

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tandemact 30 mg/2 mg tablety

Tandemact 30 mg/4 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Tandemact 30 mg/2 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 30 mg pioglitazónu (vo forme hydrochloridu) a 2 mg glimepiridu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna tableta obsahuje približne 125 mg monohydrátu laktózy (pozri časť 4.4).

Tandemact 30 mg/4 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 30 mg pioglitazónu (vo forme hydrochloridu) a 4 mg glimepiridu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna tableta obsahuje približne 177 mg monohydrátu laktózy (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Tandemact 30 mg/2 mg tablety

Biele až sivobiele, okrúhle, konvexné, označené „4833 G“ na jednej strane a „30/2“ na strane druhej.

Tandemact 30 mg/4 mg tablety

Biele až sivobiele, okrúhle, konvexné, označené „4833 G“ na jednej strane a „30/4“ na strane druhej.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tandemact je indikovaný na druhú líniu liečby dospelých pacientov s diabetes mellitus 2. typu, ktorí vykazujú intoleranciu na metformín alebo u ktorých je metformín kontraindikovaný, alebo tých, ktorí sú už liečení kombináciou pioglitazónu s glimepiridom.

Po začatí liečby pioglitazónom má byť odpoveď pacientov posúdená po 3 - 6 mesiacoch (napr. zníženie HbA_{1c}). Pokiaľ u pacientov nebola dosiahnutá adekvátne odpoveď, liečba pioglitazónom má byť ukončená. Vzhľadom na potenciálne riziko pri dlhodobej liečbe, má byť potvrdené pretrvávanie dosiahnutého prínosu liečby pri nasledujúcich bežných kontrolách (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Tandemactu je jedna tableta raz denne.

Ak pacienti oznámia hypoglykémiu, dávka Tandemactu sa musí znížiť alebo sa musí zvážiť iná kombinovaná liečba.

Ak užívajú pacienti kombinovanú liečbu pioglitazónu s derivátom sulfonylurey iným ako glimepirid, musia byť títo pred prechodom na Tandemact stabilizovaní na súbežnej liečbe pioglitazónom a glimepiridom.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Lekári majú začať liečbu s najnižšou dostupnou dávkou a postupne ju zvyšovať, najmä ak sa pioglitazón užíva spolu s inzulínom (pozri časť 4.4 Retencia tekutín a srdcové zlyhanie).

Poruchy funkcie obličiek

Tandemact sa nesmie používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min, pozri časť 4.3).

Poruchy funkcie pečene

Tandemact sa nesmie používať u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3 a 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Tandemactu u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Tablety sa užívajú perorálne krátko pred alebo počas prvého hlavného jedla. Tablety sa majú prehltnúť a zapíť pohárom vody.

4.3 Kontraindikácie

Tandemact je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivosťou na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1, alebo iné sulfonylurey alebo sulfónamidy
- so srdcovým zlyhaním alebo srdcovým zlyhaním v anamnéze (NYHA štádium I až IV)
- s prebiehajúcou rakovinou močového mechúra alebo s rakovinou močového mechúra v anamnéze
- s nepreskúmanou makroskopickou hematúriou
- s poruchou funkcie pečene
- s diabetes mellitus typu 1
- v diabetickej kóme
- s diabetickou ketoacidózou
- s ťažkými poruchami funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min)
- počas gravidity
- pri dojčení (pozri časť 4.6)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nie sú k dispozícii klinické skúsenosti s pridaním iných perorálnych antidiabetík k liečbe s Tandemactom alebo so súbežne podávaným glimepiridom a pioglitazónom.

Hypoglykémia

Ak sa strava prijíma v nepravidelnom časovom intervale, alebo ak sa vynechá, liečba Tandemactom môže viesť k hypoglykémii spôsobenej liečivom sulfonylurea. Symptómy možno takmer vždy dostať pod kontrolu okamžitým príjmom sacharidov (cukrov). Umelé sladidlá nemajú žiadny účinok.

Z použitia ostatných sulfonylureí je známe, že napriek pôvodne úspešným opatreniam sa hypoglykémia môže opäť objaviť. Závažná hypoglykémia alebo predĺžená hypoglykémia, iba dočasne

kontrolovaná príjmom zvyčajných množstiev cukru, si vyžaduje okamžitú liečbu a občas aj hospitalizáciu.

Liečba Tandemactom si vyžaduje pravidelnú kontrolu glykémie.

Retencia tekutín a srdcové zlyhanie

Pioglitazón môže spôsobiť retenciu tekutín, ktorá môže viesť k exacerbácii alebo precipitácii srdcového zlyhania. Pri liečbe pacientov s aspoň jedným rizikovým faktorom pre vznik kongestívneho srdcového zlyhania (napr. predchádzajúci infarkt myokardu alebo symptomatická choroba koronárnej tepny alebo starší pacienti), majú lekári začať s najnižšou možnou dávkou pioglitazónu a túto dávku postupne zvyšovať. U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky srdcového zlyhania, prírastok telesnej hmotnosti alebo edém, najmä u osôb so zníženou srdcovou rezervou. U pacientov liečených pioglitazónom v kombinácii s inzulínom boli hlásené postmarketingové prípady srdcového zlyhania, ako aj u pacientov so srdcovým zlyhaním v anamnéze. Keďže inzulín aj pioglitazón môžu viesť k retencii tekutín, ich súbežné podanie môže zvyšovať riziko vzniku opuchov. Boli hlásené postregistračné prípady periférnych edémov a srdcového zlyhania u pacientov, ktorí užívali súbežne pioglitazón s nesteroidnými protizápalovými liekmi, vrátane selektívnych inhibítorov COX-2. Tandemact sa musí vysadiť, ak dôjde k akémukoľvek zhoršeniu stavu srdca.

U pacientov vo veku do 75 rokov s diabetom mellitus 2. typu a preexistujúcim významným makrovaskulárnym ochorením bola vykonaná štúdia s pioglitazónom sledujúca kardiovaskulárne dopady liečby. Pioglitazón alebo placebo boli pridané k už existujúcej antidiabetickej alebo kardiovaskulárnej liečbe po dobu až 3,5 roka. Táto štúdia preukázala zvýšenie hlásení o srdcovom zlyhaní, ktoré však nevedlo k zvýšeniu mortality v tejto štúdii.

Starší pacienti

Kvôli zvýšenému nebezpečenstvu závažného srdcového zlyhania je potrebné u starších pacientov zvážiť súbežné užívanie spolu s inzulínom.

S ohľadom na riziká súvisiace s vekom (najmä riziko rakoviny močového mechúra, zlomenín a srdcového zlyhania) je potrebné u starších osôb pred liečbou a počas nej zvážiť pomer prínosu a rizika liečby.

Rakovina močového mechúra

Prípady karcinómu močového mechúra boli v metaanalýzach kontrolovaných klinických skúšaní hlásené častejšie v skupinách s pioglitazónom (19 prípadov z 12 506 pacientov, 0,15 %) než v kontrolných skupinách (7 prípadov z 10 212 pacientov, 0,07 %), HR = 2,64 (95 % CI 1,11 - 6,31 p = 0,029). Po vylúčení pacientov, u ktorých bola expozícia sledovanému lieku menšia než 1 rok v čase diagnózy karcinómu močového mechúra, bolo 7 prípadov (0,06 %) v skupine pioglitazónu a 2 prípady (0,02 %) v kontrolnej skupine. Epidemiologické štúdie tiež naznačovali malé zvýšenie rizika karcinómu močového mechúra u diabetických pacientov liečených pioglitazónom, avšak nie vo všetkých štúdiách sa identifikovalo štatisticky významné zvýšenie rizika.

Pred začatím liečby pioglitazónom je potrebné vyhodnotiť rizikové faktory rakoviny močového mechúra (medzi riziká patria vek, fajčenie v anamnéze, expozícia niektorým pracovným alebo chemoterapeutickým prípravkom, napr. cyklofosfamidu, alebo ak je pacient pred liečbou ožarovaný v oblasti panvy). Pred začatím liečby pioglitazónom treba vyšetriť akúkoľvek makroskopickú hematúriu.

Pri výskyte symptómov makroskopickej hematúrie alebo iných symptómov (napr. dyzúrie alebo nutkania na močenie) vyskytujúcich sa počas liečby majú pacienti bezodkladne kontaktovať svojho lekára.

Sledovanie funkcie pečene

Počas postmarketingového sledovania pioglitazónu a glimepiridu sa opísali zriedkavé prípady zvýšených hladín pečeňových enzýmov a hepatocelulárnej dysfunkcie (pozri časť 4.8). Aj keď vo veľmi zriedkavých prípadoch došlo k fatálnym následkom, príčinná súvislosť nebola dokázaná. Z toho dôvodu sa u pacientov liečených Tandemactom odporúča pravidelné monitorovanie pečeňových enzýmov. Pečeňové enzýmy sa majú skontrolovať pred liečbou Tandemactom u všetkých pacientov. Liečbu Tandemactom nie je možné začať u pacientov so zvýšenými východiskovými hladinami pečeňových enzýmov ($ALT > 2,5$ -násobok horného limitu normy), alebo s akýmkoľvek inými príznakmi ochorenia pečene.

