

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Tandemact 30 mg/2 mg tablete

Tandemact 30 mg/4 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Tandemact 30 mg/2 mg tablete

Ena tableta vsebuje 30 mg pioglitazona (v obliki pioglitazonijevega klorida) in 2 mg glimepirida.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje približno 125 mg laktoze monohidrata (glejte poglavje 4.4).

Tandemact 30 mg/4 mg tablete

Ena tableta vsebuje 30 mg pioglitazona (v obliki pioglitazonijevega klorida) in 4 mg glimepirida.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje približno 177 mg laktoze monohidrata (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta

Tandemact 30 mg/2 mg tablete

Tablete so bele do sivobeke barve, okrogle, izbočene z oznako '4833 G' na eni in '30/2' na drugi strani.

Tandemact 30 mg/4 mg tablete

Tablete so bele do sivobeke barve, okrogle, izbočene z oznako '4833 G' na eni in '30/4' na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tandemact je indicirano kot drugi izbor zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2 pri odraslih bolnikih, ki kažejo intoleranco za metformin, ali pri bolnikih, pri katerih je metformin kontraindiciran in se že zdravijo s kombinacijo pioglitazona in glimepirida.

Po začetku zdravljenja s pioglitazonom je treba bolnike pregledati po 3 do 6 mesecih, da se oceni ustreznost odziva na zdravljenje (npr. zmanjšanje HbA_{1c}). Pri bolnikih, ki ne pokažejo ustreznega odziva, je treba pioglitazon ukiniti. Glede na možna tveganja pri dolgotrajni terapiji, mora zdravnik potrditi pri rednih rutinskih pregledih, da je korist pioglitazona ohranjena (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Tandemact je ena tableta vzeta enkrat dnevno.

Če bolniki poročajo o hipoglikemiji, je treba odmerek zdravila Tandemact znižati ali razmisliti o kombinacijski terapiji.

Bolnike, ki prejemajo pioglitazon v kombinaciji z drugimi sulfonilsečninami (razen glimepirida), je treba pred prehodom na zdravilo Tandemact stabilizirati s hkratnim dajanjem pioglitazona in glimepirida.

Posebne skupine

Starejši

Zdravniki morajo začeti zdravljenje z najnižjim odmerkom, ki je na voljo in odmerek zviševati postopoma, še posebej, ko se pioglitazon uporablja v kombinaciji z insulinom (glejte poglavje 4.4 Zastajanje tekočine in srčno popuščanje).

Okvara ledvic

Zdravila Tandemact se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo motnjo ledvičnega delovanja (očistek kreatinina < 30 ml/min, glejte poglavje 4.3).

Okvara jeter

Zdravila Tandemact se ne sme uporabljati pri bolnikih z okvaro jeter (glejte poglavje 4.3 in 4.4).

Pediatrska populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Tandemact pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Tablete se jemljejo peroralno neposredno pred ali s prvim glavnim obrokom. Tablete je treba pogoltniti s kozarcem vode.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Tandemact je kontraindicirano pri:

- preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali druge sulfonilsečnine ali sulfonamide
- srčnemu popuščanju ali anamnezi srčnega popuščanja (klasifikacija NYHA, stadiji I do IV)
- raku mehurja ali raku mehurja v anamnezi
- neraziskani makroskopski hematuriji
- okvari jeter
- sladkorni bolezen tipa 1
- diabetični komi
- diabetični ketoacidozi
- hudih motnjah ledvičnega delovanja (očistek kreatinina < 30 ml/min)
- nosečnosti
- dojenju (glejte poglavje 4.6)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kliničnih izkušenj z zdravilom Tandemact v kombinaciji z drugimi peroralnimi antihiperglikemičnimi zdravili ali s sočasnim jemanjem glimepirida in pioglitazona ni.

Hipoglikemija

Pri nerednih ali izpuščenih obrokih lahko zdravljenje z zdravilom Tandemact zaradi sulfonilsečnine povzroči hipoglikemijo. S takojšnjim vnosom ogljikovih hidratov (sladkorjem) je moč simptome nemudoma nadzirati. Umetna sladila nimajo takšnega učinka.

Iz uporabe drugih sulfonilsečnin je znano, da se lahko kljub prvotno uspešnim protiužrepanju, hipoglikemija ponovno pojavi. V primeru hude ali podaljšane hipoglikemije, ki jo je moč le začasno nadzirati z običajnimi količinami sladkorja, je potrebno takojšnje zdravljenje in včasih hospitalizacija.

Pri zdravljenju z zdravilom Tandemact je potrebno redno spremljati glikemični nadzor.

Zastajanje tekočine in srčno popuščanje

Pioglitazon lahko povzroči zastajanje tekočine, to pa lahko poslabša ali pospeši srčno popuščanje. Pri zdravljenju bolnikov z vsaj enim dejavnikom tveganja za razvoj kongestivnega srčnega popuščanja (tj. pred miokardnim infarktom ali simptomatsko boleznijo koronarnih arterij ali v primeru starejših bolnikov), mora zdravnik začeti z najnižjim možnim odmerkom pioglitazona in ga postopoma zviševati. Bolnike je treba opazovati glede znakov in simptomov srčnega popuščanja, povišanja telesne mase ali edemov; posebno tiste z zmanjšano srčno rezervo. V obdobju trženja zdravila so poročali o primerih srčnega popuščanja, ko so pioglitazon uporabljali v kombinaciji z insulinom ali pri bolnikih z anamnezo srčnega popuščanja. Ker sta tako insulin kot pioglitazon povezana z zastajanjem tekočine, lahko sočasno jemanje poveča tveganje za edeme. Po prihodu zdravila na trg so o primerih perifernega edema in srčnega popuščanja poročali tudi pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili s pioglitazonom in z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, vključno s selektivnimi zaviralci COX-2. Če se pojavi poslabšanje stanja srca, je treba zdravljenje z zdravilom Tandemact prekiniti.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in obstoječo težjo makrovaskularno boleznijo, starih manj kot 75 let, so izvajali študijo kardiovaskularnega izida. Obstoječi antidiabetični in kardiovaskularni terapiji so 3,5 leta dodajali pioglitazon ali placebo. Študija je pokazala povečano število poročil o srčnem popuščanju; vendar pa v tej študiji to ni povzročilo povečane smrtnosti.

Starejši

Zaradi povečanega tveganja za hudo srčno odpoved je potrebna previdnost pri kombinirani uporabi z insulinom pri starejših.

Glede na s starostjo povezana tveganja (zlasti rak mehurja, zlomi in srčno popuščanje), je treba pri starejših ravnovesje med koristmi in tveganji skrbno pretehtati pred in med zdravljenjem.

Rak mehurja

O primerih raka mehurja, so pogosteje poročali v meta-analizi kontroliranih kliničnih preskušanj s pioglitazonom (19 primerov od 12.506 bolnikov, 0,15%) kot v kontrolnih skupinah (7 primerov od 10.212 bolnikov, 0,07%) HR = 2,64 (95% IZ 1,11-6,31, p = 0,029). Ko so izločili bolnike, ki so bili v času diagnoze raka mehurja, preiskovanemu zdravilu izpostavljeni manj kot eno leto, so ugotovili 7 primerov (0,06%) raka mehurja pri pioglitazonu in 2 primera (0,02%) v kontrolnih skupinah. Tudi epidemiološke študije, kažejo malo večje tveganje za rak mehurja pri bolnikih s sladkorno boleznijo zdravljenih s pioglitazonom, čeprav pri vseh študijah povečanje tveganja ni bilo statistično signifikantno.

Dejavnike tveganja za rak mehurja je treba oceniti pred začetkom zdravljenja s pioglitazonom (tveganja vključujejo starost, kajenje v anamnezi, izpostavljenost nekaterim poklicnim dejavnikom ali kemoterapiji npr. ciklofosfamid ali zdravljenje pred obsevanjem v predelu medenice). Vsako makroskopsko hematurijo je treba preveriti pred začetkom zdravljenja s pioglitazonom.

Bolnikom je treba svetovati, naj nemudoma poiščejo pomoč svojega zdravnika, če se med zdravljenjem pojavi makroskopska hematurija ali drugi simptomi, kot so disurija ali povečana potreba po uriniranju.

Delovanje jeter

Iz izkušenj v obdobju trženja pioglitazona in glimepirida so poročali o redkih primerih povišanja jetrnih encimov in hepatocelularne disfunkcije (glejte poglavje 4.8). Čeprav so poročali o zelo redkih primerih s smrtnim izidom, vzročna povezanost ni bila ugotovljena.

