monohidrat și, prin urmare, nu trebuie administrate la pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii formale privind interacțiunile pentru Tandemact; cu toate acestea, administrarea concomitentă a substanțelor active la pacienți în cadrul utilizării clinice nu a determinat interacțiuni neașteptate. Următoarele afirmații reflectă informațiile disponibile cu privire la substanțele active luate individual (pioglitazonă și glimepiridă).

Pioglitazonă

S-a raportat că administrarea concomitentă de pioglitazonă și gemfibrozil (un inhibitor al citocromului P450 2C8) determină o creștere de 3 ori a ASC a pioglitazonei. Poate fi necesară o reducere a dozei de pioglitazonă în cazul administrării concomitente de gemfibrozil. Trebuie luat în considerare controlul atent al glicemiei (vezi pct. 4.4). S-a raportat că administrarea concomitentă de pioglitazonă și rifampicină (un inductor al citocromului P450 2C8) determină o scădere cu 54% a ASC a pioglitazonei. Poate fi necesară creșterea dozei de pioglitazonă în cazul administrării concomitente de rifampicină. Trebuie luat în considerare controlul atent al glicemiei (vezi pct. 4.4).

Studiile de interacțiune au arătat că pioglitazona nu are nici un efect semnificativ asupra farmacocineticii sau a farmacodinamiei digoxinei, warfarinei, fenprocumonului și metforminei.

Administrarea concomitentă de pioglitazonă și sulfoniluree nu pare să afecteze farmacocinetica sulfonilureei. Studiile efectuate la om nu sugerează nici o inducere a principalului citocrom inductibil P450, 1A, 2C8/9 și 3A4. Studiile *in vitro* nu arată nici o inhibare a unui subtip de citocrom P450. Nu sunt de așteptat interacțiuni cu substanțele metabolizate de către aceste enzime, de exemplu contraceptivele orale, ciclosporina, blocante ale canalelor de calciu și inhibitorii ai HMGCoA reductazei.

Glimepiridă

În cazul în care glimepirida este administrată simultan cu anumite alte medicamente, poate apărea atât o creștere, cât și o reducere nedorită a acțiunii hipoglicemice a glimepiridei. Din acest motiv, trebuie să se administreze alte medicamente împreună cu Tandemact numai după ce a fost informat medicul (sau dacă medicul prescrie acest lucru).

Pe baza experienței cu glimepiridă și cu alte sulfoniluree, trebuie menționate următoarele interacțiuni.

Poate apărea potențarea efectului de scădere a glucozei din sânge și, prin urmare, în unele situații poate apărea hipoglicemia, în cazul administrării uneia dintre următoarele substanțe active, de exemplu:

fenilbutazonă, azapropazonă și oxifenbutazonă
insulină și medicamente antidiabetice orale
metformină
salicilați și acid p-amino-salicilic
steroizi anabolici și hormoni sexuali masculini
cloramfenicol
claritromicină
anticoagulante cumarinice
disopiramidă
fenfluramină
fibrati
inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA)
fluoxetină
alopurinol
simpatolitice
ciclo-, tro- și ifosfamide
sulfinpirazonă
anumite sulfonamide cu acțiune de lungă durată
tetraciline
inhibitori ai MAO
antibiotice chinolone
probenecid
miconazol
pentoxifilină (doză mare administrată parenteral)
tritocualină
fluconazol

Poate apărea diminuarea efectului de scădere a glucozei din sânge și, prin urmare, creșterea valorilor glucozei din sânge, în cazul administrării uneia dintre următoarele substanțe active, de exemplu:

estrogeni și progestogeni
saluretice, diuretice tiazidice
medicamente de stimulare a glandei tiroide, glucocorticoizi,
derivați ai fenotiazinei, clorpromazină
adrenalină și simpaticomimetice,
acid nicotinic (în doze mari) și derivați ai acidului nicotinic
laxative (utilizare pe termen lung)

fenitoină, diazoxidă
glucagon, barbiturice și rifampicină
acetozolamidă

Antagoniștii H₂, beta-blocantele, clonidina și rezerpina pot determina fie o potențare, fie o diminuare a efectului de scădere a glucozei din sânge.

Sub influența substanțelor active simpatolitice, cum sunt beta-blocantele, clonidina, guanetidina și rezerpina, semnele de reacție adrenergică compensatorie la hipoglicemie pot fi reduse sau absente.

Aportul de alcool etilic poate potența sau diminua acțiunea hipoglicemiantă a glimepiridei, într-un mod care nu poate fi prevăzut.

Glimepirida poate fie să potențeze, fie să diminueze efectele derivaților cumarinici.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă / Contracepția la bărbați și femei

Tandemact nu este recomandat la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Tratamentul cu Tandemact trebuie întrerupt dacă o pacientă dorește să rămână gravidă.

Sarcina

Riscul legat de pioglitazonă

Nu există date adecvate privind utilizarea de pioglitazonă la femeile gravide. Studiile la animale cu pioglitazonă au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut.

Riscul legat de glimepiridă

Nu există date adecvate privind utilizarea de glimepiridă la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere care sunt, cel mai probabil, legate de acțiunea farmacologică (hipoglicemică) a glimepiridei.

Tandemact este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). În cazul apariției sarcinii, tratamentul cu Tandemact trebuie întrerupt.

Alăptarea

Derivații din sulfoniluree, cum este glimepirida, se elimină în laptele matern. S-a demonstrat prezența pioglitazonei în laptele femelelor de șobolani. Nu se cunoaște dacă pioglitazona se excretă în laptele uman.

Tandemact este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Studiile cu pioglitazonă la animale nu au evidențiat efecte asupra indicilor copulației, fecundității sau fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tandemact are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Capacitatea pacientului de a se concentra și de a reacționa poate fi afectată ca urmare a hipoglicemiei sau a hiperglicemiei determinate de glimepiridă sau, de exemplu, ca urmare a afectării funcției vizuale. Aceasta poate constitui un risc în situațiile în care aceste capacități au o importanță specială (de exemplu în timpul conducerii unui vehicul sau al folosirii de utilaje).

Pacienții trebuie sfătuiți să-și ia măsuri de precauție astfel încât să evite apariția hipoglicemiei în timp ce conduc un vehicul. Acest aspect este important mai ales în cazul persoanelor care nu cunosc bine sau chiar deloc semnele de hipoglicemiei sau se confruntă adesea cu episoade de hipoglicemie. Acestea trebuie avute în vedere dacă se recomandă conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor în aceste condiții.

Pacienții care prezintă tulburări vizuale trebuie să fie precauți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Au fost efectuate studii clinice cu pioglitazonă asociată cu glimepiridă (vezi pct. 5.1). Majoritatea reacțiilor hipoglicemice apar imediat din cauza componentei sulfonilureice a Tandemact. Aproape întotdeauna, simptomele pot fi controlate prompt prin administrarea imediată de carbohidrați (zahăr). Aceasta este o reacție gravă care poate apărea mai puțin frecvent ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) (vezi pct. 4.4). Rar ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) pot apărea trombocitopenie, leucopenie, eritrocitopenie, granulocitopenie, agranulocitoză, anemie hemolitică și pancitopenie moderate până la severe (vezi pct. 4.4). Alte reacții cum sunt fracturi osoase, creșterea în greutate și edemele pot apărea mai puțin frecvent ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) (vezi pct. 4.4).