Po začatí liečby Tandemactom sa odporúča kontrolovať hladiny pečeňových enzýmov v pravidelných intervaloch podľa klinického posúdenia. Ak počas liečby Tandemactom dôjde k zvýšeniu hodnôt ALT na 3-násobok hornej hranice normy, hladiny pečeňových enzýmov sa majú čím skôr znovu skontrolovať. Ak hodnoty ALT zostanú > 3 -násobok hornej hranice normy, liečbu je nutné ukončiť. V prípade rozvoja príznakov dysfunkcie pečene, ako je napr. nevysvetliteľná nevoľnosť, vracanie, bolesti brucha, únava, nechutenstvo a/alebo tmavý moč, sa musia skontrolovať hladiny pečeňových enzýmov. O tom, či bude pacient naďalej užívať Tandemact, rozhodne klinické zhodnotenie stavu a laboratórne vyšetrenia. Ak sa u pacienta spozoruje žltáčka, liek je nutné vysadiť.

Zvýšenie telesnej hmotnosti

V klinických skúšaní s pioglitazónom a liečbou samotnou sulfonylureou alebo v kombinácii sa pozorovalo zvýšenie telesnej hmotnosti závislé od dávky, ktoré mohlo nastať kvôli nahromadeniu tuku a v niektorých prípadoch v spojení s retenciou tekutín. V niektorých prípadoch môže byť zvýšenie telesnej hmotnosti príznakom srdcového zlyhania, a preto sa má u pacientov starostlivo sledovať ich hmotnosť. Súčasťou liečby cukrovky je aj diéta. Pacienti musia byť poučení, aby prísne dodržiavali diétu s kontrolovaným príjmom kalórií.

Hematológia

Počas liečby glimepiridom sa pozorovali zriedkavé zmeny v hematológii (pozri časť 4.8). Liečba Tandemactom si preto vyžaduje pravidelné monitorovanie hematologických parametrov (obzvlášť leukocytov a krvných doštičiek).

Počas liečby pioglitazónom sa pozorovalo mierne zníženie priemernej hladiny hemoglobínu (relatívne zníženie o 4 %) a hematokritu (relatívne zníženie o 4,1 %) v súlade s hemodilúciou. Podobné zmeny boli pozorované u pacientov liečených metformínom (relatívne zníženie hemoglobínu o 3 – 4 % a hematokritu o 3,6 – 4,1 %) a v menšom rozsahu pre sulfonylureu a inzulín (relatívne zníženie hemoglobínu o 1 – 2 % a hematokritu o 1 – 3,2 %) v porovnávacích kontrolovaných skúšaní s pioglitazónom.

Liečba pacientov s nedostatkom G-6-PD derivátmi sulfonylmočoviny môže viesť k hemolytickej anémii. Keďže glimepirid patrí do chemickej skupiny liečiv odvodených od sulfonylmočoviny, musí sa u pacientov s nedostatkom G-6-PD postupovať opatrne a zvážiť alternatívne použitie liečiv z inej skupiny, ako sú deriváty sulfonylmočoviny.

Poruchy zraku

Počas postmarketingového sledovania boli hlásené nové prípady vzniku alebo zhoršenia diabetického makulárneho edému so zníženou ostrosťou videnia v súvislosti s tiazolidindiónmi, vrátane pioglitazónu. Mnohí z týchto pacientov hlásili súbežný výskyt periférnych opuchov. Nie je jasné, či je alebo nie je priama súvislosť medzi pioglitazónom a makulárnym edémom, ale lekári predpisujúci liek musia venovať zvýšenú pozornosť prípadnému vzniku makulárneho edému, ak pacienti uvádzajú poruchy ostrosti videnia; je potrebné zvážiť oftalmologické vyšetrenie.

Syndróm polycystických ovárií

V dôsledku prehĺbenia účinku inzulínu môže liečba pioglitazónom viesť k obnoveniu ovulácie u pacientok so syndrómom polycystických ovárií. U týchto pacientok môže existovať riziko otehotnenia. Pacientky si musia byť vedomé rizika tehotenstva a ak si ho želajú alebo ak nastane, liečbu pioglitazónom je nutné ukončiť (pozri časť 4.6).

Iné

Zvýšený výskyt zlomenín u žien bol pozorovaný v súhrnnej analýze hlásení zlomenín ako nežiaducich reakcií z randomizovaných, kontrolovaných dvojito zaslepených klinických skúšaní (pozri časť 4.8.).

Vypočítaná incidencia zlomenín bola 1,9 fraktúr na 100 pacientorokov u žien liečených pioglitazónom oproti 1,1 fraktúr na 100 pacientorokov u žien liečených komparátorom. Pozorované navýšenie rizika zlomenín u žien liečených pioglitazónom v tomto súbore je tak 0,8 fraktúr na 100 pacientorokov.

Niektoré epidemiologické štúdie naznačujú, že zvýšené riziko zlomenín u mužov a žien je približne rovnaké.

Pri dlhodobej liečbe pacientov pioglitazónom sa má zvážiť riziko zlomenín (pozri časť 4.8).

Pioglitazón sa má užívať opatrne počas súbežného podávania inhibítorov (napr. gemfibrozil) alebo induktorov (napr. rifampicín) cytochrómu P450 2C8. Glykémiu je potrebné starostlivo monitorovať. Je potrebné tiež zvážiť úpravu dávky pioglitazónu v rámci odporúčaného dávkovania alebo zmeny v liečbe diabetu (pozri časť 4.5).

Tablety obsahujú monohydrát laktózy a preto sa nesmú predpisovať pacientom so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neboli vykonané žiadne formálne interakčné štúdie s Tandemactom; avšak súbežné používanie liečiv u pacientov v klinickom užívaní nevedlo k neočakávaným interakciám. Nasledujúce údaje zobrazujú informácie, ktoré sú dostupné pre jednotlivé liečivá (pioglitazón a metformín).

Pioglitazón

Súbežné podávanie pioglitazónu a gemfibrozilu (inhibítor cytochrómu P450 2C8) vedie k trojnásobnému zvýšeniu AUC pioglitazónu. Môže byť potrebné znížiť dávku pioglitazónu pri súbežnom podávaní s gemfibrozilom. Glykémia sa má starostlivo monitorovať (pozri časť 4.4). Súbežné podávanie pioglitazónu s rifampicínom (induktor cytochrómu P450 2C8) vedie k 54 %-nému zníženiu AUC pioglitazónu. Pri súbežnom podávaní s rifampicínom môže byť potrebné zvýšiť dávku pioglitazónu. Glykémia sa má starostlivo monitorovať (pozri časť 4.4).

V interakčných štúdiách sa ukázalo, že pioglitazón významne neovplyvňuje farmakokinetiku a farmakodynamiku digoxínu, warfarínu, fenpropionátu a metformínu. Nezdá sa, že súbežné podávanie pioglitazónu a sulfonylureí ovplyvňuje farmakokinetiku sulfonylurey. V štúdiách vykonaných u človeka sa nezistila indukcia hlavných indukovateľných podtypov cytochrómu P450, 1A, 2C8/9 a 3A4. V *in vitro* štúdiách sa nezistila inhibícia žiadneho podtypu cytochrómu P450. Z toho dôvodu sa nepredpokladajú interakcie s liekmi, ktoré sú metabolizované týmito enzýmami, napr. perorálne kontraceptíva, cyklosporín, blokátory kalciového kanála a inhibítory HMGCoA reduktázy.

Glimepirid

Ak sa glimepirid užíva súbežne s určitými inými liekmi, môže sa objaviť nežiaduce zvýšenie ako aj zníženie hypoglykemického účinku glimepiridu. Z tohto dôvodu sa majú iné lieky užívať s Tandemactom len so súhlasom lekára (alebo podľa lekárskeho predpisu).

Podľa skúseností s glimepiridom a inými derivátmi sulfonylurey je potrebné sa zmeniť o nasledujúcich interakciách.

Potenciácia účinku znižovať hladinu krvnej glukózy, v dôsledku ktorej sa v niektorých prípadoch môže objaviť hypoglykémia, ak sa užíva niektorý z nasledujúcich liekov, napr.:

fenylbutazón, azapropazón a oxyfenbutazón
inzulín a perorálne antidiabetiká
metformín
salicyláty a kyselina p-aminosalicylová
steroidné anaboliká a mužské pohlavné hormóny
chloramfenikol
klaritromycín
kumarínové antikoagulancia
dizopyramid
fenfluramín
fibráty
inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE)
fluoxetín
alopurinol
sympatolytiká
cyklo-, tro- a ifosfamidy
sulfinpyrazón
určité sulfónamidy s predĺženým účinkom
tetracyklíny
inhibitory MAO
chinolónové antibiotiká
probenecid
mikonazol
pentoxifylín (vysoké dávky podané parenterálne)
tritokvalín
flukonazol

Oslabenie účinku znižovať hladinu krvnej glukózy a tým spôsobené zvýšenie hladiny glukózy v krvi, sa môže objaviť pri užívaní niektorého z nasledujúcich liečiv, napr.:

estrogény a gestagény
saluretiká, tiazidové diuretiká
lieky stimulujúce štítnu žľazu, glukokortikoidy
deriváty fenotiazínu, chlórpromazín
adrenalin a sympatomimetiká
kyselina nikotínová (vysoké dávky) a deriváty kyseliny nikotínovej
laxatíva (dlhodobé použitie)
fentyoín, diazoxid
glukagón, barbituráty a rifampicín
acetazolamid

Podávanie H₂ antagonistov, betablokátorov, klonidínu a rezerpínu môže viesť k zosilneniu alebo k zoslabeniu schopnosti znižovať hladinu glukózy v krvi.