Zato je priporočeno, da pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tandemact, redno spremljate vrednosti jetrnih encimov. Jetrne encime je treba pri vseh bolnikih kontrolirati pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Tandemact. Pri bolnikih s povišanimi izhodiščnimi vrednostmi jetrnih encimov (ALT > 2,5-kratna zgornja meja normalnih vrednosti) ali s kakršnimi koli drugimi znaki jetrne bolezni, zdravljenja z zdravilom Tandemact ne smemo začeti.

Po uvedbi zdravljenja z zdravilom Tandemact je priporočeno, da jetrne encime spremljate redno po klinični presoji. Če se med zdravljenjem z zdravilom Tandemact ravni ALT zvišajo do 3-kratne zgornje meje normalnih vrednosti, je treba ravni jetrnih encimov čim prej ponovno kontrolirati. Če ravni ALT ostanejo > 3-kratne zgornje meje normalnih vrednosti, je treba zdravljenje prekiniti. Če kak bolnik razvije simptome, ki kažejo na moteno delovanje jeter, kar lahko vključuje nepojasnjeno navzeo, bruhanje, bolečine v trebuhu, utrujenost, anoreksijo in/ali temen urin, je treba kontrolirati jetrne encime. Odločitev o tem, ali zdravljenje bolnika z zdravilom Tandemact nadaljevati, naj do laboratorijskih vrednotenj temelji na klinični presoji. Če se pojavi zlatenica, je treba zdravilo ukiniti.

Pridobivanje telesne mase

V kliničnih preskušanjih z monoterapijo ali kombinacijo pioglitazona in sulfonilsečnine so opazili pridobivanje telesne mase, odvisno od odmerka, ki je morda posledica nabiranja maščob, v nekaterih primerih pa je povezano z zastajanjem tekočine. V nekaterih primerih je lahko povišanje telesne mase posledica srčne odpovedi, zato je treba telesno maso skrbno spremljati. Del zdravljenja sladkorne bolezni je kontrola prehrane. Bolnikom je treba svetovati, da se strogo držijo kalorijsko kontrolirane diete.

Hematologija

Pri zdravljenju z glimepiridom so bile opažene redke spremembe v hematologiji (glejte poglavje 4.8). Zato je pri zdravljenju z zdravilom Tandemact potrebno redno hematološko spremljanje (predvsem levkocitov in trombocitov).

Med zdravljenjem s pioglitazonom se je pojavljalo majhno znižanje povprečne vrednosti hemoglobina (4% relativno znižanje) in hematokrita (4,1% relativno znižanje), skladno s hemodilucijo. Podobne spremembe so opazili v primerjalnih kontroliranih preskušanjih s pioglitazonom pri bolnikih, zdravljenih z metforminom (hemoglobin 3-4% in hematokrit 3,6-4,1% relativna znižanja) in v manjšem obsegu pri bolnikih, zdravljenih s sulfonilsečnino in insulinom (hemoglobin 1-2% in hematokrit 1-3,2% relativna znižanja).

Zdravljenje bolnikov s pomanjkanjem G6PD z derivati sulfonilsečnine, lahko povzroči hemolitično anemijo. Ker sodi glimepirid kemijsko v skupino zdravil, ki so derivati sulfonilsečnine, je potrebna pri bolnikih s pomanjkanjem G6PD previdnost. Razmisliti je treba o možnosti zdravljenja z zdravili, ki niso derivati sulfonilsečnine.

Očesne bolezni

Pri postmarketinškem spremljanju zdravila so poročali o nastopu ali poslabšanju diabetičnega makularnega edema s poslabšanjem ostrine vida pri tiazolidindionih, vključno s pioglitazonom. Pri mnogih od teh bolnikov so poročali o sočasnem perifernem edemu. Ni znano, če je med pioglitazonom in makularnim edemom direktna povezava, zato naj bodo zdravniki pozorni na možnost makularnega edema pri bolnikih s poslabšano ostrino vida in naj razmislijo o napotitvi bolnika k oftalmologu.

Sindrom policističnih jajčnikov

Zaradi okrepite delovanja insulina lahko zdravljenje s pioglitazonom pri bolnicah s sindromom policističnih jajčnikov povzroči obnovitev ovulacije. Te bolnice utegnejo zanositi. Zato se morajo

tveganja za zanositev zavedati, in če bolnica želi zanositi ali če zanosi, je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.6).

Drugo

V skupni analizi neželenih učinkov zlomov kosti iz randomiziranih, kontroliranih, dvojno slepih kliničnih preskušanj (glejte poglavje 4.8).

Izračunana incidenca zlomov je bila 1,9 zlomov na 100 bolnikovih let pri ženskah, zdravljenih s pioglitazonom in 1,1 zlom na 100 bolnikovih let pri ženskah, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Opazovano povečano tveganje za zlom pri ženskah v tej skupini podatkov na pioglitazonu je torej 0,8 zlomov na 100 bolnikovih let uporabe.

Nekatere epidemiološke študije so pokazale podobno povečano tveganje za zlome tako pri moških kot ženskah.

Pri dolgoročnem zdravljenju bolnikov s pioglitazonom je treba upoštevati tveganje za zlome (glejte poglavje 4.8).

Pri sočasnem dajanju z zaviralci (npr. gemfibrozil) ali induktorji (npr. rifampicin) citokroma P450 2C8 je potrebna previdnost. Potrebno je skrbno spremljanje glikemičnega nadzora. Pretehtati je treba prilagoditev odmerka pioglitazona v okviru priporočenega odmerjanja ali spremeniti zdravljenje sladkorne bolezni (glejte poglavje 4.5).

Tablete vsebujejo laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalne raziskave o interakcijah za zdravilo Tandemact niso bile narejene, vendar sočasno jemanje učinkovin pri bolnikih pri klinični uporabi ni povzročilo nobenih nepričakovanih interakcij. Naslednje navedbe odražajo dostopne podatke o posameznih učinkovinah (pioglitazonu in glimepiridu).

Pioglitazon

Poročali so, da sočasno dajanje pioglitazona z gemfibrozilom (zaviralcem citokroma P450 2C8) povzroči 3-kratno povečanje AUC pioglitazona. Ob sočasnem dajanju gemfibrozila bo morda treba znižati odmerek pioglitazona. Upoštevati je treba skrbno spremljanje glikemičnega nadzora (glejte poglavje 4.4). Poročali so, da sočasno dajanje pioglitazona z rifampicinom (induktor citokroma P450 2C8) povzroči 54% zmanjšanje AUC pioglitazona. Morda bo ob sočasnem dajanju rifampicina potrebno povišati odmerek pioglitazona. Upoštevati je treba skrbno spremljanje glikemičnega nadzora (glejte poglavje 4.4).

Študije medsebojnih delovanj so pokazale, da pioglitazon nima pomembnega učinka na farmakokinetiko ali farmakodinamiko digoksina, varfarina, fenprokumona in metformina. Ni videti, da bi sočasno dajanje pioglitazona s sulfonilsečninami vplivalo na farmakokinetiko sulfonilsečnine. Študije pri človeku ne kažejo nobenih indukcij poglavitnih inducibilnih citokromov P450, 1A, 2C8/9 in 3A4. Študije *in vitro* niso pokazale inhibicije katerega koli podtipa citokroma P450. Interakcij s snovmi, ki jih presnavljajo ti encimi, npr. s peroralnimi kontraceptivi, ciklosporinom, zaviralci kalcijevih kanalčkov in inhibitorji HMGCoA reduktaze, ni pričakovati.

Glimepirid

Pri sočasnem dajanju glimepirida z nekaterimi drugimi zdravili, lahko pride do neželenega povečanja in zmanjšanja hipoglikemičnega delovanja glimepirida. Zato se lahko druga zdravila jemljejo skupaj z zdravilom Tandemact zgolj ob vednosti (ali po navodilu) zdravnika.

Na podlagi izkušenj z glimepiridom in drugimi sulfonilsečninami, je treba omeniti naslednja medsebojna delovanja.

Ob jemanju katere izmed naslednjih učinkovin se lahko poveča učinek na znižanje koncentracije glukoze v krvi, zato lahko v nekaterih primerih pride do hipoglikemije:

fenilbutazon, azapropazon in oksifenbutazon
insulin in peroralni antidiabetiki
metformin
salicilati in p-aminosalicilna kislina
anabolni steroidi in moški spolni hormoni
kloramfenikol
klaritromicin
kumarinski antikoagulansi
dizopiramid
fenfluramin
fibrati
zaviralci angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE)
fluoksetin
alopurinol
simpatikolitiki
ciklo-, tro- in ifosfamid
sulfinpirazon
nekateri dolgo delujoči sulfonamidi
tetraciklini
zaviralci MAO
kinolonski antibiotiki
probenecid
mikonazol
pentoksifilin (velik parenteralen odmerek)
tritokalin
flukonazol

Ob jemanju katere izmed naslednjih učinkovin se lahko zmanjša učinek na znižanje koncentracije glukoze v krvi, zato lahko v nekaterih primerih pride do hiperglikemije:

estrogeni in progestageni,
saluretiki, tiazidni diuretiki,
sredstva, ki stimulirajo ščitnico, glukokortikoidi,
fenotiazinski derivati, klorpromazin,
adrenalin in simpatikomimetiki,
nikotinska kislina (veliki odmerki) in derivati nikotinske kisline,
odvajala (dolgotrajna uporaba),
fenitoin, diazoksid,
glukagon, barbiturati in rifampicin
acetozolamid

Zaviralci H₂, zaviralci beta, klonidin in reserpin lahko učinek na znižanje glukoze v krvi povečajo ali zmanjšajo.