Listă a reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate în cadrul studiilor clinice dublu-orb și după punerea pe piață sunt enumerate mai jos, folosindu-se termenul preferat MedDRA pe aparate, sisteme și organe și cu o frecvență absolută. Frecvențele se definesc astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a incidenței și gravității.

Reacții adverse	Frecvența reacțiilor adverse		
	Pioglitazonă	Glimepiridă	Tandemact
Infecții și infestări			
infecții ale căilor respiratorii superioare	frecvente		frecvente
sinuzită	mai puțin frecventă		mai puțin frecventă
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			
neoplasm de vezică urinară	mai puțin frecventă		mai puțin frecventă
Tulburări hematologice și limfatice			
modificări hematologice ¹		rare	rare
Tulburări ale sistemului imunitar			
șoc alergic ²		foarte rară	foarte rară
vasculită alergică ²		foarte rară	foarte rară
hipersensibilitate și reacții alergice ³	cu frecvență necunoscută		cu frecvență necunoscută

Reacții adverse	Frecvența reacțiilor adverse		
	Pioglitazonă	Glimepiridă	Tandemact
Tulburări metabolice și de nutriție			
hipoglicemie			mai puțin frecventă
Creștere a apetitului alimentar			mai puțin frecventă
Tulburări ale sistemului nervos			
amețeli			frecvente
hipoestezie	frecventă		frecventă
cefalee			mai puțin frecventă
insomnie	mai puțin frecventă		mai puțin frecventă
Tulburări oculare			
tulburare a vederii ⁴	frecventă		mai puțin frecventă
edem macular	cu frecvență necunoscută		cu frecvență necunoscută
Tulburări acustice și vestibulare			
vertij			mai puțin frecventă
Tulburări gastro-intestinale⁵			
flatulență			frecventă
vărsături		foarte rare	foarte rare
diaree		foarte rară	foarte rară
greață		foarte rară	foarte rară
durere abdominală		foarte rară	foarte rară
presiune abdominală		foarte rară	foarte rară
senzație de sațietate		foarte rară	foarte rară
Tulburări hepatobiliare⁶			
hepatită		foarte rară	foarte rară
insuficiență hepatică (asociată cu colestază și icter)		foarte rară	foarte rară
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			
hiperhidroză			mai puțin frecventă
fotosensibilitate		foarte rară	foarte rară
urticarie ²		cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută
prurit ²		cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută
erupții cutanate tranzitorii ²		cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			
fractură osoasă ⁷	frecventă		frecventă
Tulburări renale și ale căilor urinare			
glicozurie			mai puțin frecventă
proteinurie			mai puțin frecventă
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			

Reacții adverse	Frecvența reacțiilor adverse		
	Pioglitazonă	Glimepiridă	Tandemact
edem ⁸			frecventă
fatigabilitate			mai puțin frecventă
Investigații diagnostice			
creștere ponderală ⁹	frecventă	frecventă	frecventă
creștere a valorilor lactat dehidrogenazei			mai puțin frecventă
scădere a concentrațiilor plasmatice de sodiu		foarte rară	foarte rară
creștere a valorilor alaninamino-transferazei ¹⁰	cu frecvență necunoscută		cu frecvență necunoscută

Descrierea unor reacții adverse selectate

¹ Pot apărea trombocitopenia, leucopenia, eritrocitopenia, granulocitopenia, agranulocitoza, anemia hemolitică și pancitopenia, moderate până la severe. În general, acestea sunt reversibile la întreruperea tratamentului.

² În cazuri foarte rare, reacțiile ușoare de hipersensibilitate pot evolua către reacții grave, cu dispnee, scăderea marcată a tensiunii arteriale și uneori șoc. Pot apărea reacții de hipersensibilitate cutanată, cum sunt pruritul, erupția cutanată și urticaria. Este posibilă hipersensibilitatea încrucișată cu sulfonilureele, sulfonamidele sau substanțele înrudite.

³ După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de reacții de hipersensibilitate la pacienții tratați cu pioglitazonă. Aceste reacții includ anafilaxie, angioedem și urticarie.

⁴ Tulburările de vedere au fost raportate în principal la începutul tratamentului și sunt legate de modificările glicemiei, din cauza unei modificări temporare a tumefierii țesuturilor și a indicelui de refracție al cristalinului, observate și la alte medicamente antidiabetice.

⁵ Tulburările gastro-intestinale sunt foarte rare și rareori determină întreruperea tratamentului.

⁶ Poate apărea creșterea valorilor enzimelor hepatice. În cazuri foarte rare, poate apărea deteriorarea funcției hepatice (de exemplu cu colestază și icter), precum și hepatită, care poate progresa până la insuficiență hepatică.

⁷ S-a efectuat o analiză globală a raportărilor de reacțiilor adverse referitoare la fracturile osoase din studii clinice dublu orb, controlate cu un comparator, randomizate, care au cuprins peste 8100 de pacienți tratați cu pioglitazonă și 7400 de pacienți tratați cu un comparator, pe o perioadă de până la 3,5 ani. S-a observat o frecvență mai mare a fracturilor la femeile cărora li s-a administrat pioglitazonă (2,6%) față de comparator (1,7%). Nu a existat o creștere a frecvenței fracturilor la bărbații tratați cu pioglitazonă (1,3%), față de comparator (1,5%). În studiul PROactive, desfășurat pe durata a 3,5 ani, 44/870 (5,1%; 1,0 fracturi la 100 pacient-ani) dintre femeile tratate cu pioglitazonă au prezentat fracturi, față de 23/905 (2,5%; 0,5 fracturi la 100 pacient-ani) dintre pacientele tratate cu un comparator. Prin urmare, creșterea riscului de fracturi observată pentru femeile tratate cu pioglitazonă în acest studiu este de 0,5 fracturi la 100 pacient-ani de utilizare. Nu a existat o creștere a frecvenței fracturilor la bărbații tratați cu pioglitazonă (1,7%), față de comparator (2,1%). Ulterior punerii medicamentului pe piață au fost raportate fracturi osoase atât la pacienții de sex masculin, cât și la cei de sex feminin (vezi pct. 4.4).

⁸ Edemul a fost raportat la 6-9% dintre pacienții tratați cu pioglitazonă pe o perioadă de un an, în cadrul studiilor clinice controlate. Incidența apariției edemului în grupurile comparatoare (sulfoniluree, metformină) a fost de 2-5%. Cazurile de edem raportate au fost în general ușoare până la moderate și de regulă nu au necesitat întreruperea tratamentului.

⁹ În cadrul studiilor clinice controlate cu substanțe active comparative, creșterea medie în greutate, în cazul administrării de pioglitazonă ca monoterapie, a fost de 2-3 kg pe o perioadă de un an. Acest rezultat este similar celui observat în cadrul unui grup comparator tratat cu sulfoniluree ca substanță activă. În cadrul studiilor clinice în care s-a asociat pioglitazonă la tratamentul cu sulfoniluree s-a observat o creștere medie în greutate de 2,8 kg pe o perioadă de un an.