Príznaky adrenergickej proti-regulácie hypoglykémie môžu byť znížené alebo neprítomné vplyvom užívania sympatolytík ako sú betablokátory, klonidín, guanetidín a rezerpín.

Konzumácia alkoholu môže zosilňovať alebo zoslabovať hypoglykemický účinok glimepiridu nepredvídateľným spôsobom.

Glimepirid môže zosilňovať alebo zoslabovať účinky derivátov kumarínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku / Antikoncepcia u mužov a žien

Tandemact sa neodporúča ženám v reprodukčnom veku, ktoré neužívajú antikoncepciu. Ak si pacientka želá otehotnieť, liečba Tandemactom sa musí prerušiť.

Gravidita

Riziko spojené s pioglitazónom

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití pioglitazónu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Riziko spojené s glimepiridom

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití glimepiridu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu, ktorá pravdepodobne súvisí s farmakologickým účinkom (hypoglykémia) glimepiridu.

Tandemact je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3). Ak pacientka otehotnie, liečba Tandemactom sa musí prerušiť.

Dojčenie

Deriváty sulfonylurey ako glimepirid prechádzajú do materského mlieka. Prítomnosť pioglitazónu bola dokázaná v mlieku laktujúcich potkanov. Nie je známe, či sa pioglitazón vylučuje do ľudského materského mlieka.

Tandemact je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3).

Fertilita

V štúdiách fertility s pioglitazónom vykonaných na zvieratách nebol zaznamenaný žiadny vplyv na párenie, impregnáciu alebo index fertility.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tandemact má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Schopnosť pacienta sústrediť sa a reagovať môže byť narušená následkom hypoglykémie alebo hyperglykémie, spôsobenej glimepiridom alebo napríklad následkom poruchy zraku. To môže predstavovať riziko v situáciách, kde sú tieto schopnosti obzvlášť dôležité (napr. pri vedení automobilu alebo pri používaní strojov).

Pacienti musia byť poučení o tom, ako zabezpečiť predbežné opatrenia na zabránenie hypoglykémie počas vedenia vozidiel. Toto je obzvlášť dôležité u tých pacientov, ktorí majú zníženú alebo žiadnu schopnosť uvedomenia si výstražných príznakov hypoglykémie, alebo sa u nich prípady hypoglykémie vyskytujú často. Musí sa zvážiť, či je vhodné za týchto podmienok viesť vozidlá alebo používať stroje.

Pacienti, ktorí majú poruchu videnia, musia byť pri vedení vozidiel alebo používaní strojov opatrní.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Vykonal sa klinické skúšania so súbežne používaným pioglitazónom a glimepiridom (pozri časť 5.1). Hypoglykemické reakcie sa väčšinou objavujú okamžite vplyvom liečiva sulfonylurea v Tandemacte. Symptómy sa takmer vždy dajú rýchlo zvládnuť okamžitým podaním sacharidov (cukrov). Toto je závažná nežiaduca reakcia, ktorá sa môže vyskytnúť menej často ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) (pozri časť 4.4). Zriedkavo ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) sa môže vyskytnúť stredná až závažná trombocytopenia, leukopenia, erytrocytopenia, granulocytopenia, agranulocytóza, hemolytická anémia a pancytopenia (pozri časť 4.4). Často ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) sa môžu vyskytnúť ďalšie nežiaduce reakcie ako sú zlomenina kosti, zvýšenie telesnej hmotnosti a opuch (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené v dvojito zaslepených štúdiách a postmarketingovom sledovaní sú zoradené v súlade s MedDRA podľa tried orgánových systémov a absolútnej frekvencie výskytu. Výskyt je definovaný nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých tried orgánových systémov sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej incidencie a v poradí s klesajúcou závažnosťou.

Nežiaduca reakcia	Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií		
	Pioglitazón	Glimepirid	Tandemact
Infekcie a nákazy			
infekcie horných dýchacích ciest	časté		časté
sinusitída	menej časté		menej časté
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			
rakovina močového mechúra	menej časté		menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému			
zmeny v hematológii ¹		zriedkavé	zriedkavé
Poruchy imunitného systému			
alergický šok ²		veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
alergická vaskulitída ²		veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
precitlivosť a alergické reakcie ³	neznáme		neznáme
Poruchy metabolizmu a výživy			
hypoglykémia			menej časté
zvýšená chuť do jedla			menej časté
Poruchy nervového systému			
závraty			časté
hypestézia	časté		časté
bolesť hlavy			menej časté

Nežiaduca reakcia	Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií		
	Pioglitazón	Glimepirid	Tandemact
nespavosť	menej časté		menej časté
Poruchy oka			
poruchy zraku ⁴	časté		menej časté
makulárny edém	neznáme		neznáme
Poruchy ucha a labyrintu			
vertigo			menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu⁵			
plynatosť			časté
vracanie		veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
hnačka		veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
nevoľnosť		veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
bolesti brucha		veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
tlak v bruchu		veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
pocit plnosti brucha		veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
Poruchy pečene a žlčových ciest⁶			
hepatitída		veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
porucha funkcie pečene (s cholestázou a žltáčkou)		veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
potenie			menej časté
precitlivosť na svetlo		veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
urtikária ²		neznáme	neznáme
svrbenie ²		neznáme	neznáme
vyrážka ²		neznáme	neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
zlomenina kostí ⁷	časté		časté
Poruchy obličiek a močových ciest			
glykozúria			menej časté
proteinúria			menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
opuchy ⁸			časté
únava			menej časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			
zvýšenie telesnej hmotnosti ⁹	časté	časté	časté
zvýšená hladina laktátdehydrogenázy			menej časté
zníženie koncentrácií sodíka v sére		veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé

Nežiaduca reakcia	Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií		
	Pioglitazón	Glimepirid	Tandemact
zvýšená hladina alanínaminotransferázy ¹⁰	neznáme		neznáme

Popis vybraných nežiaducich reakcií

¹ Môže sa objaviť stredná až závažná trombocytopenia, leukopenia, erytrocytopenia, granulocytopenia, agranulocytóza, hemolytická anémia a pancytopenia. Tieto sú vo všeobecnosti reverzibilné po prerušení liečby.

² Vo veľmi zriedkavých prípadoch sa môžu z miernych reakcií precitlivenosti vyvinúť závažné reakcie s dyspnoe, poklesom krvného tlaku a niekedy šokom. Kožné reakcie precitlivenosti sa môžu objaviť vo forme svrbenia, vyrážok a urtikárie. Skrížená alergická reakcia s derivátmi sulfonylurey, sulfónamidmi alebo príbuznými látkami je možná.

³ Po uvedení lieku na trh boli hlásené reakcie precitlivenosti u pacientov liečených pioglitazónom. Tieto reakcie zahŕňajú anafylaxiu, angioedém a žihľavku.

⁴ Poruchy zraku boli hlásené väčšinou na začiatku liečby a súviseli so zmenami hladiny glukózy v krvi vzhľadom na dočasnú zmenu v zaoblení a indexe lomu šošovky, ako sa pozorovalo aj v prípade iných hypoglykemík.

⁵ Gastrointestinálne ťažkosti boli veľmi zriedkavé a zriedkavo viedli k ukončeniu liečby.

⁶ Môže sa objaviť zvýšenie hladín pečeňových enzýmov. Vo veľmi zriedkavých prípadoch sa môže vyvinúť porucha funkcie pečene (napr. cholestáza a žltáčka), ako aj hepatitída, čo môže viesť k progresívnemu zlyhaniu pečene.

⁷ Bola vykonaná súhrnná analýza zlomenín hlásených ako nežiaduca udalosť v randomizovaných, dvojito zaslepených klinických štúdiách kontrolovaných komparátorom, ktoré zahŕňali 8 100 pacientov liečených pioglitazónom a 7 400 pacientov liečených komparátorom po dobu až 3,5 roka.

Bol pozorovaný zvýšený výskyt zlomenín u žien užívajúcich pioglitazón (2,6 %) v porovnaní s komparátorom (1,7 %). Zvýšenie počtosti výskytu zlomenín nebolo pozorované u mužov liečených pioglitazónom (1,3 %) oproti komparátoru (1,5 %).