Znaki adrenergične protiregulacije na hipoglikemijo se lahko pod vplivom simpatikolitičnih učinkovin kot so zaviralci beta, klonidin, gvanetidin in reserpin, zmanjšajo ali izginejo.

Pitje alkohola lahko nepredvidljivo poveča ali zmanjša hipoglikemično delovanje glimepirida.

Glimepirid lahko poveča ali zmanjša učinek kumarinskih derivatov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/Kontracepcija pri moških in ženskah

Zdravilo Tandemact se ne priporoča pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Če bolnica želi zanositi, je treba zdravljenje z zdravilom Tandemact prekiniti.

Nosečnost

Tveganje, povezano s pioglitazonom

Ni zadostnih podatkov o uporabi pioglitazona pri nosečnicah. Študije pioglitazona na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Tveganje, povezano z glimepiridom

Ni zadostnih podatkov o uporabi glimepirida pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost, ki je bila najverjetneje povezana s farmakološkim delovanjem (hipoglikemija) glimepirida.

Zdravilo Tandemact je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3) Če pride do zanositve, je treba zdravljenje z zdravilom Tandemact prekiniti.

Dojenje

Derivati sulfonilsečnin, kot je glimepirid, se izločajo v materino mleko. Pioglitazon so dokazali v mleku doječih podgan. Ni znano, ali se pioglitazon izloča v materino mleko.

Zdravilo Tandemact je kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

V študijah plodnosti s pioglitazonom na živalih, niso opazili vpliva na indeks kopulacije, impregnacije ali plodnosti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Tandemact ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Bolnikova zmožnost koncentracije in reagiranja se lahko poslabša zaradi hipoglikemije ali hiperglikemije povezane z glimepiridom, pa tudi npr. zaradi prizadetosti vida. To je lahko nevarno v okoliščinah, v katerih sta ti zmožnosti posebno pomembni (npr. pri vožnji avtomobila ali upravljanju s stroji).

Bolnikom je treba svetovati, naj upoštevajo ustrezne varnostne ukrepe, da bi se izognili hipoglikemiji med upravljanjem vozila. To je posebej pomembno pri bolnikih z zmanjšanim ali odsotnim zaznavanjem opozorilnih znakov hipoglikemije in pri tistih, ki imajo pogoste hipoglikemije. V takšnih okoliščinah je treba razmisliti, ali je priporočljivo, da bolnik vozi ali upravlja s stroji.

Bolniki, ki imajo izkušnjo z motnjo vida bi morali biti previdni pri vožnji ali upravljanju s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Klinične študije so opravili s sočasno uporabo pioglitazona in glimepirida (glejte poglavje 5.1). Hipoglikemične reakcije se največkrat pojavijo takoj zaradi sulfonilsečnine, ki je sestavina zdravila Tandemact. Simptomi so lahko skoraj vedno takoj pod nadzorom s takojšnjim zaužitjem ogljikovih hidratov (sladkorja). To je resna reakcija, ki se lahko pojavi občasno ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) (glejte poglavje 4.4). Zmerna do huda trombocitopenija, levkopenija, eritrocitopenija, granulocitopenija, agranulocitoza, hemolitična anemija in pancitopenija se lahko pojavijo redko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) (glejte poglavje 4.4). Druge reakcije, kot so zlomi kosti, povečanje telesne mase in edem se lahko pojavijo pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) (glejte poglavje 4.4).

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali v dvojno slepih študijah in izkušnjah iz obdobja trženja zdravila so naštetih spodaj in sicer po razredih organskih sistemov in absolutni pogostnosti, kot je priporočeno po MedDRA. Pogostnosti so določene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz obstoječih podatkov). Znotraj organskih sistemov so neželeni učinki navedeni po padajoči pogostnosti, ki ji sledi padajoča resnost.

Neželeni učinek	Pogostnost neželenih učinkov		
	Pioglitazon	Glimepirid	Tandemact
Infekcije in parazitske bolezni			
infekcije zgornjega respiratornega trakta	pogosti		pogosti
Sinuzitis	občasni		občasni
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)			
rak sečnega mehurja	občasni		občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
hematološke spremembe ¹		redki	redki
Bolezni imunskega sistema			
alergijski šok ²		zelo redki	zelo redki
alergijski vaskulitis ²		zelo redki	zelo redki
preobčutljivost in alergijske reakcije ³	neznana		neznana
Presnovne in prehranske motnje			
Hipoglikemija			občasni
povečan apetit			občasni
Bolezni živčevja			
Omotica			pogosti
Hipestezija	pogosti		pogosti
Glavobol			občasni
Nespečnost	občasni		občasni
Očesne bolezni			
motnje vida ⁴	pogosti		občasni
makularni edem	neznana		neznana
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			
Vrtoglavica			občasni
Bolezni prebavil⁵			
Flatulenca			pogosti
Bruhanje		zelo redki	zelo redki
Driska		zelo redki	zelo redki
Navzea		zelo redki	zelo redki
bolečine v trebuhu		zelo redki	zelo redki

Neželeni učinek	Pogostnost neželenih učinkov		
	Pioglitazon	Glimepirid	Tandemact
napetost v trebuhu		zelo redki	zelo redki
občutek polnosti v trebuhu		zelo redki	zelo redki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov⁶			
Hepatitis		zelo redki	zelo redki
okvara delovanja jeter (s holestazo in zlatenico)		zelo redki	zelo redki
Bolezni kože in podkožja			
Znojenje			občasni
preobčutljivost na svetlobo		zelo redki	zelo redki
koprivnica ²		neznana	neznana
srbenje ²		neznana	neznana
izpuščaj ²		neznana	neznana
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
zlom kosti ⁷	pogosti		pogosti
Bolezni sečil			
Glikozurija			občasni
Proteinurija			občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
edem ⁸			pogosti
Utrujenost			občasni
Preiskave			
povečanje telesne mase ⁹	pogosti	pogosti	pogosti
povišana vrednost laktatne dehidrogenaze			občasni
znižanje koncentracije natrija v serumu		zelo redki	zelo redki
povišana vrednost alanin aminotransferaze ¹⁰	neznana		neznana

Opis izbranih neželenih učinkov

¹ Lahko se pojavi zmerna do huda trombocitopenija, levkopenija, eritrocitopenija, agranulocitopenija, agranulocitoza, hemolitična anemija in pancitopenija. Po prekinitvi zdravljenja so ta stanja ponavadi reverzibilna.

² V zelo redkih primerih se lahko blage preobčutljivostne reakcije razvijejo v resne reakcije z dispnejo, padcem krvnega tlaka in včasih šokom. Pojavijo se lahko preobčutljivostne reakcije kože, npr. srbenje, izpuščaj in urtikarija. Možna je navzkrižna alergenost s sulfonilsečninami, sulfonamidi ali sorodnimi snovmi.

³ V poročilih po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o preobčutljivostnih reakcijah pri bolnikih zdravljenih s pioglitazonom. Te reakcije vključujejo anafilakso, angioedem in urtikarijo.

⁴ O motnjah vida so poročali predvsem zgodaj v poteku zdravljenja, povezane pa so s spremembami vrednosti glukoze v krvi zaradi začasnih sprememb turgidnosti in refrakcijskega indeksa leče, kot jih opazamo tudi pri drugih hipoglikemičnih zdravilih.

⁵ Bolezni prebavil so zelo redke in redko povzročijo prekinitve zdravljenja.

⁶ Jetrni encimi se lahko zvišajo. V zelo redkih primerih se lahko razvije okvara delovanja jeter (npr. s holestazo in zlatenico) ter hepatitis, ki lahko napreduje v odpoved jeter.

⁷ Opravljena je bila skupna analiza neželenih učinkov zlomov kosti iz randomiziranih, s primerjalnim zdravilom kontroliranih, dvojno slepih kliničnih preskušanj pri več kot 8100 bolnikov v skupini, zdravljeni s pioglitazonom in 7.400 v skupini, zdravljeni s primerjalnim zdravilom, ki so trajale do

3,5 let. Opazili so višjo stopnjo zlomov pri ženskah, ki so jemale pioglitazon (2,6%) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (1,7%). Pri moških, zdravljenih s pioglitazonom, niso opazili povečane stopnje zlomov (1,3%) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (1,5%).