¹⁰ În cadrul studiilor clinice efectuate cu pioglitazonă, incidența creșterii valorilor ALT cu mai mult de trei ori decât limita superioară a valorilor normale a fost egală cu placebo, dar mai mică decât cea observată la grupurile comparatoare cu metformină sau sulfoniluree. Valorile medii ale enzimelor hepatice au scăzut după tratamentul cu pioglitazonă.

În cadrul studiilor clinice controlate, incidența cazurilor de insuficiență cardiacă raportate în timpul tratamentului cu pioglitazonă a fost aceeași cu cea a grupelor de tratament cu placebo, metformină și sulfoniluree, însă a crescut în cazul asocierii cu insulina. În cadrul unui studiu de evaluare a efectelor, realizat la pacienți cu afecțiune severă a vaselor mari, preexistentă, incidența insuficienței cardiace grave a fost cu 1,6% mai mare la pioglitazonă decât la placebo, atunci când pioglitazona a fost adăugată la tratamentul care includea insulină. Totuși, aceasta nu a dus la o creștere a mortalității în acest studiu. În acest studiu la pacienți tratați cu pioglitazonă și insulină, a fost observat un procentaj mai mare de pacienți cu insuficiență cardiacă printre pacienții cu vârsta ≥ 65 ani comparativ cu pacienții cu vârsta sub 65 de ani (9,7% față de 4,0%). La pacienții tratați cu insulină neasociată cu pioglitazonă, incidența insuficienței cardiace a fost de 8,2% la cei cu vârsta ≥ 65 de ani față de 4,0% la pacienții cu vârsta sub 65 de ani. După punere pe piață, a fost raportată insuficiența cardiacă la utilizarea pioglitazonei, mai frecvent atunci când pioglitazona a fost utilizată în asociere cu insulina sau la pacienții cu antecedente de insuficiență cardiacă (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În cadrul studiilor clinice, pacienții au utilizat pioglitazonă în doze mai mari decât doză maximă recomandată, de 45 mg pe zi. Doza maximă raportată de 120 mg pe zi, administrată timp de patru zile și apoi 180 mg pe zi timp de șapte zile nu a fost asociată cu nici un fel de simptome.

După ingestia unei supradoze de glimepiridă, poate apărea hipoglicemia, care durează de la 12 la 72 ore și poate recidiva după recuperarea inițială. Este posibil ca simptomele să nu apară timp de până la 24 ore de la ingestie. În general, se recomandă supravegherea în spital. Pot apărea greață, vărsături și dureri epigastrice. În general, hipoglicemia poate fi însoțită de simptome neurologice, cum sunt agitația, tremorul, tulburările de vedere, problemele de coordonare, somnolența, coma și convulsiile.

Tratamentul supradozajului cu Tandemact constă în principal în prevenirea absorbției glimepiridei prin provocarea vărsăturilor și apoi ingestia de apă sau limonadă cu cărbune activat (adsorbant) și sulfat de sodiu (laxativ). În cazul ingestiei de cantități mari, se recomandă lavaj gastric, urmat de administrarea de cărbune activat și sulfat de sodiu. În caz de supradozaj (sever), se recomandă spitalizarea într-o unitate de terapie intensivă. Se recomandă administrarea de glucoză cât mai curând posibil, dacă este necesar prin injectarea intravenoasă în bolus a unei cantități de 50 ml soluție de glucoză 50%, urmată de injectarea unei soluții de glucoză 10%, cu monitorizarea strictă a glicemiei. Tratamentul ulterior trebuie să fie simptomatic.

În mod special, la tratarea hipoglicemiei sugarilor și copiilor mici, în urma ingestiei accidentale de Tandemact, doza de glucoză administrată trebuie atent controlată pentru a evita posibilitatea producerii unei hiperglicemii periculoase. Valoarea glicemiei trebuie monitorizată îndeaproape.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antidiabetice, combinații de medicamente antidiabetice orale; codul ATC: A10BD06.

Tandemact combină două substanțe active antidiabetice cu mecanisme complementare de acțiune, pentru îmbunătățirea controlului glicemiei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: pioglitazona, un membru al clasei de tiazolidinedione, și glimepirida, un membru al clasei de sulfoniluree. Tiazolidinedionele acționează în principal prin reducerea rezistenței la insulină, iar sulfonilureele prin inducerea eliberării de insulină din celulele beta pancreatice.

Pioglitazonă

Efectele pioglitazonei pot fi mediate prin reducerea rezistenței la insulină. Se pare că pioglitazona acționează prin activarea receptorilor nucleari specifici (gama receptorul activat de proliferatorului peroxizomului), determinând creșterea sensibilității la insulină a ficatului, celulelor adipoase și celulelor mușchilor scheletici la animale. S-a demonstrat că tratamentul cu pioglitazonă scade gluconeogeneza hepatică și crește distribuția periferică a glucozei, în caz de rezistență la insulină.

Controlul glicemiei, în condiții de repaus alimentar și postprandial, este îmbunătățit la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Îmbunătățirea controlului glicemic este asociat cu o reducere a concentrațiilor plasmatice de insulină atât în condiții de repaus alimentar, cât și postprandial. Un studiu clinic efectuat cu pioglitazonă față de gliclazidă ca monoterapie a fost prelungit până la doi ani, pentru evaluarea intervalului de timp până la eșuarea tratamentului (definită prin valoarea de $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ după primele șase luni de tratament). Analiza Kaplan-Meier a arătat un timp mai scurt până la eșecul tratamentului la pacienții tratați cu gliclazidă, comparativ cu pioglitazonă. La doi ani, controlul glicemic (definit prin $HbA_{1c} < 8,0\%$) a fost susținut la 69% dintre pacienții tratați cu pioglitazonă, comparativ cu 50% dintre cei tratați cu gliclazidă. În cadrul unui studiu de doi ani cu tratament asociat, în care au fost comparate pioglitazona și gliclazida asociate metforminei, controlul glicemic măsurat ca modificarea medie față de valorile inițiale ale HbA_{1c} , a fost similar între grupele de tratament, după un an. Rata de deteriorare a HbA_{1c} în al doilea an a fost mai mică la pioglitazonă decât la gliclazidă.

În cadrul unui studiu controlat placebo, pacienții cu control inadecvat al glicemiei, în pofida unei perioade de trei luni de optimizare cu insulină, au fost randomizați la pioglitazonă sau placebo pentru o perioadă de 12 luni. Pacienții care au utilizat pioglitazonă au prezentat o scădere medie a valorii HbA_{1c} de 0,45% comparativ cu cei care au continuat tratamentul numai cu insulină, precum și o scădere a dozei de insulină în cadrul grupului tratat cu pioglitazonă.

Analiza HOMA arată că pioglitazona îmbunătățește funcționarea celulei beta, crescând în același timp sensibilitatea la insulină. Studiile clinice cu o durată de doi ani au demonstrat menținerea acestui efect.

