

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tandemact 30 mg/2 mg compresse  
Tandemact 30 mg/4 mg compresse  
Tandemact 45 mg/4 mg compresse

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Tandemact 30 mg/2 mg compresse

Ogni compressa contiene 30 mg di pioglitazone (come cloridrato) e 2 mg di glimepiride.

### *Eccipiente con effetti noti*

Ogni compressa contiene approssimativamente 125 mg di lattosio monoidrato (vedere paragrafo 4.4).

### Tandemact 30 mg/4 mg compresse

Ogni compressa contiene 30 mg di pioglitazone (come cloridrato) e 4 mg di glimepiride.

### *Eccipiente con effetti noti*

Ciascuna compressa contiene 177 mg di lattosio monoidrato (vedere paragrafo 4.4).

### Tandemact 45 mg/4 mg compresse

Ogni compressa contiene 45 mg di pioglitazone (come cloridrato) e 4 mg di glimepiride.

### *Eccipiente con effetti noti*

Ciascuna compressa contiene 214 mg di lattosio monoidrato (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

### Tandemact 30 mg/2 mg compresse

Le compresse sono di colore da bianco a biancastro, tonde, convesse e con impresso '4833 G' su un lato e "30/2" sull'altro.

### Tandemact 30 mg/4 mg compresse

Le compresse sono di colore da bianco a biancastro, tonde, convesse e con impresso '4833 G' su un lato e "30/4" sull'altro.

### Tandemact 45 mg/4 mg compresse

Le compresse sono di colore da bianco a biancastro, tonde, piatte con impresso '4833 G' su un lato e "45/4" sull'altro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Tandemact è indicato nel trattamento di seconda linea di pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2, che mostrano intolleranza a metformina o per i quali metformina è controindicata e che sono già trattati con una combinazione di pioglitazone e glimepiride.

Dopo l'inizio della terapia con pioglitazone, i pazienti devono essere rivalutati dopo 3-6 mesi per verificare l'adeguatezza della risposta al trattamento (ad esempio, la riduzione dell'emoglobina glicata

HbA<sub>1c</sub>). Nei pazienti che non rispondono adeguatamente, il trattamento con pioglitazone deve essere interrotto. Alla luce dei potenziali rischi di una terapia prolungata, i prescrittori devono confermare, in occasione delle visite successive, che i benefici del trattamento con pioglitazone siano mantenuti (vedere paragrafo 4.4).

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

La dose consigliata di Tandemact è di una compressa da assumere una volta al giorno.

Se i pazienti manifestano ipoglicemia, si deve ridurre la dose di Tandemact o considerare la terapia di combinazione libera.

Se i pazienti stanno assumendo pioglitazone in associazione con una sulfonilurea diversa da glimeperide, i pazienti devono essere stabilizzati con pioglitazone e glimeperide in combinazione libera prima di passare a Tandemact.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

I medici devono iniziare il trattamento con la dose più bassa disponibile ed aumentarla gradualmente, in particolare quando pioglitazone viene utilizzato in associazione con insulina (vedere paragrafo 4.4 Ritenzione idrica e insufficienza cardiaca).

#### *Insufficienza renale*

Tandemact non deve essere usato in pazienti con gravi alterazioni della funzione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3).

#### *Insufficienza epatica*

Tandemact non deve essere usato in pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Tandemact nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

Le compresse sono assunte oralmente poco prima o durante il pasto principale. Le compresse devono essere ingerite con un bicchiere d'acqua.

## 4.3 Controindicazioni

Tandemact è controindicato in pazienti con:

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad altre sulfoniluree o sulfonamidi
- Insufficienza cardiaca o storia di insufficienza cardiaca (classi NYHA da I a IV)
- Carcinoma della vescica in fase attiva o anamnesi positiva per carcinoma della vescica
- Ematuria macroscopica di natura non accertata
- Insufficienza epatica
- Diabete mellito di tipo 1
- Coma diabetico
- Chetoacidosi diabetica
- Gravi alterazioni della funzione renale (clearance della creatinina < 30 mL/min)
- Gravidanza
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6)

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Non esiste esperienza clinica di altri prodotti medicinali ipoglicemizzanti orali aggiunti al trattamento con Tandemact o somministrati contemporaneamente a glimepiride e pioglitazone.

##### Ipoglicemia

Quando i pasti sono assunti ad orari irregolari o completamente saltati, il trattamento con Tandemact può causare ipoglicemia a causa della sulfonilurea. I sintomi possono essere quasi sempre controllati con l'assunzione immediata di carboidrati (zucchero). I dolcificanti artificiali non hanno effetto.