V 3,5 letni PROactive študiji je 44/870 (5,1%; 1,0 zlomov na 100 bolnikov-let) žensk, zdravljenih s pioglitazonom imelo zlome, v primerjavi s 23/905 (2,5%; 0,5 zlomov na 100 bolnikov-let) žensk, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Opazovano povečano tveganje za zlom pri ženskah v skupini s pioglitazonom v tej študiji je torej 0,5 zlomov na 100 bolnikov-let uporabe. Pri moških, zdravljenih s pioglitazonom, niso opazili povečane stopnje zlomov (1,7%) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (2,1%). V obdobju trženja zdravila so poročali o zlomih kosti tako pri bolnikih kot bolnicah (glejte poglavje 4.4).

⁸ O edemih so poročali pri 6–9% bolnikov, zdravljenih s pioglitazonom leto dni v kontroliranih kliničnih preskušanjih. Stopnje pojavnosti edemov primerjalnih skupin (sulfonilsečnina, metformin) so bile 2–5%. Edemi, o katerih so poročali, so bili v splošnem blagi do zmerni in običajno niso zahtevali prekinitve zdravljenja.

⁹ V kontroliranih preskušanjih s primerjalno učinkovino je bilo povprečno povečanje telesne mase pri pioglitazonu, dajanemu kot monoterapija, 2–3 kg v enem letu. To je podobno opažanjem v primerjalni skupini s sulfonilsečnino. V preskušanjih kombiniranega zdravljenja je pioglitazon, dodan sulfonilsečnini, povzročil povprečno povečanje telesne mase v enem letu za 2,8 kg.

¹⁰ V kliničnih preskušanjih pioglitazona je bila incidenca povišanih vrednosti ALT, višjih kot trikratna zgornja meja normalnih vrednosti, enaka kot pri placebu, vendar nižja kot v primerjalnih skupinah metformina ali sulfonilsečnine. Povprečne koncentracije jetrnih encimov so se z zdravljenjem s pioglitazonom nižale.

V kontroliranih kliničnih preskušanjih je bila incidenca poročil o srčnem popuščanju ob zdravljenju s pioglitazonom enaka kot v skupinah zdravljenja s placebom, metforminom in sulfonilsečnino, a se je povišala pri kombiniranem zdravljenju z insulinom. V študiji izida pri bolnikih z obstoječo težjo makrovaskularno boleznijo je bila incidenca resnega srčnega popuščanja 1,6% višja pri pioglitazonu kot pri placebu, ko je bil slednji dodan zdravljenju, ki je zajemalo insulin. Vendar pa v tej študiji to ni povzročilo povečane smrtnosti. V tej študiji so pri bolnikih, ki so se zdravili s pioglitazonom in z insulinom, večji odstotek srčnega popuščanja opazili pri bolnikih, starih 65 let in starejših, v primerjavi z bolniki, mlajšimi od 65 let (9,7% v primerjavi s 4,0%). Pri bolnikih, ki so se zdravili samo z insulinom, brez pioglitazona, je odstotek srčnega popuščanja pri bolnikih, starih 65 let in starejših, znašal 8,2%, pri bolnikih, mlajših od 65 let, pa 4,0%. O srčnem popuščanju so poročali tudi v obdobju trženja pioglitazona, in sicer pogostejše pri uporabi pioglitazona v kombinaciji z insulinom ali pri bolnikih z anamnezo srčnega popuščanja (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah so bolniki jemali pioglitazon v višjem od najvišjega priporočenega odmerka 45 mg na dan. Najvišji poročani odmerki 120 mg/dan štiri dni, zatem pa 180 mg/dan sedem dni, ni bil povezan s kakimi simptomi.

Po zaužitju prevelikega odmerka glimepirida se lahko pojavi hipoglikemija, ki traja od 12 do 72 ur in se lahko po navideznem okrevanju ponovi. Simptomi se lahko pojavijo z zamikom do 24 ur po zaužitju. Zaradi tega je ustrezen ukrep hospitalizacija. Lahko se pojavijo navzea, bruhanje in epigastrične bolečine. Hipoglikemijo lahko spremljajo nevrološki simptomi kot so nemir, tremor, motnje vida, težave s koordinacijo, zaspanost, koma in konvulzije.

V primeru prevelikega odmerka zdravila Tandemact je potrebno preprečiti absorpcijo glimepirida s spodbujanjem bruhanja, čemur naj sledi pitje vode ali limonade z aktivnim ogljem (adsorbent) in natrijevim sulfatom (odvajalo). V primeru zaužitja velikih količin, je indicirano izpiranje želodca, ki mu sledi zaužitje aktivnega oglja in natrijevega sulfata. V primeru (resnega) prevelikega odmerka je indicirana hospitalizacija v oddelku za intenzivno nego. Takoj, ko je mogoče začnite z dajanjem glukoze, po potrebi z intravensko bolusno injekcijo 50 ml 50% raztopine, ki ji sledi infuzija 10% raztopine s skrbnim spremljanjem glukoze v krvi. Nadaljnje zdravljenje naj bo simptomatsko.

Zlasti pri zdravljenju hipoglikemije zaradi akcidentalnega zaužitja zdravila Tandemact pri dojenčkih in majhnih otrocih, je treba odmerek glukoze skrbno nadzirati, da bi se izognili možnosti za pojav nevarne hiperglikemije. Treba je skrbno nadzirati raven glukoze v krvi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje diabetesa, kombinacije peroralnih antidiabetikov, oznaka ATC: A10BD06

Zdravilo Tandemact je kombinacija dveh antihiperglikemičnih učinkovin s komplementarnim mehanizmom delovanja, namenjeno pa je izboljšanju urejenosti glikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2: pioglitazona iz skupine tiazolidindionov in glimepirida iz skupine sulfonilsečnin. Tiazolidindioni primarno zmanjšujejo insulinsko rezistenco, primarni učinek sulfonilsečnin pa je spodbujanje sproščanja insulina iz beta celic v pankreasu.

Pioglitazon

Na učinke pioglitazona lahko vpliva zmanjšanje insulinske rezistence. Videti je, da pioglitazon deluje prek aktivacije specifičnih jedrnih receptorjev (s peroksisomskim proliferatorjem aktiviran receptor gama), kar povzroča povečano občutljivost za insulin v celicah jeter, maščobnem tkivu ter celicah skeletnih mišic živali. Dokazali so, da zdravljenje s pioglitazonom znižuje izločanje glukoze iz jeter ter povišuje periferno porabo glukoze v primeru insulinske rezistence.

Nadzor glikemije med stradanjem in po obrokih se izboljša pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Izboljšan nadzor glikemije je povezan z znižanjem plazemskih koncentracij insulina tako med stradanjem kot po obrokih. Za oceno časa do neuspeha zdravljenja (definirano kot pojav $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ po prvih šest mesecih zdravljenja) so klinično preskušanje pioglitazona v primerjavi z gliklazidom kot monoterapiji podaljšali na dve leti. Kaplan-Meier-jeva analiza je pokazala krajši čas do neuspeha zdravljenja pri bolnikih, zdravljenih z gliklazidom, v primerjavi s pioglitazonom. Po dveh letih je nadzor glikemije (definiran kot $HbA_{1c} < 8,0\%$) vztrajal pri 69% bolnikov, zdravljenih s pioglitazonom, v primerjavi s 50% bolnikov, ki so prejeli gliklazid. V dvoletni študiji kombiniranega zdravljenja, kjer so primerjali pioglitazon z gliklazidom, kadar jih uporabljamo v kombinaciji z metforminom, je bil nadzor glikemije, ki ga merimo kot povprečno spremembo HbA_{1c} od izhodiščne vrednosti, po enem letu v obeh skupinah podoben. Stopnja slabšanja HbA_{1c} v drugem letu je bila pri pioglitazonu nižja kot pri gliklazidu.

V študiji, kontrolirani s placebom, so bili bolniki z nezadostnim nadzorom glikemije, kljub trimesečnemu obdobju optimizacije insulina, 12 mesecev naključno zdravljeni s pioglitazonom ali placebom. Bolniki, ki so prejeli pioglitazon, so imeli povprečno znižan HbA_{1c} za 0,45%, v primerjavi s tistimi, ki so nadaljevali zdravljenje samo z insulinom, in znižan odmerek insulina v skupini, zdravljeni s pioglitazonom.

Analiza HOMA kaže, da pioglitazon izboljša delovanje beta celic in tudi povečuje občutljivost za insulin. Dvoletne klinične študije so pokazale vzdrževanje tega učinka.