În cadrul studiilor clinice cu o durată de un an, pioglitazona a prezentat sistematic o reducere semnificativă din punct de vedere statistic a proporției albumină/creatinină, comparativ cu valorile inițiale.

Efectul pioglitazonei (monoterapie 45 mg față de placebo) a fost studiat în cadrul unui studiu clinic cu durată redusă, de 18 săptămâni, efectuat la pacienți cu diabet zaharat de tip 2. Pioglitazona a fost asociată cu o creștere importantă în greutate. Țesutul adipos visceral a scăzut în mod semnificativ, observându-se în același timp o creștere a masei de țesut adipos extra-abdominal. Modificările similare ale distribuției țesutului adipos la pioglitazonă au fost însoțite de o îmbunătățire a sensibilității la insulină. În majoritatea studiilor clinice, au fost observate scăderi ale concentrațiilor trigliceridelor plasmatice totale și acizilor grași liberi, și creșteri ale concentrațiilor de HDL colesterol comparativ cu placebo, cu creșteri mici, dar nesemnificative din punct de vedere clinic, ale concentrațiilor de LDL colesterol. În cadrul studiilor clinice cu o durată de până la doi ani, pioglitazona a redus concentrația

plasmatică a trigliceridelor totale și a acizilor grași liberi și a crescut concentrațiile de HDL colesterol, comparativ cu placebo, metformină sau gliclazidă. Comparativ cu placebo, pioglitazona nu a determinat creșteri semnificative din punct de vedere statistic ale valorilor de HDL colesterol, fiind observate în același timp reduceri la metformină și gliclazidă. În cadrul unui studiu cu o durată de 20 săptămâni, în afară de reducerea valorilor trigliceridelor în condiții de post alimentar, pioglitazona a redus hipertrigliceridemia postprandială printr-un efect atât asupra trigliceridelor absorbite, cât și a celor sintetizate hepatic. Aceste efecte au fost independente de efectele pioglitazonei asupra glicemiei și au fost semnificativ diferite din punct de vedere statistic de glibenclamidă.

În cadrul studiului PROactiv, de evaluare a efectelor cardiovasculare, 5238 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune severă a vaselor mari, preexistentă au fost randomizați la pioglitazonă sau placebo în plus față de tratamentul existent antidiabetic și cardiovascular, pentru o perioadă de până la 3,5 ani. Pacienții incluși în studii au avut vârsta medie de 62 ani; durata medie de existență a diabetului zaharat a fost de 9,5 ani. Aproximativ o treime dintre pacienți urmau tratament cu insulină în asociere cu metformina și/sau o sulfoniluree. Pentru a fi eligibili, pacienții trebuiau să fi avut una sau mai multe dintre următoarele: infarct miocardic, accident vascular cerebral, intervenție cardiacă percutanată sau bypass arterial coronarian cu implant, sindrom coronarian acut, boală arterială coronariană sau boală arterială obstructivă periferică. Aproape jumătate dintre pacienți au avut în antecedente infarct miocardic și aproximativ 20% accident vascular cerebral. Aproximativ jumătate dintre pacienții incluși în studiu au avut cel puțin două dintre criteriile de antecedente cardiovasculare necesare intrării în studiu. Aproape toți subiecții (95%) au utilizat medicamente cardiovasculare (beta-blocante, inhibitori ECA, antagoniști ai angiotensinei II, blocante ale canalelor de calciu, nitrați, diuretice, acid acetilsalicilic, statine, fibrati).

Deși studiul a eșuat în demonstrarea obiectivului primar, reprezentat de o combinație a mortalităților de orice cauză, infarct miocardic non-letal, accident vascular cerebral, sindrom coronarian acut, amputație majoră de membru inferior, revascularizare coronariană și revascularizare a membrului inferior, rezultatele sugerează că nu există motive de îngrijorare la nivel cardiovascular privind administrarea pe termen lung a pioglitazonei. Cu toate acestea, incidența edemului, a creșterii în greutate și a insuficienței cardiace au fost crescute. Nu s-a observat nicio creștere a ratei mortalității cauzate de insuficiența cardiacă

Glimepiridă

Glimepirida acționează în principal prin stimularea eliberării de insulină din celulele beta pancreatice. La fel ca în cazul altor sulfoniluree, acest efect se bazează pe o creștere a reactivității celulelor beta pancreatice la stimulul fiziologic al glucozei. În plus, se pare că glimepirida are efecte extrapancreatice pronunțate, care reprezintă de asemenea premisele altor sulfoniluree.

Eliberarea de insulină

Sulfonilureele reglează secreția de insulină, închizând canalul de potasiu sensibil la ATP din membrana celulelor beta. Închiderea canalului de potasiu induce depolarizarea celulelor beta și determină – prin deschiderea canalelor de calciu – un influx crescut de calciu în celulă. Aceasta duce la eliberarea de insulină prin exocitoză. Glimepirida se leagă cu o viteză de schimb crescută de o proteină a membranei celulei beta care este asociată cu canalul de potasiu sensibil la ATP, însă care este diferit de locul obișnuit de legare a sulfonilureelor.

Activitate extrapancreatică

Efectele extrapancreatice sunt, de exemplu, o îmbunătățire a sensibilității țesutului periferic pentru insulină și o scădere a captării insulinei de către ficat.

Captarea de glucoză din sânge în mușchiul periferic și în țesutul adipos are loc printr-o proteină specială de transport, situată în membrana celulelor. Transportul glucozei în aceste țesuturi este pasul de limitare a vitezei de utilizare a glucozei. Glimepirida crește foarte rapid numărul moleculelor de transport al glucozei active în membranele plasmatice ale mușchilor și celulelor adipoase, determinând stimularea captării glucozei.

Glimepirida crește activitatea fosfolipazei C specifice glicozil-fosfatidilinositolului, care poate fi corelată cu inducerea lipogenezei și a glicogenezei în celulele adipoase și musculare izolate. Glimepirida inhibă sinteza de glucoză la nivelul ficatului, crescând concentrația intracelulară de fructoză-2,6-bifosfat, care la rândul său inhibă gluconeogeneza.

General

La persoanele sănătoase, doza orală minimă eficientă este de aproximativ 0,6 mg. Efectul glimepiridei depinde de doză și poate fi reprodus. Răspunsul fiziologic la exercițiile fizice intense, adică reducerea secreției de insulină, este încă prezent sub tratamentul cu glimepiridă.

Nu a existat nici o diferență semnificativă în ceea ce privește efectul, indiferent dacă glimepirida a fost administrată cu 30 de minute înainte de masă sau imediat înainte. La pacienții cu diabet zaharat, se poate obține un bun control metabolic pe parcursul a 24 de ore, cu o singură doză zilnică.

Cu toate că metabolitul hidroxi al glimepiridei a determinat o scădere ușoară, dar semnificativă a glicemiei la persoanele sănătoase, aceasta justifică numai o mică parte din efectul total.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Tandemact la toate subgrupele de copii și adolescenți în diabetul zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Tandemact

Studiile efectuate la voluntari umani au arătat că Tandemact este bioechivalent cu administrarea de pioglitazonă și glimepiridă sub formă de comprimate separate.