È noto dall'uso di altre sulfoniluree che, nonostante il successo iniziale delle contromisure adottate, l'ipoglicemia può manifestarsi nuovamente. L'ipoglicemia grave o prolungata, controllata temporaneamente dalle normali quantità di zucchero, richiede un trattamento medico immediato e occasionalmente ospedalizzazione.

Il trattamento con Tandemact richiede il monitoraggio regolare del controllo glicemico.

##### Ritenzione idrica e insufficienza cardiaca

Pioglitazone può causare ritenzione idrica che può esacerbare o precipitare una insufficienza cardiaca. Quando vengono trattati pazienti che presentano almeno un fattore di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca congestizia (es. precedente infarto del miocardio, malattia coronarica sintomatica o anziani), i medici devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile e aumentare la dose gradualmente. I pazienti devono essere osservati relativamente a segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso o edema; particolarmente quelli con una ridotta riserva cardiaca.

Durante la commercializzazione sono stati riportati dopo la commercializzazione casi di insufficienza cardiaca quando pioglitazone è stato usato in associazione con insulina o in pazienti con storia di insufficienza cardiaca. Poiché sia insulina che pioglitazone causano ritenzione idrica, la somministrazione concomitante può aumentare il rischio di edema. Durante la commercializzazione sono stati riportati anche casi di edema periferico ed insufficienza cardiaca in pazienti con uso concomitante di pioglitazone e farmaci anti-infiammatori non steroidei, compresi gli inibitori selettivi della COX-2. Tandemact deve essere interrotto se si manifesta qualsiasi deterioramento dello stato cardiaco.

Uno studio di outcome cardiovascolare di pioglitazone è stato effettuato in pazienti di età inferiore a 75 anni con diabete mellito di tipo 2 e preesistente malattia macrovascolare maggiore. Pioglitazone o placebo sono stati aggiunti alla terapia antidiabetica e cardiovascolare in corso fino a 3,5 anni. Questo studio ha mostrato un aumento nelle segnalazioni di insufficienza cardiaca, tuttavia ciò non ha comportato un aumento nella mortalità in questo studio.

##### Anziani

L'uso in associazione di pioglitazone ed insulina deve essere valutato con cautela negli anziani, a causa dell'aumento del rischio di insufficienza cardiaca grave.

Alla luce dei rischi correlati all'età (in particolare carcinoma della vescica, fratture ed insufficienza cardiaca) il bilancio tra i rischi ed i benefici deve essere considerato accuratamente negli anziani sia prima che durante il trattamento con pioglitazone.

##### Carcinoma della vescica

In una metanalisi su studi clinici controllati i casi di carcinoma della vescica sono stati segnalati più frequentemente con pioglitazone (19 casi su 12.506 pazienti, 0,15%) rispetto ai gruppi di controllo (7 casi su 10.212 pazienti, 0,07%) HR=2,64 (95% CI 1,11-6,31, p=0,029). Dopo avere escluso i pazienti nei quali l'esposizione al medicinale in studio era stata inferiore ad un anno al momento della

diagnosi di carcinoma della vescica, i casi relativi a pioglitazone erano 7 (0,06%) mentre quelli relativi ai gruppi di controllo erano 2 (0,02%). Inoltre, studi epidemiologici hanno suggerito un lieve aumento del rischio di carcinoma della vescica nei pazienti diabetici trattati con pioglitazone, sebbene non tutti gli studi abbiano identificato un aumento statisticamente significativo del rischio.

I fattori di rischio per il carcinoma della vescica devono essere valutati prima di iniziare il trattamento con pioglitazone (i rischi includono l'età, il fumo, l'esposizione ad alcune sostanze usate in ambienti lavorativi o chemioterapici quali ciclofosfamide oppure precedente radioterapia con esposizione dell'area pelvica). Qualunque ematuria macroscopica deve essere indagata prima di iniziare la terapia con pioglitazone.

I pazienti devono consultare immediatamente il proprio medico se durante il trattamento dovessero insorgere sintomi quali ematuria macroscopica, disuria o urgenza della minzione.