V enoletnih kliničnih preskušanjih je pioglitazon vedno statistično pomembno znižal razmerje albumin/kreatinin v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi.

Učinek pioglitazona (45 mg monoterapija v primerjavi s placebom) so preučevali v majhnem 18-tedenskem preskušanju pri diabetikih tipa 2. Pioglitazon je bil povezan s pomembnim povečanjem telesne mase. Količina visceralnega maščevja se je občutno zmanjšala, medtem ko se je masa ekstraabdominalnega maščevja zvečala. Podobne spremembe porazdelitve telesnega maščevja med jemanjem pioglitazona je spremljalo izboljšanje občutljivosti za insulin. V večini kliničnih preskušanj so opazili znižane skupne plazemske koncentracije trigliceridov in prostih maščobnih kislin ter povišane ravni HDL holesterola v primerjavi s placebom, in majhna, statistično neznačilna povišanja ravni LDL holesterola.

V kliničnih preskušanjih, ki so trajala do dve leti, je pioglitazon znižal skupne plazemske trigliceride in proste maščobne kisline ter povišal ravni HDL holesterola v primerjavi s placebom, metforminom ali gliklazidom. Pioglitazon ni povzročil statistično pomembnih povišanj ravni LDL holesterola v primerjavi s placebom, pri metforminu in gliklazidu pa so opazili znižanja teh vrednosti. V 20-tedenski študiji je pioglitazon znižal raven trigliceridov na tešče, pa tudi hipertrigliceridemijo po obroku prek učinkovanja na absorbirane in v jetrih sintetizirane trigliceride. Ti učinki niso bili odvisni od učinkov pioglitazona na glikemijo in so se statistično pomembno razlikovali od glibenklamida.

V PROaktivni študiji kardiovaskularnega izida je bilo 5238 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in že prej obstoječimi težjimi makrovaskularnimi boleznimi naključno dodatno do 3,5 let zdravljenih s pioglitazonom ali placebom k že obstoječemu antidiabetičnemu in kardiovaskularnemu zdravljenju. Starost študijske populacije je bila v povprečju 62 let; povprečno trajanje sladkorne bolezni je bilo 9,5 let. Približno ena tretjina bolnikov je prejela insulin v kombinaciji z metforminom in/ali sulfonilsečnino. Da bi bolniki ustrezali kriterijem, so morali imeti v anamnezi eno ali več od naslednjega: miokardni infarkt, kap, perkutano srčno intervencijo ali premostitveno operacijo koronarnih arterij, akutni koronarni sindrom, koronarno arterijsko bolezen ali periferno arterijsko obstruktivno bolezen. Skoraj polovica bolnikov je predhodno doživela miokardni infarkt in približno 20% je doživelo kap. Približno polovica študijske populacije je ustrezala vsaj dvema vstopnima kriterijema kardiovaskularne anamneze. Skoraj vse osebe (95%) so prejemale kardiovaskularna zdravila (zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce ACE, antagoniste angiotenzina II, zaviralce kalcijevih kanalčkov, nitrata, diuretike, acetilsalicilno kislino, statine, fibrate).

Čeprav študija ni dosegla svojega prvotnega cilja, ki je bil sestavljen iz umrljivosti iz vseh vzrokov, neusodnih miokardnih infarktov, kapi, akutnih koronarnih sindromov, težjih amputacij nog, koronarnih revaskularizacij in revaskularizacij nog, rezultati kažejo, da ni dolgoročnih kardiovaskularnih skrbi glede uporabe pioglitazona. Vendar je bila povečana incidenca edemov, pridobivanja telesne mase in srčnih odpovedi. Dviga smrtnosti zaradi srčnega popuščanja niso opazili.

Glimepirid

Glimepirid deluje predvsem s spodbujanjem izločanja insulina iz celic beta v pankreasu. Tako kot pri drugih sulfonilsečninah ta učinek temelji na izboljšani odzivnosti pankreatičnih celic beta na fiziološki glukozni stimulus. Poleg tega kaže, da ima glimepirid izrazite ekstrapankreatične učinke, ki jih imajo domnevno tudi druge sulfonilsečnine.

Izločanje insulina

Sulfonilsečnine uravnavajo izločanje insulina z zaprtjem za ATP odvisnih kalcijevih kanalčkov v membrani celic beta. Zaprtje kalcijevih kanalčkov povzroči depolarizacijo celic beta in z odprtjem kalcijevih kanalčkov poveča dotok kalcija v celice. To povzroči sprostitvev insulina z eksocitozo. Glimepirid se z veliko hitrostjo izmenjave veže na membransko beljakovino celic beta, povezano s kalcijevimi kanalčki, občutljivimi za ATP, vendar se mesto njegove vezave razlikuje od običajnega mesta vezave sulfonilsečnin.

Ekstrapankreatično delovanje

Med ekstrapankreatičnimi učinki so, na primer, izboljšanje občutljivosti za insulin v perifernih tkivih in zmanjšanje jetrnega privzema insulina.

Prenos glukoze iz krvi v periferna mišična in maščobna tkiva poteka preko posebnih transportnih proteinov, ki se nahajajo v membrani celic. Transport glukoze v ta tkiva je stopnja, ki omejuje hitrost uporabe glukoze. Glimepirid zelo hitro poveča število molekul za aktivni transport glukoze v plazemskih membranah mišičnih in maščobnih celic; posledica je stimuliran privzem glukoze. Glimepirid poveča aktivnost za glikozil-fosfatidilinozitol specifične fosfolipaze C, kar je morda povezano z indukcijo lipogeneze in glikogeneze, ki jo zdravilo povzroči v izoliranih maščobnih in mišičnih celicah. Glimepirid poveča znotrajcelično koncentracijo fruktoza-2,6-bisfosfata, kar zavira glukoneogenezo in zato s tem zavira glukoneogenezo.

Splošno

Pri zdravih osebah je najmanjši učinkoviti peroralni odmerek približno 0,6 mg. Učinek glimepirida je odvisen od odmerka in je ponovljiv. Zmanjšanje izločanja insulina, ki je fiziološki odziv na akutno telesno obremenitev, se med zdravljenjem z glimepiridom ohrani.

Učinek zdravila se ni pomembno razlikoval, če je bilo uporabljeno 30 minut pred obrokom ali tik pred njim. Pri diabetikih je mogoče dobro 24-urno presnovno urejenost doseči z enim samim odmerkom na dan.

Čeprav je hidroksi-presnovek glimepirida povzročil majhno, a pomembno znižanje glukoze v serumu zdravih ljudi, to predstavlja le manjši del celotnega učinka zdravila.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Tandemact za vse podskupine pediatrične populacije s sladkorno boleznijo tipa 2 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo Tandemact

Raziskave pri zdravih prostovoljcih so pokazale, da je zdravilo Tandemact bioekvivalentno sočasnemu jemanju pioglitazona in glimepirida kot dveh posameznih tablet.

Naslednje ugotovitve odražajo farmakokinetične lastnosti individualnih učinkovin v zdravilu Tandemact.

Pioglitazon

Absorpcija

Po peroralnem dajanju se pioglitazon hitro absorbira, maksimalne plazemske koncentracije nespremenjenega pioglitazona so običajno dosežene 2 uri po dajanju. Za odmerke od 2 do 60 mg so opazili sorazmerna povišanja plazemskih koncentracij. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo po 4-7 dnevih odmerjanja. Večkratno odmerjanje ne povzroči kopičenja učinkovine ali presnovkov. Vnos hrane ne vpliva na absorpcijo. Absolutna biološka uporabnost je večja od 80%.

Porazdelitev

Ocenjeni volumen porazdelitve pri človeku je 0,25 l/kg.

Pioglitazon in vsi aktivni presnovki se v veliki meri vežejo na plazemske beljakovine (> 99%).

Biotransformacija

Pioglitazon je potrjen obsežni jetrni presnovi s hidroksilacijo alifatskih metilenskih skupin. Ta poteka predvsem prek citokromov P450 2C8, v manjši meri pa so lahko vpletene tudi druge izooblike. Trije od šestih znanih presnovkov so aktivni (M-II, M-III in M-IV). Če upoštevamo aktivnost, koncentracije in vezavo na beljakovine, je delež učinkovitosti pioglitazona in presnovka M-III enak. Na tej podlagi je delež učinkovitosti M-IV enak približno trikratniku deleža pioglitazona, medtem ko je relativna učinkovitost M-II minimalna.

Študije *in vitro* niso dale dokazov, da pioglitazon inhibira kateri koli podtip citokroma P450. Indukcije poglavitnih inducibilnih P450 izoencimov 1A, 2C8/9 in 3A4 pri človeku ni.