V 3,5-ročnej štúdii PROactive došlo ku zlomeninám u 44 z 870 (5,1 %, 1,0 fraktúr na 100 pacientorokov) pacientok liečených pioglitazónom v porovnaní so zlomeninami u 23 z 905 (2,5 %, 0,5 fraktúr na 100 pacientorokov) pacientok liečených komparátorom. Je pozorované navýšenie rizika zlomenín u žien liečených pioglitazónom v štúdii, 0,5 fraktúr na 100 pacientorokov. U mužov liečených pioglitazónom (1,7 %) nebolo pozorované zvýšenie rizika zlomenín oproti komparátoru (2,1 %). Po uvedení lieku na trh boli hlásené zlomeniny kosti u mužov aj u žien (pozri časť 4.4).

⁸ Výskyt opuchov bol hlásený u 6 - 9 % pacientov liečených pioglitazónom v kontrolovaných klinických štúdiách dlhších ako jeden rok. Výskyt opuchov bol 2 - 5 % v porovnávacích skupinách (sulfonylurea, metformín). Väčšinou boli hlásené mierne až stredne závažné opuchy, ktoré si zvyčajne nevyžadovali ukončenie liečby.

⁹ V kontrolovaných skúšaniach s aktívnym komparátorom bolo priemerné zvýšenie telesnej hmotnosti v prípade liečby samotným pioglitazónom 2 - 3 kg počas jedného roka. To je podobné hláseniam z porovnávacej skupiny s aktívnym komparátorom sulfonylureou. V štúdiách s kombináciou pioglitazónu a sulfonylurey bolo priemerné zvýšenie telesnej hmotnosti 2,8 kg počas jedného roka.

¹⁰ V klinických skúšaniach s pioglitazónom bol výskyt zvýšenej hladiny ALT trikrát vyšší ako horná hranica normálnej hodnoty a bol rovnaký ako v skupine s placebom, ale nižší ako sa pozorovalo

v porovnávacích skupinách s metformínom alebo so sulfonylureou. Priemerné hladiny pečeňových enzýmov poklesli počas liečby pioglitazónom.

V kontrolovaných klinických skúšaníach bol pri liečbe s pioglitazónom výskyt hlásení srdcového zlyhania rovnaký ako v liečebnej skupine s placebom, metformínom a sulfonylureou, ale zvýšil sa, keď sa pioglitazón použil v kombinovanej terapii s inzulínom. Vo výslednej štúdii u pacientov s preexistujúcou ťažkou makrovaskulárnou chorobou bol výskyt závažného srdcového zlyhania o 1,6 % vyšší u pioglitazónu než u placeba, keď bol pioglitazón pridaný k liečbe, ktorá zahŕňala inzulín. V tejto štúdii to však nevedlo k zvýšeniu mortality. V tejto štúdii u pacientov liečených pioglitazónom a inzulínom vo veku ≥ 65 rokov bolo vyššie percento so srdcovým zlyhaním v porovnaní s pacientmi, ktorí mali menej ako 65 rokov (9,7 % oproti 4 %).

U pacientov liečených inzulínom bez pioglitazónu bol výskyt srdcového zlyhania 8,2 % vo veku ≥ 65 rokov oproti 4,0 % pacientov, ktorí boli mladší ako 65 rokov. Bolo pozorované srdcové zlyhanie pri podávaní pioglitazónu v praxi, a častejšie v prípade, keď bol pioglitazón použitý v kombinácii s inzulínom alebo u pacientov so srdcovým zlyhaním v anamnéze (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách užívali pacienti vyššie dávky pioglitazónu ako je najvyššia odporúčaná dávka 45 mg denne. Maximálna zaznamenaná dávka 120 mg/deň počas štyroch dní, potom 180 mg/deň počas siedmich dní bola bez akýchkoľvek príznakov.

Po požití nadmernej dávky glimepiridu sa môže objaviť hypoglykémia trvajúca od 12 do 72 hodín a môže sa objaviť opäť po prvotnom zotavení. Symptómy sa nemusia objaviť až do 24 hodín po požití lieku. Vo všeobecnosti sa odporúča hospitalizácia. Môže sa objaviť nauzea, vracanie a bolesti v oblasti epigastria. Hypoglykémia môže byť zvyčajne doprevádzaná neurologickými symptómami ako nepokoj, tremor, poruchy videnia, problémy s koordináciou, ospalosť, kóma a konvulzie.

Liečba predávkovania Tandemactom pozostáva predovšetkým zo zabránenia absorpcie glimepiridu indukciou vracania a následným príjmom vody alebo malinovky s aktívnym uhlím (adsorbent) a síranom sodným (laxatívum). Ak boli požitú veľké množstvá, indikuje sa výplach žalúdka nasledovaný podaním aktívneho uhlia a síranu sodného. V prípade (závažného) predávkovania je potrebná hospitalizácia na jednotke intenzívnej starostlivosti. Je potrebné začať podávať glukózu čo najskôr, ak je to nutné bolusovou intravenóznou injekciou 50 ml 50 %-ného roztoku, po ktorom nasleduje infúzia 10 %-ného roztoku s prísny sledovaním hladiny glukózy v krvi. Ďalšia liečba má byť symptomatická.

Obzvlášť pri liečbe hypoglykémie spôsobenej náhodným požitím Tandemactu u dojčiat a malých detí sa musí podávaná dávka glukózy starostlivo skontrolovať, aby sa predišlo možnosti vzniku nebezpečnej hyperglykémie. Hladiny glukózy v krvi musia byť dôkladne monitorované.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Lieky používané pri diabete, kombinácie perorálnych liekov znižujúcich hladinu glukózy v krvi; ATC kód: A10BD06.

Tandemact kombinuje dve antihyperglykemické účinné látky so vzájomne sa dopĺňajúcimi mechanizmami účinku na zlepšenie glykemickej kontroly u pacientov s diabetes mellitus typu 2: pioglitazón, predstaviteľ tiazolidíndiovej skupiny a glimepirid, predstaviteľ skupiny sulfonylurey.

Tiazolidíndióny účinkujú hlavne tak, že redukujú rezistenciu na inzulín a deriváty sulfonylurey indukujú uvoľnenie inzulínu z pankreatických beta buniek.

Pioglitazón

Účinky pioglitazónu sú pravdepodobne sprostredkované znížením inzulínovej rezistencie. Zdá sa, že pioglitazón účinkuje prostredníctvom aktivácie špecifických jadrových receptorov (gamma receptor aktivovaný proliferátorom peroxizómu), ktorá vedie k zvýšeniu citlivosti na inzulín v bunkách pečene, tukového tkaniva a kostrového svalstva u zvierat. Zistilo sa, že liečba pioglitazónom znižuje výdaj glukózy v pečeni a zvyšuje periférnu elimináciu glukózy v prípade inzulínovej rezistencie.

U pacientov s diabetes mellitus 2. typu sa vplyvom liečby pioglitazónom zlepšuje kontrola glykémie nalačno aj po jedle. Lepšia kontrola glykémie je spojená so znížením plazmatických koncentrácií inzulínu nalačno aj po jedle. Na stanovenie času, po ktorom dochádza k zlyhaniu liečby (definovaný výskytom $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ po prvých 6 mesiacoch liečby), bolo predĺžené trvanie klinického skúšania porovnávajúceho monoterapiu pioglitazónom s monoterapiou gliklazidom na dva roky. Analýza podľa Kaplan-Meiera preukázala kratší čas do zlyhania liečby u pacientov liečených gliklazidom v porovnaní s pioglitazónom. Kontrola glykémie (definovaná ako $HbA_{1c} < 8,0\%$) sa po dvoch rokoch udržala u 69 % pacientov liečených pioglitazónom v porovnaní s 50 % pacientov liečených gliklazidom. V dvojročnej štúdií porovnávajúcej kombinované podávanie metformínu spolu s pioglitazónom alebo gliklazidom bola kontrola glykémie meraná ako priemerná zmena HbA_{1c} od začiatkovej hodnoty podobná v prvom roku liečby v oboch skupinách. V druhom roku bolo zhoršenie HbA_{1c} menšie u pioglitazónu v porovnaní s gliklazidom.

V placebom kontrolovanom skúšaní boli pacienti s nedostatočnou glykemickou kontrolou aj napriek trojmesačnému obdobiu inzulínovej optimalizácie randomizovaní po dobu 12 mesiacov na pioglitazón alebo placebo. Pacienti, ktorí dostávali pioglitazón, mali priemerné zníženie HbA_{1c} 0,45 % v porovnaní s pacientmi, ktorí naďalej dostávali samotný inzulín, a zníženie dávky inzulínu v skupine liečenej pioglitazónom.

Analýza HOMA ukázala, že pioglitazón zlepšuje funkciu beta-buniek a rovnako zvyšuje senzitivitu na inzulín. Dvojročné klinické štúdie preukázali pretrvávanie tohto účinku.

V jednoročných klinických skúšaniach pioglitazón viedol ku štatisticky významnému zníženiu pomeru albumín/kreatinín v porovnaní so začiatkovým stavom.