### Funzione epatica

Durante la commercializzazione raramente sono stati riportati valori elevati degli enzimi epatici e disfunzione epatocellulare con pioglitazone e glicemipiride (vedere paragrafo 4.8). Sebbene in casi molto rari siano stati segnalati eventi fatali, non è stato stabilito un nesso causale. Si raccomanda, quindi, che i pazienti trattati con Tandemact siano sottoposti a monitoraggio periodico degli enzimi epatici. Gli enzimi epatici devono essere controllati prima di iniziare la terapia con Tandemact in tutti i pazienti. La terapia con Tandemact non deve essere iniziata in pazienti con aumentati livelli basali degli enzimi epatici (ALT > 2,5 volte il limite superiore della norma) o con qualsiasi evidenza di malattia epatica.

Dopo l'inizio della terapia con Tandemact, si raccomanda di monitorare gli enzimi epatici periodicamente secondo necessità clinica. Se i livelli di ALT sono aumentati di 3 volte il limite superiore della norma durante la terapia con Tandemact, i livelli degli enzimi epatici devono essere rivalutati appena possibile. Se i livelli ALT rimangono > 3 volte il limite superiore della norma, la terapia deve essere interrotta. Se qualche paziente manifesta sintomi che suggeriscono disfunzione epatica, che possono includere nausea inspiegabile, vomito, dolore addominale, affaticamento, anoressia e/o urine scure, devono essere controllati gli enzimi epatici. La decisione se continuare a trattare il paziente con Tandemact deve essere guidata dal giudizio clinico in attesa delle valutazioni di laboratorio. Se si manifesta ittero, il medicinale deve essere sospeso.

### Aumento di peso

Negli studi clinici con pioglitazone e sulfonilurea in monoterapia o in combinazione si è evidenziato un aumento di peso dose-correlato, che può essere dovuto ad accumulo di adipe e in qualche caso associato a ritenzione idrica. In alcuni casi l'aumento di peso può essere un sintomo di insufficienza cardiaca quindi il peso deve essere attentamente monitorato. Una parte del trattamento del diabete è il controllo della dieta. Si deve consigliare ai pazienti di attenersi strettamente ad una dieta controllata dal punto di vista calorico.

### Ematologia

Sono stati osservati rari cambiamenti nell'ematologia con il trattamento con glicemipiride (vedere paragrafo 4.8). Quindi il trattamento con Tandemact richiede un regolare monitoraggio ematologico (specialmente leucociti e piastrine).

È stata osservata una lieve riduzione dell'emoglobina media (riduzione relativa del 4%) e dell'ematocrito (riduzione relativa del 4,1%) durante la terapia con pioglitazone, consistente in emodiluzione. Modifiche simili sono state osservate in pazienti trattati con metformina (riduzione relativa dell'emoglobina 3-4% e dell'ematocrito 3,6-4,1%) e in misura minore con sulfonilurea e insulina (riduzione relativa dell'emoglobina 1-2% e dell'ematocrito 1-3%) in studi comparativi controllati con pioglitazone.

Il trattamento di pazienti con deficit da G6PD con sulfoniluree può causare anemia emolitica. Poiché la glimepiride appartiene alla classe chimica delle sulfoniluree, si deve usare cautela nei pazienti con deficit da G6PD e considerare un'alternativa alla sulfonilurea.

### Disturbi visivi

Durante la commercializzazione sono stati riportati con i tiazolidinedioni, incluso pioglitazone, casi di nuova insorgenza o peggioramento di edema maculare diabetico, con diminuzione della acuità visiva. Molti di questi pazienti hanno manifestato edema periferico concomitante. Non è chiaro se esista o meno un'associazione diretta tra pioglitazone ed edema maculare ma i medici devono fare attenzione alla possibilità di edema maculare se i pazienti riferiscono disturbi della acuità visiva; si deve considerare l'opportunità di una appropriata visita oculistica.

### Sindrome dell'ovaio policistico

Come conseguenza dell'aumentata azione dell'insulina, il trattamento con pioglitazone in pazienti con sindrome dell'ovaio policistico può causare la ripresa dell'ovulazione. Queste pazienti possono essere a rischio di gravidanza. Le pazienti devono essere consapevoli del rischio di gravidanza e se una paziente desidera intraprendere una gravidanza o se interviene una gravidanza, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.6).

### Altro

In un'analisi cumulativa delle segnalazioni di reazioni avverse relative a fratture ossee riportate da studi clinici randomizzati, controllati, in doppio cieco è stata osservata un'aumentata incidenza di fratture ossee nelle donne (vedere paragrafo 4.8).