Următoarele afirmații reflectă proprietățile farmacocinetice ale substanțelor active din Tandemact, luate individual.

Pioglitazonă

Absorbție

După administrarea orală, pioglitazona este absorbită rapid, iar concentrațiile plasmatice maxime de pioglitazonă în formă nemodificată sunt atinse în general după 2 ore de la administrare. Au fost observate creșteri proporționale ale concentrației plasmatice la doze între 2 și 60 mg. Concentrația plasmatică la starea de echilibru este atinsă după 4-7 zile de administrare. Administrarea de doze repetate nu determină acumularea de compus parental sau de metaboliți. Absorbția nu este influențată de ingestia de alimente. Biodisponibilitatea absolută este de peste 80%.

Distribuție

La om, volumul de distribuție estimat este de 0,25 l/kg.

Pioglitazona și toți metaboliții activi se leagă în mare măsură de proteinele plasmatice (> 99%).

Metabolizare

Pioglitazona se metabolizează hepatic extensiv prin hidroxilarea grupărilor metilen alifatică. Aceasta se realizează în mod predominant prin citocromul P450 2C8, cu toate că pot fi implicate și alte izoforme, într-o mai mică măsură. Trei dintre cei șase metaboliți identificați sunt activi (M-II, M-III și M-IV). Dacă sunt luate în considerare activitatea, concentrațiile și legarea de proteine, pioglitazona și metabolitul M-III contribuie la eficacitate în aceeași măsură. Pe această bază, contribuția M-IV la eficacitate este de aproximativ trei ori mai mare decât cea a pioglitazonei, în timp ce eficacitatea relativă a M-II este minimă.

Studiile *in vitro* nu au demonstrat că pioglitazona inhibă vreun subtip al citocromului P450. Nu există nici o inducere a principalelor izoenzyme P450 inductibile 1A, 2C8/9 și 3A4 la om.

Studiile de interacțiune au arătat că pioglitazona nu are nici un efect semnificativ asupra farmacocineticii sau a farmacodinamiei digoxinei, warfarinei, fenprocumonei și metforminului. S-a raportat că administrarea concomitentă de pioglitazonă și gemfibrozil (un inhibitor al citocromului P450 2C8) sau rifampicină (un inductor al citocromului P450 2C8) crește și respectiv reduce concentrația plasmatică de pioglitazonă (vezi pct. 4.5).

Eliminare

La om, după administrarea orală de pioglitazonă marcată cu izotop radioactiv, aceasta s-a regăsit în principal în materiile fecale (55%) și în cantitate mai mică în urină (45%). La animale, în urină sau în materiile fecale poate fi detectată numai o cantitate mică de pioglitazonă sub formă nemodificată. La om, timpul mediu de înjumătățire plasmatică a pioglitazonei sub formă nemodificată este de 5-6 ore, iar pentru metaboliții săi activi totali de 16-23 ore.

Liniaritate/non-liniaritate

Studiile cu doze unice au demonstrat linearitatea parametrilor farmacocinetici pentru intervalul terapeutic de dozare.

Vârșnici

Parametrii farmacocinetici la starea de echilibru sunt similari la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste și la subiecții tineri.

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală, concentrațiile plasmatice ale pioglitazonei și ale metaboliților acesteia sunt mai reduse decât cele observate la subiecții cu funcție renală normală, însă clearance-ul oral al substanței parentale este similar. Astfel, concentrația plasmatică de pioglitazonă liberă (nelegată) este nemodificată.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Concentrația plasmatică de pioglitazonă este nemodificată, însă cu un volum de distribuție crescut. Prin urmare, clearance-ul intrinsec este redus, împreună cu o fracție mai mare de pioglitazonă nelegată.

Glimepiridă

Absorbție

Biodisponibilitatea glimepiridei după administrarea orală este completă. Ingestia de alimente nu are o influență relevantă asupra absorbției, doar viteza de absorbție este ușor diminuată. Concentrațiile plasmatice maxime ($C_{\max}$) sunt atinse la aproximativ 2,5 ore de la administrarea orală (în medie 0,3 μg/ml la doze multiple de 4 mg pe zi).

Distribuție

Glimepirida are un volum de distribuție foarte redus (aproximativ 8,8 litri), care este în principal egal cu spațiul de distribuție al albuminei, cu o legare crescută de proteine (> 99%) și un clearance redus (aproximativ 48 ml/min).

La animale, glimepirida este excretată în lapte. Glimepirida traversează bariera feto-placentară. Traversarea barierei hematoencefalice este redusă.

Metabolizare și eliminare

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică, care are relevanță pentru concentrațiile plasmatice la doze multiple, este de aproximativ 5-8 ore. După administrarea de doze mari, au fost observați timpi medii de înjumătățire plasmatică ușor mai lungi.

După administrarea unei singure doze de glimepiridă marcată cu izotop radioactiv, 58% din radioactivitate s-a regăsit în urină, iar 35% în materiile fecale. În urină nu s-a detectat substanță sub formă nemodificată. Atât în urină, cât și în materiile fecale, au fost identificați doi metaboliți – cel mai probabil rezultați din metabolizarea hepatică (principală enzimă este CYP2C9): derivatul hidroxil și derivatul carboxil. După administrarea orală de glimepiridă, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a acestor metaboliți a fost de 3-6, respectiv 5-6 ore.

Comparația dozelor unice cu cele multiple, administrate o dată pe zi, nu a relevat diferențe semnificative ale parametrilor farmacocinetici, iar variabilitatea intraindividuală a fost foarte redusă. Nu a existat o acumulare relevantă.

Parametrii farmacocinetici au fost similari la bărbați și la femei, precum și la pacienții tineri și cei vârstnici (peste 65 ani). La pacienții cu un clearance al creatininei redus, a existat o tendință de creștere a clearance-ului glimepiridei și de reducere a concentrațiilor plasmatice medii, cel mai probabil ca urmare a unei eliminări mai rapide, datorită unei legări reduse de proteine. Eliminarea celor doi metaboliți pe cale renală a fost afectată. În general, la acești pacienți nu se așteaptă nici un risc suplimentar de acumulare.

La cinci pacienți fără diabet zaharat după o intervenție chirurgicală de canal biliar, parametrii farmacocinetici au fost similari cu cei observați la persoanele sănătoase.

Liniaritate/non-liniaritate

Există o relație liniară între doză și C_{max} și ASC (aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp).

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost efectuate studii la animale cu combinația de substanțe din Tandemact. Următoarele date reprezintă constatări în cadrul studiilor efectuate cu pioglitazonă sau glimepiridă, luate individual.

Pioglitazonă

În cadrul studiilor de toxicitate, au apărut sistematic creșterea volumului plasmatic după hemodiluție, anemie și hipertrofie cardiacă excentrică reversibilă după administrarea de doze repetate la șoareci, șobolani, câini și maimuțe. În plus, au fost observate creșterea depozitelor adipoase și a infiltrărilor. Aceste constatări au fost observate la speciile respective în concentrații plasmatice ≤ 4 ori expunerea clinică. Limitarea creșterii fătului a fost evidentă în cadrul studiilor efectuate cu pioglitazonă, la animale. Acest fapt a fost atribuit acțiunii pioglitazonei de diminuare a hiperinsulinemiei materne și rezistenței crescute la insulină care apare în timpul gestației, reducând prin urmare disponibilitatea substraturilor metabolice pentru creșterea fătului.