Účinok pioglitazónu (45 mg v monoterapii verus placebo) u diabetikov 2. typu sa skúmal v krátkom skúšaní trvajúcom 18 týždňov. Pioglitazón bol spojený s významným nárastom telesnej hmotnosti. Viscerálny tuk bol významne znížený, kým podiel extraabdominálneho tuku bol zvýšený. Podobné zmeny distribúcie telesného tuku účinkom pioglitazónu boli sprevádzané zlepšením inzulínovej senzitivity. Vo väčšine klinických skúšaní sa v porovnaní s placebom pozorovalo zníženie celkovej plazmatickej hladiny triglyceridov a voľných mastných kyselín a zvýšenie hladiny HDL cholesterolu s nízkym, avšak klinicky nevýznamným zvýšením hladiny LDL cholesterolu. Pri porovnaní s placebom, metformínom a gliklazidom v klinických skúšaniach trvajúcich až 2 roky pioglitazón redukoval celkové plazmatické hladiny triglyceridov a voľných mastných kyselín a zvyšoval hladinu HDL cholesterolu. V porovnaní s placebom pioglitazón štatisticky významne nezvýšil hladinu LDL cholesterolu, kým u metformínu a gliklazidu bolo pozorované jej zníženie. V 20-týždňovej štúdií pioglitazón redukoval hladinu triglyceridov nalačno a tiež zlepšil postprandiálnu hypertriglyceridémiu svojím účinkom na absorbované triglyceridy i na triglyceridy syntetizované v pečeni. Tieto účinky boli nezávislé od účinkov pioglitazónu na glykémiu a boli štatisticky významne odlišné od účinkov glibenklamidu.

V PROactive, kardiovaskulárnej dopadovej štúdií bolo 5 238 pacientov s diabetes mellitus typu 2 a preexistujúcou ťažkou makrovaskulárnou chorobou po dobu 3,5 rokov randomizovaných na pioglitazón alebo placebo ako prídavok k existujúcej antidiabetickej a kardiovaskulárnej liečbe. Populácia v štúdií mala priemerný vek 62 rokov, priemerné trvanie cukrovky bolo 9,5 roka. Približne jedna tretina pacientov dostávala inzulín v kombinácii s metformínom a/alebo sulfonylureou. Pre

zaradenie do štúdie museli mať pacienti aspoň jedno z nasledujúcich: infarkt myokardu, mozgovú príhodu, perkutánnu srdcovú zákrok alebo štep bypassu koronárnej tepny, akútny koronárny syndróm, chorobu koronárnej tepny alebo periférnu arteriálnu obštrukčnú chorobu. Takmer polovica pacientov mala predchádzajúci infarkt myokardu a zhruba 20 % malo predtým mozgovú príhodu. Približne polovica populácie štúdie mala aspoň dve vstupné kritériá kardiovaskulárnej anamnézy. Takmer všetky subjekty (95 %) dostávali kardiovaskulárne lieky (betablokátory, inhibítory ACE, antagonisy angiotenzínu II, blokátory kalciového kanála, nitráty, diuretiká, kyselina acetylsalicylová, statíny, fibráty).

I keď štúdia nesplnila svoj primárny ukazovateľ, ktorým bolo kompozitum úmrtnosti zo všetkých príčin, z nefatálneho infarktu myokardu, mozgovej príhody, akútneho koronárneho syndrómu, ťažkej amputácie nohy, koronárnej revaskularizácie a revaskularizácie nohy, výsledky naznačujú, že neexistujú žiadne dlhodobé kardiovaskulárne obavy týkajúce sa používania pioglitazónu. Zvýšil sa však výskyt edémov, prírastku hmotnosti a srdcového zlyhania. Nebolo pozorované zvýšenie úmrtnosti na srdcové zlyhanie.

Glimepirid

Glimepirid účinkuje tak, že stimuluje uvoľňovanie inzulínu z pankreatických beta buniek. Ako v prípade iných derivátov sulfonylurey, tento účinok je založený na vnímavosti pankreatických beta buniek na fyziologický stimul glukózou. Okrem toho má glimepirid zvýšené extrapankreatické účinky, tiež dokázané u iných derivátov sulfonylurey.

Uvoľňovanie inzulínu

Deriváty sulfonylurey regulujú sekréciu inzulínu uzavretím ATP-senzitívneho draslíkového kanála v membráne beta buniek. Uzavretie draslíkového kanálu indukuje depolarizáciu beta buniek a vedie – otvorením vápnikových kanálov – k zvýšenému prílevu vápnika do bunky. To vedie cestou exocytózy k uvoľneniu inzulínu. Glimepirid sa vysokým výmenným stupňom viaže na membránovú bielkovinu beta buniek, ktorá je spojená s ATP-senzitívnym draslíkovým kanálom, ktorá je ale odlišná od zvyčajného väzbového miesta sulfonylurey.

Extrapankreatická aktivita

Extrapankreatické účinky sú napríklad zlepšenie citlivosti periférneho tkaniva na inzulín a zníženie vychytávania inzulínu v pečeni.

Vychytávanie glukózy z krvi do periférneho svalstva a tukových tkanív je zabezpečené pomocou špeciálnych transportných bielkovín lokalizovaných v bunkovej membráne. Transport glukózy v týchto tkanivách je rýchlosť limitujúcim krokom vo využití glukózy. Glimepirid veľmi rýchlo zvyšuje počet aktívnych transportných molekúl glukózy v plazmatickej membráne svalových a tukových buniek, čo vedie k stimulovanému vychytávaniu glukózy.

Glimepirid zvyšuje aktivitu glykozylfosfatidylinozitol-špecifickej fosfolipázy C, čo môže korelovať s indukovanou lipogenézou a glykogenézou v izolovaných tukových a svalových bunkách.

Glimepirid inhibuje tvorbu glukózy v pečeni zvyšovaním intracelulárnej koncentrácie fruktózy-2,6-bisfosfátu, čo spätne inhibuje glukoneogézu.

Všeobecné

U zdravých osôb je minimálna efektívna perorálna dávka približne 0,6 mg. Účinok glimepiridu závisí od dávky a je reprodukovateľný. Fyziologická odpoveď na náhlu fyzickú aktivitu, zníženie sekrécie inzulínu, je stále prítomná počas podávania glimepiridu.

Neobjavil sa výrazný rozdiel v účinku, ak sa glimepirid podal 30 minút pred alebo ihneď pred jedlom. U diabetických pacientov sa dobrá metabolická kontrola počas 24 hodín môže dosiahnuť s jednou dennou dávkou.

Aj keď spôsobil hydroxymetabolit glimepiridu malý, ale významný pokles sérových koncentrácií glukózy u zdravých osôb, predstavuje len malú časť celkového účinku lieku.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre Tandemact vo všetkých vekových podskupinách pediatrickej populácie s diabetom mellitus 2. typu (pre informácie o pediatrickom použití, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Tandemact

Bioekvivalenčné štúdie u zdravých dobrovoľníkov preukázali, že Tandemact bol biologicky ekvivalentný voči dávkam pioglitazónu a glimepiridu podanými ako samostatné tablety.

Nasledujúce údaje zobrazujú farmakokinetické vlastnosti jednotlivých liečiv Tandemactu.

Pioglitazón

Absorpcia

Pioglitazón sa po perorálnom podaní rýchlo vstrebáva, pričom maximálne koncentrácie nezmeneného pioglitazónu v plazme sa obyčajne dosiahnu 2 hodiny po jeho podaní. Pri dávkach 2 - 60 mg sa zistilo proporcionálne zvyšovanie koncentrácie liečiva v plazme. Rovnovážny stav sa dosiahne po 4 - 7 dňoch podávania lieku. Opakované podávanie lieku nevedie ku kumulácii liečiva ani jeho metabolitov. Príjem potravy neovplyvňuje vstrebávanie liečiva. Absolútna biologická dostupnosť pioglitazónu je vyššia ako 80 %.

Distribúcia

Odhadovaný distribučný objem pioglitazónu u ľudí je 0,25 l/kg.

Pioglitazón a všetky jeho aktívne metabolity sa výrazne viažu na plazmatické bielkoviny (> 99 %).

Biotransformácia

Pioglitazón sa rozsiahlo metabolizuje v pečeni hydroxyláciou alifatických metylénových skupín. K tomu dochádza prevažne prostredníctvom cytochrómu P450 2C8, hoci v malom rozsahu sa týchto procesov môžu zúčastniť aj iné izoformy. Tri zo šiestich identifikovaných metabolitov sú aktívne (M-II, M-III a M-IV). Ak vezmeme do úvahy aktivitu, koncentrácie a väzbu na plazmatické bielkoviny, pioglitazón a metabolit M-III majú rovnakú účinnosť. Príspevok metabolitu M-IV k účinnosti je približne trojnásobný v porovnaní s pioglitazónom, kým aktivita metabolitu M-II je minimálna.