L'incidenza calcolata delle fratture è stata pari a 1,9 fratture per 100 anni-paziente nelle donne trattate con pioglitazone e ad 1,1 fratture per 100 anni-paziente nelle donne trattate con un medicinale di confronto. Pertanto l'aumento del rischio di fratture per le donne in questo set di dati relativamente a pioglitazone risulta essere di 0,8 fratture per 100 anni-paziente.

Alcuni studi epidemiologici hanno suggerito un simile aumento del rischio di fratture sia negli uomini che nelle donne.

Il rischio di fratture deve essere preso in considerazione nella terapia a lungo termine nei pazienti trattati con pioglitazone (vedere paragrafo 4.8).

Pioglitazone deve essere usato con cautela durante la somministrazione concomitante di inibitori (es. gemfibrozil) o induttori (es. rifampicina) del citocromo P450 2C8. Il controllo glicemico deve essere monitorato attentamente. Si devono considerare l'aggiustamento della dose di pioglitazone all'interno della posologia raccomandata o modifiche nel trattamento del diabete (vedere paragrafo 4.5)

Le compresse contengono lattosio monoidrato e quindi non devono essere somministrate a pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi formali d'interazione con Tandemact, comunque nella pratica clinica l'uso concomitante dei principi attivi nei pazienti non ha comportato nessuna interazione non attesa. I dati seguenti riflettono le informazioni disponibili sui singoli principi attivi (pioglitazone e glimepiride).

## Pioglitazone

La co-somministrazione di pioglitazone con gemfibrozil (un inibitore del citocromo P450 2C8) ha comportato un aumento di 3 volte dell'AUC di pioglitazone. Può essere necessario diminuire la dose di pioglitazone quando gemfibrozil è somministrato in concomitanza. Si deve considerare un attento monitoraggio del controllo glicemico (vedere paragrafo 4.4). La co-somministrazione di pioglitazone con rifampicina (un induttore del citocromo P450 2C8) ha comportato una diminuzione del 54% dell'AUC di pioglitazone. Può essere necessario aumentare la dose di pioglitazone quando la rifampicina è somministrata in concomitanza. Si deve considerare un attento monitoraggio del controllo glicemico (vedere paragrafo 4.4).

Studi di interazione hanno evidenziato che pioglitazone non ha alcun effetto rilevante né sulla farmacocinetica né sulla farmacodinamica di digossina, warfarin, fenprocumone e metformina. La co-somministrazione di pioglitazone con sulfoniluree non sembra influenzare la farmacocinetica della sulfonilurea.

Studi condotti nell'uomo suggeriscono che non vi sia induzione del principale citocromo inducibile P450, 1A, 2C8/9 e 3A4. Studi *in vitro* non hanno evidenziato alcuna inibizione di alcun sottotipo del citocromo P450. Non sono attese interazioni con medicinali metabolizzati da tali enzimi, ad es. contraccettivi orali, ciclosporina, calcio antagonisti e inibitori della HMGCoA reduttasi.

## Glimepiride

Se glimepiride è assunta simultaneamente con certi altri prodotti medicinali, si possono verificare aumenti e decrementi indesiderati nell'azione ipoglicemica di glimepiride. Per questo motivo, altri prodotti medicinali devono essere assunti con Tandemact solo se il medico ne è a conoscenza o li ha prescritti.

Sulla base dell'esperienza con glimepiride e con altre sulfoniluree, vanno menzionate le seguenti interazioni.

Ad esempio, con l'assunzione di uno dei seguenti farmaci può verificarsi un potenziamento dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue e, pertanto, in alcuni casi si può manifestare ipoglicemia:

fenilbutazone, azapropazone, ossifenbutazone  
insulina ed antidiabetici orali  
metformina  
salicilati e acido p-aminosalicilico  
steroidi anabolizzanti ed ormoni sessuali maschili  
cloramfenicolo  
claritromicina  
anticoagulanti cumarinici  
disopiramide  
fenfluramina  
fibrati  
inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE)  
fluoxetina  
allopurinolo  
simpaticolitici  
ciclo-, tro- e ifosfamidi  
sulfinpirazone  
alcune sulfonamidi a lunga durata di azione  
tetraciline  
inibitori delle MAO  
antibiotici chinolonici  
probenecid  
miconazolo

pentossifillina (alte dosi parenterali)  
tritoqualina  
fluconazolo

Ad esempio, con l'assunzione di uno dei seguenti farmaci può verificarsi un'attenuazione dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue e, pertanto, un incremento dei livelli di glucosio nel sangue:

estrogeni e progestinici  
saluretici, diuretici tiazidici  
agenti stimolanti della tiroide, glucocorticoidi  
derivati fenotiazinici, clorpromazina  
adrenalina e simpaticomimetici  
acido nicotinico (alte dosi) e derivati dell'acido nicotinico  
lassativi (uso a lungo termine)  
fenitoina, diazossido  
glucagone, barbiturici e rifampicina  
acetazolamide

H<sub>2</sub> antagonisti, beta-bloccanti, clonidina e reserpina possono sia potenziare che attenuare l'effetto di riduzione del glucosio nel sangue.