Študije medsebojnih delovanj so pokazale, da pioglitazon nima pomembnega učinka na farmakokinetiko ali farmakodinamiko digoksina, varfarina, fenpropionona in metformina. Poročali so, da sočasno dajanje pioglitazona z gemfibrozilom (zaviralcem citokroma P450 2C8) ali z rifampicinom (induktorjem citokroma P450 2C8) poviša oziroma zniža plazemsko koncentracijo pioglitazona (glejte poglavje 4.5).

Izločanje

Po peroralnem dajanju radioaktivno označenega pioglitazona človeku so označevalci zaznali predvsem v blatu (55%) in manjšo količino v urinu (45%). Pri živalih se lahko zazna samo majhna količina nespremenjenega pioglitazona v urinu ali blatu. Povprečni razpolovni čas plazemskega izločanja nespremenjenega pioglitazona pri človeku je 5 do 6 ur in za njegove skupne aktivne presnovke 16 do 23 ur.

Linearnost/nelinearnost

Študije z enkratnimi odmerki kažejo linearnost farmakokinetike v terapevtskem razponu odmerkov.

Starejši

Farmakokinetiki stanja dinamičnega ravnovesja sta pri bolnikih, starih 65 let in več, ter mladih osebah podobni.

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic so plazemske koncentracije pioglitazona in njegovih presnovkov nižje kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic, vendar je peroralni očistek izvorne učinkovine podoben. Torej je koncentracija prostega (nevezanega) pioglitazona nespremenjena.

Bolniki z okvaro jeter

Celotna plazemska koncentracija pioglitazona ni spremenjena, povečan pa je volumen porazdelitve. Intrinzični očistek je tako znižan, skupaj z večjim deležem nevezanega pioglitazona.

Glimepirid

Absorpcija

Biološka uporabnost glimepirida je po peroralnem dajanju popolna. Vnos hrane nima pomembnega vpliva na absorpcijo, deloma se zniža hitrost absorpcije. Maksimalne koncentracije v serumu (C_{max}) so dosežene približno 2,5 uri po peroralnem jemanju (v povprečju 0,3 µg/ml med večkratnim odmerjanjem po 4 mg dnevno).

Porazdelitev

Glimepirid ima zelo nizek volumen porazdelitve (približno 8,8 litrov), kar je približno enako površini porazdelitve albumina, visoko vezavo na beljakovine (99%) in nizek očistek (približno 48 ml/min).

Pri živalih se glimepirid izloča v mleku. Glimepirid prehaja skozi placento. Prehajanje preko krvno-možganske pregrade je počasno.

Biotransformacija in izločanje

Povprečni razpolovni čas dominantnega seruma je približno 5 do 8 ur, kar je pomembno za serumske koncentracije pod pogoji večkratnega odmerjanja. Po višjih odmerkih so bili opaženi malce daljši razpolovni časi.

Po enkratnem odmerku radioaktivno označenega glimepirida, se je 58% radiaktivnosti izločilo v urinu in 35% v blatu. V urinu se nespremenjena učinkovina ni pojavila. Dva metabolita – verjetno zaradi jetrne presnove (glavni encim je CYP2C9) – sta bila najdena tako v urinu kot tudi v blatu: hidroksi-derivat in karboksi-derivat. Po peroralni uporabi glimepirida je bil razpolovni čas teh presnovkov od 3 do 6 ur in od 5 do 6 ur.

Primerjava med jemanjem odmerkov enkrat in večkrat na dan ni pokazala nobenih pomembnih razlik v farmakokinetiki, intraindividualna variabilnost pa je bila zelo nizka. Ni bilo nobenega pomembnega kopičenja.

Farmakokinetike so bile podobne pri moških in ženskah ter pri mlajših in starejših (nad 65 let) bolnikih. Pri bolnikih z nizkim očistkom keratina, je bila tendenca, da se očistek glimepirida poveča in povprečne serumske koncentracije zmanjšajo, kar verjetno izhaja iz hitrejšega izločanja zaradi manjše vezave na beljakovine. Poslabšalo se je ledvično izločanje dveh presnovkov. Na splošno pri takih bolnikih ni treba predvideti dodatnega tveganja akumulacije.

Farmakokinetika pri petih nediabetičnih bolnikih po operaciji žolčevoda je bila podobna tisti pri zdravih ljudeh.

Linearnost/nelinearnost

Med odmerkom ter C_{max} in AUC obstaja linearna povezanost (površina pod krivuljo koncentracije zdravila in časa).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Raziskave s kombinacijo učinkovin v zdravilu Tandemact na živalih niso bile narejene. Naslednji podatki so bili ugotovljeni pri posamičnih raziskavah pioglitazona ali glimepirida.

Pioglitazon

V študijah toksičnosti so se po večkratnem odmerjanju mišim, podganam, psom in opicam stalno pojavljali povečanje volumna plazme s hemodilucijo, anemija in reverzibilna ekscentrična hipertrofija srca. Poleg tega so opažali povečano odlaganje in infiltracijo maščob. Te ugotovitve so potrdila opažanja pri vseh vrstah pri plazemskih koncentracijah ≤ 4 -kratne plazemske koncentracije pri klinični izpostavitvi. Pri študijah pioglitazona na živalih so opažali zastoj rasti plodu. To so pripisovali delovanju pioglitazona pri zniževanju materine hiperinsulinemije in povečani rezistenci na insulin, ki se pojavi v nosečnosti, in posledičnemu zmanjšanju razpoložljivosti presnovnih substratov za rast plodu.

V obsežnem naboru genotoksičnih raziskav *in vivo* ter *in vitro* pioglitazon ni imel genotoksičnega potenciala. Pri podganah, ki so prejemale pioglitazon do 2 leti, so opažali povišano incidenco hiperplazije (samci in samice) ter tumorjev (samci) povrhnjice sečnega mehurja.

Domnevali so, da je nastajanje in prisotnost kamnov v sečilih s poznejšim draženjem in hiperplazijo predstavljalo mehansko osnovo opaženega tumorogenega odgovora pri samcih podgan. 24 mesecev trajajoča mehanska raziskava na samcih podgan je pokazala, da je dajanje pioglitazona povzročilo povečano incidenco hiperplastičnih sprememb v mehurju. Hrana, ki povzroča zakisanje je signifikantno zmanjšala, vendar ni odpravila incidence tumorjev. Prisotnost mikrokristalov je poslabšala hiperplastični odgovor, vendar se ne šteje za glavni vzrok nastalih hiperplastičnih sprememb. Pomena za ljudi glede tumorogenih ugotovitev pri samcih podgan ni mogoče izključiti.

Pri miših obeh spolov ni bilo tumorogenega odziva. Hiperplazije sečnega mehurja pri psih ali opicah, ki so prejeli pioglitazon do 12 mesecev, niso opazili.

Pri živalskem modelu familiarne adenomatozne polipoze (FAP) je zdravljenje z dvema drugima tiazolidindionoma povečalo število tumorjev v kolonu. Pomen te ugotovitve ni znan.

Glimepirid

Predklinično so učinke glimepirida opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo, ali jih je povzročil njegov farmakodinamični učinek (hipoglikemija). To je bilo ugotovljeno na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, rakotvornosti in reproduktivne toksičnosti. Pri slednjem (ki zajema embriotoksičnost, teratogenost in razvojno toksičnost) so bili opaženi neželeni učinki sekundarni hipoglikemičnim učinkom, ki jih je sestavina povzročila pri samicah in potomcih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza
premrežen natrijev karmelozat
hidroksipropilceluloza
laktoza monohidrat
magnezijev stearat
polisorbat 80

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminij/aluminij pretisni omoti, pakiranja po 28 tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/06/366/006

EU/1/06/366/018

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 08. januar 2007

Datum zadnjega podaljšanja: 09. september 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

08/2023

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serije

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
County Wicklow
Irska

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A.OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Tandemact 30 mg/2 mg tablete

pioglitazon/glimepirid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 30 mg pioglitazona (v obliki pioglitazonijevega klorida) in 2 mg glimepirida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat. Za nadaljnje informacije glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/06/366/018 28 tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Tandemact 30 mg/2 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Tandemact 30 mg/4 mg tablete

pioglitazon/glimepirid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 30 mg pioglitazona (v obliki pioglitazonijevega klorida) in 4 mg glimepirida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat. Za nadaljnje informacije glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/06/366/006 28 tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Tandemact 30 mg/4 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU
ALI DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Tandemact 30 mg/2 mg tablete

pioglitazon/glimepirid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

ZA KOLEDARSKA PAKIRANJA:

Pon
Tor
Sre
Čet
Pet
Sob
Ned

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU
ALI DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Tandemact 30 mg/4 mg tablete

pioglitazon/glimepirid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

ZA KOLEDARSKA PAKIRANJA:

Pon
Tor
Sre
Čet
Pet
Sob
Ned

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Tandemact 30 mg/2 mg tablete Tandemact 30 mg/4 mg tablete pioglitazon/glimepirid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke.