V *in vitro* štúdiách sa nepreukázalo, že by pioglitazón inhiboval niektorý podtyp cytochrómu P450. U ľudí sa nedokázala indukcia hlavných indukovateľných izoenzymov cytochrómu P450, 1A, 2C8/9 a 3A4.

V interakčných štúdiách sa ukázalo, že pioglitazón nemá významný vplyv na farmakokinetiku alebo farmakodynamiku digoxínu, warfarínu, fenprokumónu a metformínu. Súbežné podávanie pioglitazónu s gemfibrozilom (inhibitor cytochrómu P450 2C8) alebo s rifampicínom (induktor cytochrómu P450 2C8) vedie k zvýšeniu resp. zníženiu plazmatickej koncentrácie pioglitazónu (pozri časť 4.5).

Eliminácia

U ľudí sa po perorálnom podaní izotopom značeného pioglitazónu zachytila vyššia úroveň rádioaktivity v stolici (55 %) a nižšia úroveň v moči (45 %). U zvierat je možné stanoviť v moči alebo v stolici len malé množstvo nezmeneného pioglitazónu. U človeka je priemerný polčas eliminácie nezmeneného pioglitazónu z plazmy 5 - 6 hodín a jeho aktívnych metabolitov 16 - 23 hodín.

Linearita/nonlinearita

Štúdie s jednou dávkou preukázali linearitu farmakokinetiky v rozsahu dávkovania pri liečbe.

Starší pacienti

U 65 ročných a starších osôb je farmakokinetika pioglitazónu v rovnovážnom stave podobná ako u mladých osôb.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Pacienti s poruchou funkcie obličiek majú nižšie plazmatické koncentrácie pioglitazónu a jeho metabolitov ako osoby s normálnou funkciou obličiek, hoci hodnota perorálneho klirensu východiskovej nemetabolizovanej látky je podobná. Z toho dôvodu sa nemení koncentrácia voľného (neviazaného) pioglitazónu.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Celková plazmatická koncentrácia pioglitazónu sa mení iba pri zväčšení distribučného objemu. Z toho dôvodu je vlastný klírens znížený spolu s vyšším podielom voľnej frakcie pioglitazónu.

Glimepirid

Absorpcia

Biologická dostupnosť glimepiridu po perorálnom podaní je úplná. Príjem potravy nemá podstatný vplyv na absorpciu, rýchlosť absorpcie je len mierne znížená. Maximálne sérové koncentrácie (C_{max}) sa dosiahnu za približne 2,5 hodín po perorálnom podaní (priemer 0,3 µg/ml počas viacnásobného podania 4 mg denne).

Distribúcia

Glimepirid má veľmi nízky distribučný objem (približne 8,8 litrov), ktorý sa zhruba rovná distribučnému priestoru albumínu, vysokú väzbu na proteíny (> 99 %) a nízky klírens (približne 48 ml/min).

U zvierat sa glimepirid vylučuje do materského mlieka. Glimepirid prechádza placentou. Prechod cez hematoencefalickú bariéru je nízky.

Biotransformácia a eliminácia

Priemerný dominantný biologický polčas v sére, ktorý je podstatný pre sérové koncentrácie v podmienkach viacnásobného podania, je asi 5 až 8 hodín. Po podaní vysokých dávok sa zaznamenali mierne dlhšie biologické polčasy.

Po podaní jednej dávky izotopom značeného glimepiridu sa 58 % rádioaktivity získalo z moča a 35 % zo stolice. V moči sa nezistila nezmenená látka. Dva metabolity – najpravdepodobnejšie produkované metabolizáciou v pečeni (hlavným enzýmom je CYP 2C9) – boli identifikované ako v moči tak aj v stolici: hydroxyderivát a karboxyderivát. Po perorálnom podaní glimepiridu boli terminálne polčasy týchto metabolitov od 3 do 6 a od 5 do 6 hodín.

Porovnanie jednej a viacerých dávok podaných jedenkrát za deň nedokázalo žiadne významné rozdiely vo farmakokinetike a intraindividuálna rozdielnosť bola veľmi nízka. Neobjavila sa podstatná akumulácia.

Farmakokinetika bola podobná u mužov a žien, ako aj u mladších a starších pacientov (nad 65 rokov). U pacientov s nízkym klírensom kreatinínu sa objavila tendencia nárastu klirensu glimepiridu a poklesu priemerných sérových koncentrácií, najpravdepodobnejšie spôsobených rýchlejšou elimináciou kvôli nízkej väzbe na proteíny. Eliminácia oboch metabolitov obličkami bola narušená. Všeobecne sa u týchto pacientov nepredpokladá riziko akumulácie.

Farmakokinetika u piatich nediabetických pacientov operovaných na žlčovod bola podobná farmakokinetike u zdravých osôb.

Linearita/nelinearita

Medzi dávkou a ako C_{max} tak aj AUC (plocha pod krivkou čas/koncentrácia) je lineárny vzťah.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neboli vykonané žiadne štúdie na zvieratách s kombinovaným Tandemactom. Nasledujúce údaje sú zistenia zo štúdií vykonaných s jednotlivo podávaným pioglitazónom alebo glimepiridom.

Pioglitazón

V toxikologických štúdiách sa po opakovanom podávaní pioglitazónu myšiam, potkanom, psom a opiciam jednotne pozorovalo zvýšenie objemu plazmy spojené s hemodilúciou, anémiou a reverzibilnou excentrickou hypertrofiou srdca. Okrem toho sa zistilo zvýšené ukladanie tuku a infiltrácia. Tieto nálezy boli pozorované u všetkých druhov pri plazmatických koncentráciách ≤ 4 -násobok expozície voči lieku v klinickej praxi. V štúdiách na zvieratách sa zistilo obmedzenie rastu plodu pri použití pioglitazónu. To je možné pripísať účinku pioglitazónu na zníženie hyperinzulinémie u matky a zvýšenie inzulínovej rezistencie počas tehotenstva, čím sa znižuje dostupnosť metabolických substrátov potrebných pre rast plodu.

V početných *in vitro* aj *in vivo* štúdiách skúmajúcich genotoxický potenciál sa táto vlastnosť u pioglitazónu nepotvrdila. U potkanov dostávajúcich pioglitazón v dĺžke najviac 2 roky sa pozoroval zvýšený výskyt hyperplázie (u samcov a samíc) a nádorov močového mechúra (u samcov).

Vznik a prítomnosť močových kameňov s následným podráždením a hyperpláziou boli stanovené ako fyziologický základ pre pozorovanie tumorogénnej odpovede u samčích potkanov. 24-mesačná štúdia zameraná na mechanizmus účinku u samčích potkanov preukázala, že podávanie pioglitazónu vplyva na zvýšený výskyt hyperplastických zmien v močovom mechúre. Diétna acidifikácia výrazne znížila, ale neodstránila výskyt nádorov. Prítomnosť mikrokryštálov zhoršil hyperplastickú odpoveď, ale nebol považovaný za primárnu príčinu hyperplastických zmien. Vplyv na ľudí, vzhľadom na tumorogénnu odpoveď u samcov potkanov, nemožno vylúčiť.

U myší oboch pohlaví sa nepozorovala žiadna tumorogénna odpoveď na pioglitazón. Hyperplázia močového mechúra sa nezistila u psov ani u opíc dostávajúcich pioglitazón v dĺžke najviac 12 mesiacov.

Na zvieracom modeli familiárnej adenomatóznej polypózy (FAP) viedla liečba ďalšími dvoma tiazolidíndiónmi k zvýšenej početnosti nádorov v hrubom čreve. Význam tohto poznatku nie je známy.

Glimepirid

Pozorované predklinické účinky sa objavili pri expozíciách dostatočne prevyšujúcich maximálnu expozíciu u človeka, čo naznačuje malý význam pre klinické použitie, alebo sa objavili kvôli farmakodynamickému účinku (hypoglykémia) lieku. Toto zistenie je založené na štúdiách konvenčnej bezpečnostnej farmakológie, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity. V poslednej zo spomenutých (zahrňajúcej embryotoxicitu, teratogenitu a vývojovú toxicitu) sa pozorované nežiaduce účinky považovali za sekundárne hypoglykemickým účinkom indukovaným látkou u samíc a mláďat.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

mikrokryštalická celulóza
sodná soľ kroskarmelózy
hydroxypropylcelulóza
monohydrát laktózy
magnéziumstearát
polysorbát 80.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliník/hliníkové blistre; balenie so 28 tabletami.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 08. január 2007
Dátum posledného predĺženia registrácie: 09. september 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
County Wicklow
Írsko

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o- bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Tandemact 30 mg/2 mg tablety

pioglitazón/glimepirid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tableta obsahuje 30 mg pioglitazónu (vo forme hydrochloridu) a 2 mg glimepiridu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje monohydrát laktózy. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/366/018 28 tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Tandemact 30 mg/2 mg tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Tandemact 30 mg/4 mg tablety

pioglitazón/glimepirid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tableta obsahuje 30 mg pioglitazónu (vo forme hydrochloridu) a 4 mg glimepiridu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje monohydrát laktózy. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/366/006 28 tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Tandemact 30 mg/4 mg tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Tandemact 30 mg/2 mg tablety

pioglitazón/glimepirid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

SKRATKY PRE DNI V TÝŽDNI PRE BALENIE PODĽA KALENDÁRNYCH DNÍ:

Po
Ut
St
Št
Pi
So
Ne

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Tandemact 30 mg/4 mg tablety

pioglitazón/glimepirid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

SKRATKY PRE DNI V TÝŽDNI PRE BALENIE PODĽA KALENDÁRNYCH DNÍ:

Po
Ut
St
Št
Pi
So
Ne

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Tandemact 30 mg/2 mg tablety

Tandemact 30 mg/4 mg tablety

pioglitazón/glimepirid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Tandemact a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Tandemact
3. Ako užívať Tandemact
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Tandemact
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Tandemact a na čo sa používa

Tandemact obsahuje pioglitazón a glimepirid, ktoré sú antidiabetiká používané na reguláciu hladiny cukru v krvi.