I segni di controregolazione adrenergica fino all'ipoglicemia possono ridursi o scomparire sotto l'effetto di farmaci simpaticolitici quali beta-bloccanti, clonidina, guanetidina e reserpina. L'assunzione di alcool può potenziare o attenuare l'azione ipoglicemica di glimepiride in modo imprevedibile.

La glimepiride può sia potenziare che attenuare l'effetto dei derivati cumarinici.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Donne in età fertile / contraccezione in maschi e femmine

Tandemact non è raccomandato in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. Se una paziente desidera una gravidanza, il trattamento con Tandemact deve essere sospeso.

##### Gravidanza

###### *Rischio correlato a pioglitazone*

Non ci sono dati adeguati sull'uso di pioglitazone in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali con pioglitazone hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Non è noto il rischio potenziale per gli esseri umani.

###### *Rischio correlato a glimepiride*

Non ci sono dati adeguati sull'uso di glimepiride in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva verosimilmente correlata all'azione farmacologica (ipoglicemia) della glimepiride.

Tandemact è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Se si verifica una gravidanza, il trattamento con Tandemact deve essere sospeso.

##### Allattamento

I derivati della sulfonilurea, come glimepiride, passano nel latte materno. È stato dimostrato che pioglitazone passa nel latte dei ratti in allattamento. Non è noto se pioglitazone sia secreto nel latte materno.



Tandemact è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

## Fertilità

Negli studi sulla fertilità nell'animale con pioglitazone, non sono stati osservati effetti sulla copulazione, sulla fecondazione o sull'indice di fertilità.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Tandemact altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. La capacità del paziente di concentrarsi e reagire può essere diminuita a causa di ipoglicemia o iperglicemia da glimepiride o, per es, a causa di indebolimento della vista. Questo può costituire un rischio nelle situazioni dove queste capacità sono di speciale importanza (per es. guidare una macchina o usare macchinari).

Si devono avvisare i pazienti di prendere precauzioni per evitare ipoglicemia durante la guida. Questo è particolarmente importante in coloro che hanno una consapevolezza ridotta o assente dei segnali dell'ipoglicemia o hanno episodi frequenti di ipoglicemia. Si deve considerare se è consigliabile guidare o usare macchinari in queste circostanze.

I pazienti che presentano disturbi visivi devono guidare o usare macchinari con cautela.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

Sono stati condotti studi clinici in cui pioglitazone e glimepiride sono stati somministrati in concomitanza (vedere paragrafo 5.1). La maggior parte delle reazioni ipoglicemiche si verificano immediatamente a causa della sulfonilurea componente di Tandemact. I sintomi possono quasi sempre essere controllati rapidamente dalla assunzione immediata di carboidrati (zuccheri). Questa è una reazione seria che si può verificare non comunemente ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) (vedere paragrafo 4.4). Trombocitopenia, leucopenia, eritrocitopenia, granulocitopenia, agranulocitosi, anemia emolitica e pancitopenia di intensità da moderata a grave si possono verificare raramente ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) (vedere paragrafo 4.4). Altre reazioni, come fratture delle ossa, aumento ponderale ed edema possono comparire frequentemente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) (vedere paragrafo 4.4).

### Lista delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate negli studi in doppio cieco e nell'esperienza dopo l'immissione in commercio sono sotto elencate secondo la terminologia MedDRA per classe sistemica organica e frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe sistema organica, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di incidenza e gravità.