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujete se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Tandemact in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Tandemact
3. Kako jemati zdravilo Tandemact
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Tandemact
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Tandemact in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Tandemact vsebuje pioglitazon in glimepirid, ki sta zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni in se uporabljata za nadzor ravni sladkorja v krvi.

Je zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 (od insulina neodvisne sladkorne bolezni) pri odraslih, ko metformin ni primeren. Sladkorna bolezen tipa 2 se običajno razvije v odrasli dobi, ko telo ali ne proizvaja dovolj insulina (hormon, ki nadzira raven sladkorja v krvi) ali pa ne more učinkovito uporabiti proizvedenega insulina.

Zdravilo Tandemact pomaga nadzorovati raven sladkorja v krvi, če imate sladkorno bolezen tipa 2, in sicer tako, da povečuje količino insulina, ki je na voljo in telesu pomaga bolje izkoristiti insulin. Zdravnik bo preveril ali zdravilo Tandemact deluje, 3 do 6 mesecev po tem, ko začnete jemati zdravilo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Tandemact

Ne jemljite zdravila Tandemact

- če ste alergični na pioglitazon, glimepirid, druge sulfonilsečnine ali sulfonamide ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
- če imate srčno popuščanje ali ste imeli srčno popuščanje v preteklosti
- če imate obolenje jeter
- če imate diabetično ketoacidozo (zaplet sladkorne bolezni z naglo izgubo telesne mase, siljenjem na bruhanje ali bruhanjem)
- če imate resne težave z ledvicami
- če imate ali ste kdaj imeli rak sečnega mehurja
- če imate kri v urinu, ki ga zdravnik ni preiskal
- če imate od insulina odvisno sladkorno bolezen (tip 1)
- če ste v diabetični komi
- če ste noseči

- če dojite

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Tandemact se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom (glejte tudi poglavje 4):

- če imate težave s srcem. Nekateri bolniki z dalj časa trajajočo sladkorno boleznijo tipa 2 in boleznijo srca ali prebolelo možgansko kapjo, ki so bili zdravljeni z pioglitazonom in insulinom skupaj, so izkusili razvoj srčnega popuščanja. Obvestite svojega zdravnika kakor hitro je mogoče, če imate znake srčnega popuščanja, kot so nenavadno težko dihanje ali hitro povečanje telesne mase ali lokalizirano oteklino (edem).
- če zadržujete vodo (zastajanje tekočine) ali imate težave s srčnim popuščanjem, zlasti če ste starejši od 75 let. Če jemljete protivnetna zdravila, ki tudi lahko povzročijo zastajanje tekočine v telesu in otekanje, morate o tem prav tako obvestiti svojega zdravnika.
- če imate posebno obliko diabetične očesne bolezni imenovano makularni edem (otekanje zadnjega dela očesa), če opazite kakršnokoli spremembo vida, se posvetujte z zdravnikom.
- če imate težave z jetri. Pred začetkom jemanja zdravila Tandemact vam bodo odvzeli vzorec krvi za pregled delovanja jeter. Ta pregled je treba ponavljati v rednih časovnih presledkih. Obvestite svojega zdravnika kakor hitro je mogoče, če se pojavijo simptomi, ki kažejo na težave z jetri (npr. nepojasnjeno siljenje na bruhanje, bruhanje, bolečine v trebuhu, utrujenost, izguba apetita in/ali temen urin), ker je treba preveriti delovanje jeter.
- če imate ciste na jajčnikih (sindrom policističnih jajčnikov). Obstaja lahko povečana možnost zanositve, saj lahko pride do ponovne ovulacije, ko vzamete zdravilo Tandemact. Če to velja za vas, uporabljajte ustrezno kontracepcijo, da preprečite možnost nenačrtovane nosečnosti.
- če že jemljete druga zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni.
- če imate težave z encimom, imenovanim glukoza-6-fosfodehidrogenaza, ker lahko le-ta zmanjša število rdečih krvnih teles.

Lahko se pojavi tudi slabokrvnost (anemija). Zdravnik se lahko odloči za krvne preiskave, da preveri raven krvnih celic in delovanje jeter.

Hipoglikemija

Ko boste vzeli zdravilo Tandemact, lahko krvni sladkor pade pod normalno raven (hipoglikemija). Če izkusite simptome hipoglikemije, kot so hladno znojenje, utrujenost, glavobol, hitro bitje srca, občutek lakote, razdražljivost, živčnost ali siljenje na bruhanje, zaužijte nekaj sladkorja, da znova povečate raven krvnega sladkorja. Vprašajte svojega zdravnika ali farmacevta za dodatne informacije, če niste prepričani, kako prepoznati to stanje. Priporočljivo je, da imate pri sebi nekaj kock sladkorja, bonbone, piškote ali sladek sadni sok.

Zlomi kosti

Pri bolnikih, ki so se zdravili s pioglitazonom, še posebej ženskah, so poročali o večjem številu zlomov kosti. Zdravnik bo to upošteval pri zdravljenju vaše sladkorne bolezni.

Otroci in mladostniki

Uporabe pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let ne priporočamo.

Druga zdravila in zdravilo Tandemact

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali, ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Nekatera zdravila lahko zmanjšajo ali povečajo učinek zdravila Tandemact na raven sladkorja v krvi.

Naslednja zdravila lahko povečajo učinek zdravila Tandemact na zniževanje ravni sladkorja v krvi. To lahko povzroči tveganje za hipoglikemijo (nizka raven sladkorja v krvi):

- gemfibrozil in fibrati (za zniževanje visoke ravni holesterola)
- insulin, metformin ali druga zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni
- fenilbutazon, azopropazon, oksifenbutazon, zdravila podobna Aspirinu (za zdravljenje bolečine in vnetja)

- dolgo delujoči sulfonamidi, tetraciklini, kloramfenikol, flukonazol, mikonazol, kinoloni, klaritromicin (za zdravljenje bakterijskih ali glivičnih okužb)
- anabolični steroidi (podpirajo izgradnjo mišic) ali nadomestna terapija z moškimi spolnimi hormoni
- fluoksetin, zaviralci MAO (za zdravljenje depresije)
- zaviralci angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE), simpatolitiki, dizopiramid, pentoksifilin, derivati kumarina, kot je varfarin (za zdravljenje bolezni srca ali krvi)
- alopurinol, probenecid, sulfinpirazon (za zdravljenje protina)
- ciklofosfamid, ifosfamid, trofosfamid (za zdravljenje raka)
- fenfluramin (za zmanjšanje telesne mase)
- tritokvalin (za zdravljenje alergij)

Naslednja zdravila lahko zmanjšajo učinek zdravila Tandemact na zniževanje ravni sladkorja v krvi. To lahko povzroči tveganje za hiperglikemijo (visoka raven sladkorja v krvi):

- estrogeni, progestogeni (ženski spolni hormoni)
- tiazidni diuretiki in saluretiki imenovani tudi zdravila za odvajanje vode (za zdravljenje visokega krvnega tlaka)
- levotiroksin (za spodbujanje ščitnice)
- glukokortikoidi (za zdravljenje alergij in vnetja)
- klorpromazin in drugi fenotiazinski derivati (za zdravljenje hudih duševnih motenj)
- adrenalin in simpatikomimetiki (za zvišanje srčnega utripa, za zdravljenje astme ali zamašenega nosu, kašlja in prehlada ali se uporabljajo v življenje-ogrožujočih nujnih primerih)
- nikotinska kislina (za zdravljenje zvišane ravni holesterola)
- dolgotrajna uporaba odvajal (za zdravljenje zaprtja)
- fenitoin (za zdravljenje krčev)
- barbiturati (za zdravljenje živčnost in težav s spanjem)
- acetazolamid (za zdravljenje povišanega tlaka v očesu, ki se imenuje tudi glavkom)
- diazoksid (za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali nizke ravni sladkorja v krvi)
- rifampicin (za zdravljenje okužb, tuberkuloze)
- glukagon (za zdravljenje zelo nizkih ravni sladkorja v krvi)

Naslednja zdravila lahko povečajo ali zmanjšajo učinek zdravila Tandemact na zniževanje ravni sladkorja v krvi:

- H₂ antagonisti (za zdravljenje želodčnih razjed)
- beta blokatorji, klonidin, gvanetidin in rezerpin (za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali srčnega popuščanja). Ta zdravila lahko tudi prikrijejo znake hipoglikemije, zato je potrebna posebna pozornost pri jemanju teh zdravil.