Používa sa, keď na liečbu cukrovky 2. typu (cukrovka nevyžadujúca podávanie inzulínu), nie je u dospelých pacientov vhodná liečba metformínom. Cukrovka 2. typu sa obvyčajne objavuje v dospelom veku, keď telo buď neprodukuje dostatok inzulínu (hormónu, ktorý reguluje hladinu cukru v krvi), alebo nedokáže efektívne využiť inzulín, ktorý vyprodukuje.

Tandemact pomáha regulovať hladinu vášho cukru v krvi, keď máte cukrovku 2. typu tým, že zvyšuje množstvo dostupného inzulínu a pomáha vášmu organizmu lepšie ho využívať. Váš lekár po 3 až 6 mesiacoch od začatia užívania lieku skontroluje, či u vás Tandemact pôsobí.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Tandemact

Neužívajte Tandemact

- ak ste alergický na pioglitazón, glimepirid, iné sulfonylmočoviny alebo sulfónamidy, alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak máte srdcové zlyhanie alebo ste v minulosti mali srdcové zlyhanie
- ak máte ochorenie pečene
- ak máte diabetickú ketoacidózu (komplikáciu cukrovky s rýchlym úbytkom telesnej hmotnosti, nevoľnosťou alebo vracaním)
- ak máte závažné problémy s obličkami
- ak máte alebo ste mali rakovinu močového mechúra
- ak sa vo vašom moči vyskytuje krv, ktorú váš doktor nevyšetril
- ak máte cukrovku vyžadujúcu podávanie inzulínu (1. typu)
- ak ste v diabetickej kóme
- ak ste tehotná
- ak dojčíte

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako začnete užívať Tandemact, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika (tiež pozri časť 4.)

- ak máte problémy so srdcom. U niektorých pacientov s dlhotrvajúcou cukrovkou 2. typu a srdcovým ochorením alebo po prekonaní mozgovej príhody), ktorí boli súbežne liečení pioglitazónom a inzulínom, došlo k rozvoju srdcového zlyhania. Obráťte sa okamžite na svojho lekára, ak spozorujete príznaky srdcového zlyhania, ako je nezvyčajná dýchavičnosť, rýchly nárast telesnej hmotnosti alebo lokalizované opuchy (edémy).
- ak sa vo vašom tele zadržiava voda (retencia tekutín) alebo máte problémy so zlyhaním srdca, najmä ak máte viac ako 75 rokov. V prípade, že užívate protizápalové lieky, ktoré môžu tiež spôsobiť zadržiavanie tekutín a opuchy, oznámte to svojmu lekárovi.
- ak máte špeciálny diabetický druh ochorenia zraku s názvom makulárny edém (opuch zadnej časti oka), poraďte sa so svojím lekárom, ak si všimnete akékoľvek zmeny zraku.
- ak máte problém so svojou pečeňou. Skôr, než začnete užívať Tandemact, odoberie sa vám vzorka krvi na kontrolu funkcie pečene. Táto kontrola sa bude pravidelne opakovať. Obráťte sa okamžite na svojho lekára, ak sa u vás vyvinú prejavy naznačujúce problém s vašou pečeňou (ak sa cítite zle a nedá sa to vysvetliť, ak vraciate, ak máte bolesť v bruchu, ak ste unavený, ak ste stratili chuť do jedla a/alebo ak máte tmavý moč), pretože treba skontrolovať funkciu vašej pečene.
- ak máte na vaječníkoch cysty (syndróm polycystických vaječníkov). Existuje tu zvýšená možnosť otehotnenia, pretože keď užívate Tandemact, môžete znova ovulovať. Ak sa vás to týka, použite vhodnú antikoncepciu, aby ste zabránili neplánovanému otehotneniu.
- ak už užívate iné lieky na diabetes.
- ak máte problémy s enzýmom nazývaným glukózo-6-fosfátová dehydrogenáza, pretože môže znížiť množstvo červených krviniek.

Môže tiež dôjsť k poklesu počtu krviniek (anémii). Váš lekár môže urobiť krvné testy na sledovanie počtu krviniek a pečenných funkcií.

Hypoglykémia

Keď budete užívať Tandemact, hladina vášho cukru v krvi klesne pod bežnú hodnotu (hypoglykémia). V prípade, ak sa u vás objavia príznaky hypoglykémie, ako studený pot, únava, bolesť hlavy, búšenie srdca, bodavá bolesť z hladu, podráždenosť, nervozita alebo nevoľnosť, zjedzte trochu cukru na zvýšenie hladiny cukru v krvi. Požiadajte svojho lekára alebo lekárnika o ďalšie informácie, ak si nie ste istý, ako máte rozpoznať tieto príznaky. Odporúča sa nosiť so sebou kocku cukru, cukrovinky, sušienku alebo sladkú ovocnú šťavu.

Zlomeniny kostí

U pacientov, najmä u žien užívajúcich pioglitazón bol pozorovaný vyšší počet zlomenín kostí. Lekár bude pri liečbe vašej cukrovky brať túto skutočnosť do úvahy.

Deti a dospievajúci

Užívanie u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov sa neodporúča.

Iné lieky a Tandemact

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to preto, že niektoré lieky môžu zoslabovať alebo zosilovať účinok Tandemactu na hladinu cukru v krvi.

Nasledujúce lieky môžu zvýšiť účinok Tandemactu na zníženie hladiny cukru v krvi. To môže viesť k riziku vzniku hypoglykémie (nízkej hladiny cukru v krvi):

- gemfibrozil a fibráty (na zníženie vysokej hladiny cholesterolu)
- inzulín, metformín alebo iné lieky na liečbu cukrovky (diabetes mellitus)
- fenylobutazón, azapropazón, oxyfenbutazón, a lieky podobné kyseline acetylsalicylovej (na liečbu bolesti a zápalu)
- dlhodobé pôsobiace sulfónamidy, tetracyklíny, chloramfenikol, flukonazol, mikonazol, chinolóny, klaritromycín (na liečbu bakteriálnych alebo hubových infekcií)

- anabolické steroidy (podporujúce tvorbu svalov) alebo mužská hormonálna substitučná liečba
- fluoxetín, inhibítory MAO (na liečbu depresie)
- inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE), sympatolytiká, dizopyramid, pentoxifylín, kumarínové deriváty, ako je warfarín (na liečbu srdcových alebo krvných ochorení)
- alopurinol, probenecid, sulfínpyrazón (na liečbu dny)
- cyklofosfamid, ifosfamid, trofosfamid (na liečbu rakoviny)
- fenfluramín (na zníženie hmotnosti)
- tritokvalín (na liečbu alergií)

Nasledujúce lieky môžu znížiť účinok Tandemactu na zníženie hladiny cukru v krvi. To môže viesť k riziku vzniku hyperglykémie (vysokej hladiny cukru v krvi):

- estrogény, gestagény (ženské pohlavné hormóny)
- tiazidové diuretiká a saluretiká nazývané tiež tablety na odvodnenie (na liečbu vysokého krvného tlaku)
- levotyroxín (na stimuláciu štítnej žľazy)
- glukokortikoidy (na liečbu alergií a zápalu)
- chlórpromazín a iné fenotiazínové deriváty (na liečbu ťažkých duševných ochorení)
- adrenalín a sympatomimetiká (na zvýšenie srdcového tepu, na liečbu astmy alebo zdurenia nosovej sliznice, kašľa a nachladnutia alebo používané pri životohrozujuúcich stavoch)
- kyselina nikotínová (na liečbu vysokej hladiny cholesterolu)
- dlhodobé užívanie laxatív (na liečbu zápchy)
- fenytoín (na liečbu epileptických záchvatov)
- barbituráty (na liečbu nervozity a porúch spánku)
- azetazolamid (na liečbu zvýšeného tlaku v oku, tzv. glaukómu)
- diazoxid (na liečbu vysokého krvného tlaku alebo nízkej hladiny cukru v krvi)
- rifampicín (na liečbu infekcií, tuberkulózy)
- glukagón (na liečbu závažnej nízkej hladiny cukru v krvi)

Nasledujúce lieky môžu zvýšiť alebo znížiť účinok Tandemactu na zníženie hladiny cukru v krvi:

- H₂ antagonisti (na liečbu žalúdočných vredov)
- betablokátory, klonidín, guanetidín a rezerpín (na liečbu vysokého krvného tlaku alebo srdcového zlyhania). Tieto lieky tiež môžu zakryť príznaky hypoglykémie, takže pri užívaní týchto liekov je potrebná zvýšená opatrnosť.