Pioglitazona a fost lipsită de potențial genotoxic în cadrul unei serii largi de teste de genotoxicitate efectuate *in vivo* și *in vitro*. S-a evidențiat o incidență crescută a hiperplaziei (masculi și femele) și a tumorilor (masculi) epitelului vezicii urinare la șobolani tratați cu pioglitazonă timp de maxim 2 ani.

S-a emis ipoteza că formarea și prezența calculilor urinari, urmate de iritație și hiperplazie stau la baza mecanismului de apariție a răspunsului carcinogen observat la șobolani masculi. Un studiu cu durata de 24 de luni efectuat la șobolani masculi, privind mecanismul de apariție a tumorilor a demonstrat că administrarea pioglitazonei a determinat creșterea incidenței modificărilor hiperplazice la nivelul vezicii urinare. Acidificarea alimentației a determinat scăderea semnificativă dar nu completă a incidenței de apariție a tumorilor. Prezența microcristalelor a crescut răspunsul hiperplazic dar nu a fost considerată ca fiind cauza principală a modificărilor hiperplazice. Relevanța la om a acestor constatări efectuate la șobolani masculi nu poate fi exclusă.

La șoarecii de ambele sexe nu a existat răspuns carcinogen. Hiperplazia vezicii urinare nu s-a constatat la câinii sau maimuțele tratate cu pioglitazonă timp de până la 12 luni.

În cadrul unui model animal de polipoză adenomatoasă familială, tratamentul cu alte două tiazolidinedione a crescut multiplicarea tumorală la nivelul colonului. Relevanța acestei constatări nu este cunoscută.

Glimepiridă

Efectele preclinice observate au apărut la expuneri suficient de mari față de expunerea umană maximă, indicând o relevanță redusă pentru utilizarea clinică, sau au fost determinate de acțiunea farmacodinamică (hipoglicemie) a compusului. Această constatare se bazează pe studii farmacologice convenționale privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere. În ultimele studii (care acoperă embriotoxicitatea, teratogenitatea și toxicitatea asupra dezvoltării), efectele adverse observate au fost considerate secundare față de efectele hipoglicemizante induse de compus la mamă și la descendenți.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Hidroxipropilceluloză
Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu
Polisorbat 80

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din aluminiu/aluminiu; cutii a câte 28 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Germania

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/366/006

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 08 ianuarie 2007

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 09 septembrie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

08/2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
County Wicklow
Irlanda

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tandemact 30 mg/2 mg comprimate

pioglitazonă/glimepiridă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține pioglitazonă 30 mg (sub formă de clorhidrat) și glimepiridă 2 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Germania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/366/018 28 comprimate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Tandemact 30 mg/2 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tandemact 30 mg/4 mg comprimate

pioglitazonă/glimepiridă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține pioglitazonă 30 mg (sub formă de clorhidrat) și glimepiridă 4 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Germania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/366/006 28 comprimate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Tandemact 30 mg/4 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tandemact 30 mg/2 mg comprimate

pioglitazonă/glimepiridă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

PENTRU AMBALAJELE CU CALENDAR:

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tandemact 30 mg/4 mg comprimate

pioglitazonă/glimepiridă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

PENTRU AMBALAJELE CU CALENDAR:

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Tandemact 30 mg/2 mg comprimate

Tandemact 30 mg/4 mg comprimate

pioglitazonă/glimepiridă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
 - Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
 - Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
 - Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Tandemact și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Tandemact
3. Cum să luați Tandemact
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tandemact
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tandemact și pentru ce se utilizează

Tandemact conține pioglitazonă și glimepiridă, care sunt medicamente antidiabetice, utilizate pentru menținerea sub control a valorilor zahărului din sânge.

Acesta se utilizează la adulți atunci când metformina nu este potrivită pentru tratarea diabetului zaharat de tip 2 (non-insulino-dependent). Acest diabet zaharat de tip 2 apare de regulă în perioada adultă atunci unde organismul fie nu produce suficientă insulină (un hormon care menține sub control valorile zahărului din sânge), fie nu poate utiliza eficient insulina produsă.

Tandemact ajută la ținerea sub control a valorii de zahăr din sângele dumneavoastră, în cazul în care aveți diabet zaharat de tip 2, crescând cantitatea de insulină disponibilă și ajutând organismul dumneavoastră să o utilizeze mai bine. Medicul dumneavoastră va verifica dacă Tandemact acționează corespunzător după 3 până la 6 luni de la începerea tratamentului.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Tandemact

Nu luați Tandemact

- dacă sunteți alergic la pioglitazonă, glimepiridă, alte sulfoniluree sau sulfonamide sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă aveți sau ați avut insuficiență cardiacă
- dacă aveți o boală la nivelul ficatului
- dacă aveți cetoacidoză diabetică (complicație a diabetului zaharat cu scădere rapidă în greutate, greață sau vărsături)
- dacă aveți probleme severe cu rinichii
- dacă aveți sau ați avut în trecut cancer de vezică urinară
- dacă prezentați sânge în urină iar acest semn nu a fost investigat de medicul dumneavoastră
- dacă aveți diabet zaharat insulino-dependent (de tip 1)
- dacă vă aflați în comă diabetică
- dacă sunteți gravidă
- dacă alăptați

Atenționări și precauții

Înainte să luați Tandemact, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului (vezi și pct. 4)

- dacă aveți o problemă cu inima. Unii pacienți care aveau de mult timp diabet zaharat de tip 2 și o boală de inimă sau care au avut un accident vascular cerebral și care au fost tratați cu pioglitazonă asociată cu insulină au dezvoltat insuficiență cardiacă. Informați-vă medicul cât mai curând posibil dacă aveți semne de insuficiență cardiacă ca de exemplu scurtarea respirației sau creștere rapidă în greutate sau umflături localizate (edeme).
- dacă rețineți apă (reținere de fluide) sau dacă aveți probleme cu insuficiența cardiacă, în special dacă aveți peste 75 de ani. De asemenea, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați medicamente antiinflamatoare care pot cauza, de asemenea, reținere de lichide și umflături.
- dacă aveți un tip special de boală la nivelul ochiului cauzată de diabetul zaharat, denumită edem macular (umflarea părții din spate a ochiului), adresați-vă medicului în cazul în care observați orice tulburări de vedere.
- dacă aveți o problemă cu ficatul. Înainte să începeți să luați Tandemact, vi se va lua o probă de sânge pentru a verifica funcția ficatului dumneavoastră. Acest test trebuie repetat la intervale regulate. Informați-vă medicul cât mai curând posibil dacă apar simptome care să sugereze o problemă de ficat (cum sunt senzație inexplicabilă de rău, vărsături, dureri de stomac, oboseală, pierdere a poftei de mâncare și/sau urină închisă la culoare) deoarece este posibil să fie necesară verificarea funcțiilor ficatului.
- dacă aveți chisturi la nivelul ovarelor (sindrom ovarian polichistic). Este posibil să aveți șanse mai mari să rămâneți gravidă, deoarece este posibil să aveți din nou ovulație în timp ce luați Tandemact. Dacă vă aflați în această situație, utilizați metode contraceptive adecvate pentru a evita posibilitatea unei sarcini nedorite.
- dacă luați deja alte medicamente pentru tratarea diabetului zaharat.
- dacă aveți probleme cu enzima Gluco-6-fosfodehidrogenază, deoarece poate produce scăderea numărului globulelor roșii.