Zdravilo Tandemact lahko bodisi poveča ali zmanjša učinek naslednjih zdravil:

- derivati kumarina, kot je varfarin (za upočasnitev ali ustavitev strjevanja krvi)

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katero od teh zdravil. Zdravnik bo preveril raven krvnega sladkorja. Odmerek zdravila Tandemact bo morda treba spremeniti.

Zdravilo Tandemact skupaj z alkoholom

Izogibajte se alkoholu, ko jemljete zdravilo Tandemact, ker lahko alkohol poveča ali zmanjša učinek zdravila Tandemact na zniževanje ravni sladkorja v krvi na nepredvidljiv način.

Nosečnost in dojenje

Ne jemljite zdravila Tandemact, če ste noseči. Svojemu zdravniku povejte, če menite, da ste noseči ali načrtujete zanositev. Zdravnik vam bo svetoval, da zdravila Tandemact ne jemljete.

Ne jemljite zdravila Tandemact če dojite ali nameravate dojiti (glejte poglavje "Ne jemljite zdravila Tandemact").

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Na začetku ali pri spremembi zdravljenja ali ob nerednem jemanju zdravila Tandemact se lahko poslabša budnost in odzivni čas zaradi nizke ali visoke ravni sladkorja v krvi, ki jo povzroča

glimepirid. To lahko vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev. Bodite pozorni če imate motnje vida.

Zdravilo Tandemact vsebuje laktozo monohidrat

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo zdravila Tandemact posvetujte s svojim zdravnikom.

Tandemact vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Tandemact

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Priporočeni odmerek je ena tableta dnevno neposredno pred ali s prvim glavnim obrokom. Zdravnik vam bo povedal kakšen odmerek vzemite ali, če je potrebno, da odmerek spremenite. Tablete pogoltnite s kozarcem vode.

Če menite, da je učinek zdravila Tandemact prešibak, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste na posebni dieti za sladkorno bolezen, z dieto med jemanjem zdravila Tandemact nadaljujte.

Telesno maso morate preverjati v rednih časovnih presledkih. Če se telesna masa poveča, o tem obvestite svojega zdravnika.

Zdravnik vam bo v času zdravljenja z zdravilom Tandemact naročil, da opravljate redne krvne preglede.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Tandemact, kot bi smeli

Če po nesreči zaužijete preveč tablet ali če kdo drug ali otrok zaužije vašo zdravila, o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika ali farmacevta. Krvni sladkor lahko pade pod normalno raven. Simptomi so lahko hladno znojenje, utrujenost, glavobol, hitro bitje srca, občutek lakote, razdražljivost, živčnost, siljenje na bruhanje, koma ali krči. Raven sladkorja v krvi se lahko poveča tako, da vzamete sladkor. Priporočljivo je, da imate pri sebi nekaj kock sladkorja, bonbone, piškote ali sladek sadni sok.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Tandemact

Jemljite zdravilo Tandemact vsak dan, kakor vam je predpisano. Če pa pozabite vzeti odmerek, preskočite pozabljeni odmerek in nadaljujte z naslednjim odmerkom kot sicer. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Tandemact

Zdravilo Tandemact je treba jemati vsak dan, da bi delovalo pravilno. Če ste prenehali jemati zdravilo Tandemact, se lahko raven sladkorja v krvi dvigne. Posvetujte se s svojim zdravnikom, preden prekinete to zdravljenje.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

V glavnem so se pri bolnikih pojavili naslednji resni neželeni učinki:

Rak sečnega mehurja se lahko pojavi občasno (pri največ 1 od 100 bolnikov) pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Tandemact. Znaki in simptomi vključujejo kri v urinu, bolečine med uriniranjem ali nenadno potrebo po uriniranju. Če opazite kar koli od naštetega, se čim prej posvetujte s svojim zdravnikom.

O hipoglikemiji (nizka raven sladkorja v krvi) so poročali občasno (pri največ 1 od 100 bolnikov) pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Tandemact. Simptomi lahko vključujejo hladno znojenje, utrujenost, glavobol, hitro bitje srca, občutek lakote, razdražljivost, živčnost ali siljenje na bruhanje. Pomembno je vedeti, katere simptome lahko pričakujete, ko se pojavi hipoglikemija (nizka raven sladkorja v krvi). Vprašajte svojega zdravnika ali farmacevta za dodatne informacije, če niste prepričani, kako prepoznati to stanje in kaj morate storiti, če se pojavijo simptomi.

O zmanjšanju števila trombocitov (kar poveča tveganje za krvavitve ali modrice), rdečih krvnih teles (zaradi česar je koža bleda in pojavi se šibkost ali zasoplost) in belih krvnih teles (zaradi česar se poveča verjetnost okužb), so poročali redko (pri največ 1 od 1.000 bolnikov) pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Tandemact. Če izkusite ta neželeni učinek, se čim prej posvetujte s svojim zdravnikom. Te težave se običajno izboljšajo, ko prenehate jemati zdravilo Tandemact.

Bolniki ki jemljejo zdravilo Tandemact skupaj z insulinom so pogosto (pri največ 1 od 10 bolnikov) izkusili lokalizirano oteklino (edem). Če izkusite ta neželeni učinek, se čim prej posvetujte s svojim zdravnikom.

Pri bolnicah, ki so jemale zdravilo Tandemact, so pogosto (pri največ 1 od 10 bolnikov) poročali o zlomih kosti. O zlomih so poročali tudi pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Tandemact (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Če opazite ta neželeni učinek, se čim prej posvetujte s svojim zdravnikom.

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Tandemact so poročali tudi o zamegljenem vidu zaradi otekline (ali tekočine) v zadnjem delu očesa (makularni edem) (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). Če izkusite ta simptom prvič, se čim prej posvetujte s svojim zdravnikom. Tudi če imate zamegljen vid in se ta simptom poslabša, se čim prej posvetujte s svojim zdravnikom.

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Tandemact, so poročali o alergijskih reakcijah z neznano pogostnostjo (iz razpoložljivih podatkov je ni mogoče oceniti). Če imate resno alergijsko reakcijo, ki vključuje koprivnico in otekanje obraza, ustnic, jezika ali grla, ki lahko povzroča težave z dihanjem ali požiranjem, takoj prenehajte z jemanjem tega zdravila in se nemudoma pogovorite s svojim zdravnikom.

Nekateri bolniki med jemanjem pioglitazona in sulfonilsečnin, vključno z glimepiridom, izkusijo naslednje neželene učinke:

Pogosti (pri največ 1 od 10 bolnikov)

- povečanje telesne mase
- omotica
- vetrovi
- okužba dihal
- odrevenelost

Občasni (pri največ 1 od 100 bolnikov)

- glavobol
- vnetje sinusov (sinuzitis)
- vrtoglavica
- motnje vida
- znojenje
- utrujenost
- težave s spanjem (nespečnost)

- znižan krvni sladkor
- sladkor v urinu
- beljakovine v urinu
- povečan apetit
- povišanje encima, ki se imenuje laktatna dehidrogenaza (LDH)

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- opazne spremembe v krvi

Zelo redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)

- bolezen jeter
- alergijske reakcije, vključno z alergijskim šokom
- siljenje na bruhanje (navzea), bruhanje in driska
- bolečine v trebuhu
- tiščanje v trebuhu
- občutek polnosti v želodcu
- občutljivost na svetlobo
- zmanjšanje koncentracije soli (natrija) v krvi

Neznani (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- povišanje jetrnih encimov
- srbečica kože
- izbočen in srbeč izpuščaj (koprivnica)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Tandemact

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Tandemact

- Učinkovini sta pioglitazon in glimepirid.
Ena Tandemact 30 mg/2 mg tableta vsebuje 30 mg pioglitazona (v obliki pioglitazonijevega klorida) in 2 mg glimepirida.
Ena Tandemact 30 mg/4 mg tableta vsebuje 30 mg pioglitazona (v obliki pioglitazonijevega klorida) in 4 mg glimepirida.
- Druge sestavine zdravila so mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, hidroksipropilceluloza, laktoza monohidrat (glejte poglavje 2 "Zdravilo Tandemact vsebuje laktozo monohidrat"), magnezijev stearat in polisorbit 80.

Izgled zdravila Tandemact in vsebina pakiranja

- Tablete Tandemact 30 mg/2 mg so bele do sivobebe barve, okrogle, izbočene, z oznako '4833 G' na eni in '30/2' na drugi strani.
- Tablete Tandemact 30 mg/4 mg so bele do sivobebe barve, okrogle, izbočene, z oznako '4833 G' na eni in '30/4' na drugi strani.

Tablete so na voljo v aluminij/aluminij pretisnih omotih, ki vsebujejo bodisi 28 tablet.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Nemčija

Proizvajalec

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano 08/2023.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.