Tandemact môže zvýšiť alebo znížiť účinky týchto liekov:

- deriváty kumarínu, napríklad warfarín (na spomalenie alebo zastavenie zrážanlivosti krvi)

Oznámte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi ak užívate niektoré z nich. Hladina cukru v krvi bude u vás skontrolovaná a dávkovanie Tandemactu bude podľa potreby upravené.

Tandemact a alkohol

Počas užívania Tandemactu nepite alkohol, pretože alkohol môže nepredvídateľným spôsobom zvýšiť alebo znížiť účinok Tandemactu na zníženie hladiny cukru v krvi.

Tehotenstvo a dojčenie

Neužívajte Tandemact ak ste tehotná. Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Váš lekár vám odporučí prestať užívať tento liek. Neužívajte Tandemact ak dojčíte alebo ak plánujete dojčiť (pozri časť „Neužívajte Tandemact“).

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Bdelosť a čas reakcie môžu byť narušené vzhľadom na glimepiridom spôsobené vysoké hladiny cukru v krvi, obzvlášť na začiatku alebo pri zmene liečby alebo ak sa Tandemact neužíva pravidelne. To môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Buďte opatrný, ak zaznamenáte poruchy videnia.

Tandemact obsahuje monohydrát laktózy

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím Tandemactu.

Tandemact obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Tandemact

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je jedna tableta jedenkrát denne krátko pred alebo počas prvého hlavného jedla. Váš lekár vám povie, ako máte liek užívať, alebo v prípade potreby vám odporučí inú dávku. Tablety sa majú prehltnúť a zapíť pohárom vody.

Ak cítite, že je účinok Tandemactu príliš slabý, oznámte to svojmu lekárovi.

Ak dodržiavate diétu pri cukrovke, pokračujte v nej aj počas liečby Tandemactom.

Vášu hmotnosť je potrebné sledovať v pravidelných intervaloch; ak dôjde k jej zvýšeniu, informujte o tom svojho lekára.

Váš lekár vám počas liečby Tandemactom bude pravidelne vyšetrovať krv.

Ak užijete viac Tandemactu, ako máte

Ak náhodou užijete nadmerný počet tabliet, alebo ak niekto iný, prípadne dieťa, užije váš liek, okamžite vyhľadajte pomoc lekára alebo lekárnika. Hladina cukru vo vašej krvi môže klesnúť pod normálnu hodnotu. Medzi príznaky môže patriť studený pot, únava, bolesť hlavy, búšenie srdca, bodavá bolesť z hladu, podráždenosť, nervozita, pocit na vracanie, kóma alebo kŕče. Svoju hladinu cukru v krvi môžete zvýšiť tak, že zjete cukor. Odporúča sa, aby ste nosili so sebou kocky cukru, cukrovinky, sušienky alebo sladkú ovocnú šťavu.

Ak zabudnete užiť Tandemact

Užívajte Tandemact denne podľa predpisu. V prípade, že zabudnete užiť dávku, vynechajte zabudnutú dávku a užite nasledujúcu dávku ako obvykle. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať Tandemact

Na správne fungovanie treba Tandemact užívať každý deň. Ak prestanete užívať Tandemact, hladina cukru vo vašej krvi sa môže zvýšiť. Pred prerušením tejto liečby sa obráťte na svojho lekára.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

U pacientov sa vyskytli najmä tieto závažné vedľajšie účinky:

U pacientov užívajúcich Tandemact bol zaznamenaný menej častý výskyt rakoviny močového mechúra (môže postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí). Medzi prejavy a príznaky patria krv v moči, pálenie pri močení alebo náhle nutkanie na močenie. Ak máte niektoré z týchto príznakov, kontaktujte čo najskôr svojho lekára.

U pacientov užívajúcich Tandemact bol zaznamenaný menej častý (môže postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí) výskyt hypoglykémie (nízkej hladiny cukru v krvi). Medzi príznaky patria studený pot, únava, bolesť hlavy, búšenie srdca, bodavá bolesť z hladu, podráždenosť, nervozita alebo pocit na vracanie. Je dôležité vedieť, aké príznaky máte pri hypoglykémii (nízkej hladine cukru v krvi) očakávať. Ak si nie ste istý, ako tieto príznaky rozpoznať a čo máte urobiť ak sa objavia príznaky, požiadať svojho lekára alebo lekárnika o ďalšie informácie.

U pacientov užívajúcich Tandemact bol zaznamenaný zriedkavý výskyt (môže postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb) zníženia počtu krvných doštičiek (čo zvyšuje riziko krvácania alebo modrín), červených krviniek (čo spôsobuje bledosť kože a slabosť alebo dýchavičnosť) a bielych krviniek (čo zvyšuje pravdepodobnosť infekcie). Ak sa objavia tieto vedľajšie účinky, obráťte sa okamžite na svojho lekára. Tieto problémy sa po prerušení liečby Tandemactom zvyčajne zlepšia.

U pacientov užívajúcich Tandemact spolu s inzulínom bol zaznamenaný častý výskyt (môže postihovať menej ako 1 z 10 osôb) lokálnych opuchov (edémov). Ak sa objavia tieto vedľajšie účinky, obráťte sa okamžite na svojho lekára.

U žien užívajúcich Tandemact boli často hlásené (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb) zlomeniny kostí a taktiež u mužov užívajúcich Tandemact (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov). Ak sa u vás vyskytne tento vedľajší účinok, oznámte to čo najskôr svojmu lekárovi.

U pacientov užívajúcich Tandemact bol zaznamenaný výskyt rozmazaného videnia (makulárny edém) kvôli opuchu (alebo tekutine) v zadnej časti oka (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov). Ak sa objaví tento vedľajší účinok prvýkrát, obráťte sa okamžite na svojho lekára. Ak už máte rozmazané videnie a príznak sa zhorší, obráťte sa tiež okamžite na svojho lekára.

U pacientov užívajúcich Tandemact boli hlásené alergické reakcie s neznámou frekvenciou (z dostupných údajov). Ak máte závažnú alergickú reakciu, vrátane žihľavky a opuchu tváre, perí, jazyka alebo hrdla, ktoré môžu sťažiť dýchanie alebo prehĺtanie, prerušte užívanie tohto lieku a okamžite to oznámte svojmu lekárovi.

U niektorých pacientov sa vyskytli počas užívania pioglitazónu a sulfonylureí, vrátane glimepiridu, nasledujúce vedľajšie účinky:

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- zvýšenie telesnej hmotnosti
- závraty
- plynatosť
- infekcie dýchacích ciest
- znížená citlivosť

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 z 100 osôb)

- bolesť hlavy
- zápal prínosových dutín (sinusitída)
- závrat
- porucha videnia
- potenie
- únava
- problémy so spaním (nespavosť)
- znížené hladiny cukru v krvi
- cukor v moči
- proteíny v moči
- zvýšená chuť do jedla
- zvýšenie enzýmu nazývaného laktátdehydrogenáza (LDH)

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb)

- pozorovateľné zmeny v krvi

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)

- poruchy pečene
- alergické reakcie vrátane alergického šoku
- nevoľnosť (nauzea), vracanie a hnačka
- bolesť žalúdka
- tlak v brušnej dutine
- pocit plnosti v žalúdku
- precitlivosť na svetlo
- pokles koncentrácie soli (sodíka) v krvi

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov
- svrbenie kože
- vystúpené a svrbivé vyrážky (žihľavka)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Tandemact

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na blistri po „EXP“.

Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Tandemact obsahuje

- Liečivá sú pioglitazón a glimepirid.
Každá tableta Tandemact 30 mg/2 mg obsahuje 30 mg pioglitazónu (vo forme hydrochloridu) a 2 mg glimepiridu.
Každá tableta Tandemact 30 mg/4 mg obsahuje 30 mg pioglitazónu (vo forme hydrochloridu) a 4 mg glimepiridu.
- Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, hydroxypropylcelulóza, monohydrát laktózy (pozri časť 2. Tandemact obsahuje monohydrát laktózy), magnéziumstearát a polysorbát 80.

Ako vyzerá Tandemact a obsah balenia

- Tandemact 30 mg/2 mg tablety sú biele až sivobiele, okrúhle, vypuklé, označené „4833 G“ na jednej strane a „30/2“ na strane druhej.
- Tandemact 30 mg/4 mg tablety sú biele až sivobiele, okrúhle, vypuklé, označené „4833 G“ na jednej strane a „30/4“ na strane druhej.

Sú dodávané v hliníku/hliníkovom blistrovom balení s obsahom 28 tabliet.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Nemecko

Výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v 08/2023.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>