De asemenea, este posibil să apară scăderea numărului de celule din sânge (anemie). Medicul dumneavoastră vă poate efectua analize de sânge pentru a monitoriza numărul de celule din sânge și funcția ficatului.

Hipoglicemie

În timp ce luați Tandemact, este posibil ca valorile concentrațiilor de zahăr din sânge să scadă sub nivelul normal (hipoglicemie). Dacă manifestați simptome de hipoglicemie, cum sunt transpirație rece, oboseală, durere de cap, bătăi rapide ale inimii, senzație bruscă de foame, iritabilitate, nervozitate sau greață, trebuie să consumați puțin zahăr pentru a vă crește la loc concentrația de zahăr din sânge. Adresați-vă medicului sau farmacistului pentru informații suplimentare dacă nu sunteți sigur cum să recunoașteți aceste simptome. Se recomandă să aveți asupra dumneavoastră câteva cuburi de zahăr, dulciuri, biscuiți sau suc de fructe cu zahăr.

Fracturi ale oaselor

La pacienții care utilizează pioglitazonă, în special la femei, a fost observată o frecvență mai mare a fracturilor osoase. Medicul dumneavoastră va ține cont de aceasta la prescrierea tratamentului dumneavoastră pentru diabetul zaharat.

Copii și adolescenți

Nu este recomandată utilizarea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Tandemact împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Spuneți aceasta deoarece unele medicamente pot diminua sau accentua efectul Tandemact asupra valorii zahărului din sângele dumneavoastră.

Următoarele medicamente pot accentua efectul Tandemact de reducere a valorilor zahărului din sânge. Aceasta poate duce la un risc de hipoglicemie (concentrații scăzute de zahăr în sânge):

- gemfibrozil și fibrati (pentru reducerea valorilor crescute de colesterol)

- insulină, metformină sau alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat
- fenilbutazonă, azapropazonă, oxifenbutazonă, medicamente de tipul aspirinei (pentru tratamentul durerii și al inflamațiilor)
- sulfonamide cu acțiune prelungită, tetraciline, cloramfenicol, fluconazol, miconazol, quinolone, claritromicină (pentru tratamentul infecțiilor bacteriene sau fungice)
- steroizi anabolizanți (care ajută la creșterea masei musculare) sau tratament de substituție a hormonilor sexuali masculini
- fluoxetină, inhibitori ai MAO (pentru tratamentul depresiei)
- inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), simpatolitice, disopiramidă, pentoxifilină, derivate cumarinice cum este warfarina (pentru tratamentul problemelor inimii sau de coagulare)
- alopurinol, probenecid, sulfpirazonă (pentru tratamentul gutei)
- ciclofosfamidă, ifosfamidă, trofosfamidă (pentru tratamentul cancerului)
- fenfluramină (pentru scăderea în greutate)
- tritoqualină (pentru tratamentul alergiilor)

Următoarele medicamente pot diminua efectul Tandemact de reducere a valorilor zahărului din sânge. Aceasta poate duce la un risc de hiperglicemie (concentrații crescute de zahăr în sânge):

- estrogen, progesteron (hormoni sexuali feminini)
- diuretice și saluretice tiazidice (pentru tratamentul tensiunii arteriale ridicate)
- levotiroxină (pentru stimularea glandei tiroide)
- glucocorticoizi (pentru tratamentul alergiilor și inflamațiilor)
- clorpromazină și alte derivate ale fenotiazinei (pentru tratamentul tulburărilor mentale severe)
- adrenalină și simpaticomimetice (pentru creșterea frecvenței bătăilor inimii, pentru tratamentul astmului bronic sau congestiei nazale, tusei și răcelii sau utilizate în situații de urgență care pun viața în pericol)
- acid nicotinic (pentru tratamentul valorilor crescute ale colesterolului)
- laxative utilizate pe termen lung (pentru tratamentul constipației)
- fenitoină (pentru tratamentul crizelor convulsive)
- barbiturice (pentru tratamentul nervozității și problemelor de somn)
- azetazolomidă (pentru tratamentul tensiunii crescute din interiorul ochiului, numită și glaucom)
- diazoxidă (pentru tratamentul tensiunii arteriale ridicate sau a concentrațiilor scăzute de zahăr în sânge)
- rifampicină (pentru tratamentul infecțiilor, tuberculozei)
- glucagon (pentru tratamentul concentrațiilor foarte scăzute de zahăr în sânge)

Următoarele medicamente pot accentua sau diminua efectul Tandemact de reducere a valorilor zahărului din sânge:

- antagoniști H_2 (pentru tratamentul ulcerului de la nivelul stomacului)
- beta-blocante, clonidină, guanetidină și reserpină (pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute sau al insuficienței cardiace). De asemenea, acestea pot masca semnele hipoglicemiei și, deci, trebuie avută grijă deosebită atunci când sunt utilizate aceste medicamente.

Tandemact poate accentua sau diminua efectele următoarelor medicamente:

- derivate cumarinice cum este warfarina (pentru reducerea sau stoparea coagulării sângelui)

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre aceste medicamente. Concentrațiile de zahăr din sângele dumneavoastră vor fi verificate iar doza dumneavoastră de Tandemact poate fi modificată.

Tandemact împreună cu alcool

Evitați consumul de alcool etilic în timp ce luați Tandemact deoarece alcoolul poate accentua sau diminua imprevizibil efectul Tandemact de reducere a concentrațiilor de zahăr din sânge.

Sarcina și alăptarea

Nu luați Tandemact dacă sunteți gravidă. Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți, credeți că ați putea fi sau intenționați să rămâneți gravidă. Medicul dumneavoastră vă va sfătui să întrerupeți utilizarea acestui medicament.

Nu luați Tandemact dacă alăptați sau dacă intenționați să alăptați (vezi pct. „Nu luați Tandemact”).

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Vigilența și timpul de reacție pot fi afectate din cauza valorii scăzute sau ridicate a zahărului din sânge, ca urmare a acțiunii glicemipiridei, mai ales la începutul tratamentului sau după modificarea acestuia, ori dacă Tandemact nu este luat cu regularitate. Acest lucru poate afecta capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Aveți grijă dacă resimțiți tulburări de vedere.

Tandemact conține lactoză monohidrat

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat ca aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua Tandemact.

Tandemact conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Tandemact

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de un comprimat o dată pe zi, luat cu puțin timp înainte de prima masă principală sau în timpul acesteia. Medicul dumneavoastră vă va comunica doza care trebuie administrată sau dacă este necesar să luați o doză diferită. Comprimatele trebuie înghițite cu un pahar cu apă.

Dacă aveți impresia că efectul Tandemact este prea slab, discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă urmați un regim alimentar special pentru diabet zaharat, trebuie să continuați acest regim în timp ce luați Tandemact.

Greutatea dumneavoastră trebuie verificată la intervale regulate; în cazul în care greutatea crește, informați medicul dumneavoastră.

Pe parcursul tratamentului cu Tandemact, medicul dumneavoastră vă va cere să faceți periodic teste de sânge.

Dacă luați mai mult Tandemact decât trebuie

Dacă luați în mod accidental prea multe comprimate, sau dacă altcineva, ori un copil ia medicamentul dumneavoastră, discutați imediat cu un medic sau cu un farmacist. Concentrația zahărului din sângele dumneavoastră poate să scadă sub valorile normale. Simptomele pot include transpirație rece, oboseală, durere de cap, bătăi rapide ale inimii, senzație de foame, iritabilitate, nervozitate, greață, comă sau convulsii. Concentrația zahărului din sângele dumneavoastră poate fi crescută prin consumul de zahăr. Se recomandă să aveți la dumneavoastră câteva cuburi de zahăr, dulciuri, biscuiți sau suc din fructe cu zahăr.

Dacă uitați să luați Tandemact

Luați Tandemact zilnic, așa cum v-a fost prescris. Cu toate acestea, dacă uitați să luați o doză, săriți peste doza omisă și luați următoarea doză în mod obișnuit. Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

Dacă încetați să luați Tandemact

Pentru a acționa corespunzător, Tandemact trebuie luat în fiecare zi. Dacă încetați utilizarea Tandemact, concentrația zahărului din sângele dumneavoastră poate crește. Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a întrerupe tratamentul.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În mod special, pacienții au prezentat următoarele reacții adverse grave:

Cancerul de vezică urinară a apărut mai puțin frecvent (poate afecta până la 1 din 100 de persoane) la pacienții care iau Tandemact. Semnele și simptomele acestuia includ prezența sângelui în urină, durere la urinare sau necesitatea bruscă de a urina. Dacă prezentați oricare dintre cele menționate, adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai curând posibil.

Hipoglicemia (concentrații scăzute de zahăr în sânge) a fost raportată mai puțin frecvent (poate afecta până la 1 din 100 de persoane) la pacienții care utilizează Tandemact. Simptomele pot include transpirație rece, oboseală, durere de cap, bătăi rapide ale inimii, senzație de foame, iritabilitate, nervozitate sau greață. Este important să știți care sunt simptomele de așteptat în cazul apariției hipoglicemiei (concentrații scăzute de zahăr în sânge). Cereți medicului dumneavoastră sau farmacistului mai multe informații dacă nu sunteți sigur cum să recunoașteți și ce să faceți în cazul în care prezentați aceste simptome.

Scăderea numărului de trombocite din sânge (care poate crește riscul de sângerare sau învinețire), a numărului de celule roșii din sânge (care vă poate face pielea palidă și poate provoca slăbiciune și senzație de sufocare) și de celule albe din sânge (care poate crește riscul de infecții) au fost raportate cu o frecvență rară la pacienții care utilizează Tandemact (poate afecta până la 1 din 1000 de persoane). Dacă prezentați această reacție adversă, discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil. În general, aceste probleme se atenuează după ce încetați să mai luați Tandemact.

De asemenea, la pacienții tratați cu Tandemact și insulină au apărut frecvent (pot afecta până la 1 din 10 persoane) umflături localizate (edeme). Dacă prezentați această reacție adversă, discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.

Au fost raportate frecvent fracturi (pot afecta până la 1 din 10 persoane) la pacienții de sex feminin care iau Tandemact, iar acestea au fost, de asemenea, raportate și la pacienții de sex masculin (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile) care iau Tandemact. Dacă prezentați această reacție adversă, adresați-vă medicului cât mai curând posibil.

De asemenea, a fost raportată vederea încetoșată, cauzată de umflarea (sau prezența lichidului) la nivelul părții din spate a ochiului (edem macular) la pacienții tratați cu Tandemact (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile). În cazul în care vă confrunțați pentru prima dată cu aceste simptome, discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil. De asemenea, dacă deja aveți vedere încetoșată și simptomele se agravează, discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.

La pacienții care utilizează Tandemact au fost raportate cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile) reacții alergice. În cazul în care prezentați o reacție alergică gravă, incluzând urticarie și umflare a feței, buzelor, limbii sau gâtului care poate provoca dificultăți în respirație sau la înghițire, întrerupeți utilizarea acestui medicament și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Unii pacienți au prezentat următoarele reacții adverse în perioada în care luau pioglitazonă și sulfoniluree, inclusiv glimepiridă:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- creștere în greutate
- amețeli
- gaze
- infecții respiratorii
- amorțeli

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- dureri de cap
- inflamare a sinusurilor (sinuzită)
- vertij
- tulburări de vedere
- transpirații
- oboseală
- dificultăți la adormire (insomnie)
- valori scăzute ale zahărului din sânge
- prezență a zahărului în urină
- prezență de proteine în urină
- creștere a poftei de mâncare
- creștere a concentrațiilor unei enzime numită lactat dehidrogenază (LDH)

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

- modificări semnificative ale sângelui

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane)

- afecțiuni ale ficatului
- reacții alergice, inclusiv șoc anafilactic
- senzație de rău (greață), vărsături și diaree
- durere de stomac
- senzație de presiune abdominală
- senzație de plin la nivelul stomacului
- sensibilitate la lumină
- scădere a concentrațiilor de sare (sodiu) din sânge

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- creștere a valorilor enzimelor ficatului
- mâncărimi la nivelul pielii
- erupții în relief pe piele însoțite de mâncărime (urticarie)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Tandemact

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tandemact

- Substanțele active sunt pioglitazonă și glimepiridă.
Fiecare comprimat Tandemact 30 mg/2 mg conține pioglitazonă 30 mg (sub formă de clorhidrat) și glimepiridă 2 mg.
Fiecare comprimat Tandemact 30 mg/4 mg conține pioglitazonă 30 mg (sub formă de clorhidrat) și glimepiridă 4 mg.
- Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, hidroxipropilceluloză, lactoză monohidrat (vezi pct. 2, „Tandemact conține lactoză monohidrat”), stearat de magneziu și polisorbat 80.

Cum arată Tandemact și conținutul ambalajului

- Comprimatele Tandemact 30 mg/2 mg sunt rotunde, convexe, de culoare albă sau aproape albă, gravate pe o parte cu „4833 G” și pe cealaltă cu „30/2”.
- Comprimatele Tandemact 30 mg/4 mg sunt rotunde, convexe, de culoare albă sau aproape albă, gravate pe o parte cu „4833 G” și pe cealaltă cu „30/4”.

Comprimatele sunt furnizate în blistere din aluminiu/aluminiu conținând 28 comprimate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Germania

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în 08/2023.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>