Reazione avversa	Frequenza delle reazioni avverse		
	Pioglitazone	Glimepiride	Tandemact
<b>Infezioni ed infestazioni</b>			
infezione delle alte vie respiratorie	comune		comune
sinusite	non comune		non comune
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</b>			
carcinoma della vescica	non comune		non comune
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			
alterazioni dei parametri ematologici <sup>1</sup>		raro	raro

Reazione avversa	Frequenza delle reazioni avverse		
	Pioglitazone	Glimepiride	Tandemact
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			
shock allergico <sup>2</sup>		molto raro	molto raro
vasculite allergica <sup>2</sup>		molto raro	molto raro
ipersensibilità e reazioni allergiche <sup>3</sup>	non nota		non nota
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>			
ipoglicemia			non comune
aumento dell'appetito			non comune
<b>Patologie del sistema nervoso</b>			
capogiro			comune
ipo-estesia	comune		comune
cefalea			non comune
insonnia	non comune		non comune
<b>Patologie dell'occhio</b>			
disturbi visivi <sup>4</sup>	comune		non comune
edema maculare	non nota		non nota
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>			
vertigini			non comune
<b>Patologie gastrointestinali<sup>5</sup></b>			
flatulenza			comune
vomito		molto raro	molto raro
diarrea		molto raro	molto raro
nausea		molto raro	molto raro
dolore addominale		molto raro	molto raro
pressione addominale		molto raro	molto raro
sensazione di pienezza nello stomaco		molto raro	molto raro
<b>Patologie epatobiliari<sup>6</sup></b>			
epatite		molto raro	molto raro
compromissione della funzionalità epatica (con colestasi ed ittero)		molto raro	molto raro
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			
sudorazione			non comune
ipersensibilità alla luce		molto raro	molto raro
orticaria <sup>2</sup>		non nota	non nota
prurito		non nota	non nota
rash <sup>2</sup>		non nota	non nota
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>			
fratture ossee <sup>7</sup>	comune		comune
<b>Patologie renali e urinarie</b>			
glicosuria			non comune
proteinuria			non comune
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>			
edema <sup>8</sup>			comune
affaticamento			non comune
<b>Esami diagnostici</b>			
aumento ponderale <sup>9</sup>	comune	comune	comune
aumento della lattico deidrogenasi			non comune
riduzione delle concentrazioni sieriche di sodio		molto raro	molto raro
aumento della alanina aminotransferasi <sup>10</sup>	non nota		non nota

## Descrizione delle reazioni avverse selezionate

- <sup>1</sup> Possono manifestarsi trombocitopenia da moderata a grave, leucopenia, eritrocitopenia, granulocitopenia, agranulocitosi, anemia emolitica e pancitopenia. Queste sono in genere reversibili con l'interruzione del trattamento.
- <sup>2</sup> In casi molto rari reazioni di lieve ipersensibilità possono diventare reazioni gravi con dispnea, caduta della pressione arteriosa ed a volte shock. Possono manifestarsi reazioni di ipersensibilità della pelle come prurito, rash ed orticaria. Sono possibili reazioni allergiche crociate con sulfoniluree, sulfonamide o sostanze correlate.
- <sup>3</sup> Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità in pazienti trattati con pioglitazone dopo l'introduzione sul mercato. Queste reazioni comprendono anafilassi, angioedema e orticaria.
- <sup>4</sup> Sono stati riportati disturbi visivi principalmente all'inizio del trattamento correlati a modifiche del glucosio ematico e sono dovuti ad un'alterazione temporanea del turgore e dell'indice di rifrazione del cristallino come osservato con altri prodotti medicinali ipoglicemizzanti.
- <sup>5</sup> Patologie gastrointestinali sono molto rare e raramente portano all'interruzione della terapia.
- <sup>6</sup> Si può verificare un aumento degli enzimi epatici. In casi molto rari, si può sviluppare insufficienza della funzionalità epatica (per es. con colestasi ed ittero), come pure epatite che può degenerare in insufficienza epatica.
- <sup>7</sup> È stata condotta un'analisi cumulativa degli eventi avversi relativi a fratture ossee riportati da studi clinici randomizzati, controllati verso medicinale di confronto, in doppio cieco in oltre 8.100 pazienti trattati con pioglitazone e 7.400 trattati con medicinale di confronto per un periodo superiore ai 3,5 anni. Un'incidenza più elevata di fratture è stata osservata nelle donne trattate con pioglitazone (2,6%) rispetto a quelle trattate con medicinale di confronto (1,7%). Non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza di fratture negli uomini trattati con pioglitazone (1,3%) rispetto a quelli trattati con medicinale di confronto (1,5%).  
Nello studio PROactive, della durata di 3,5 anni, 44/870 (5,1%; 1,0 fratture per 100 anni -paziente) pazienti di sesso femminile trattate con pioglitazone sono andate incontro a fratture rispetto a 23/905 (2,5%; 0,5 fratture per 100 anni-paziente) pazienti di sesso femminile trattate con medicinale di confronto. L'eccesso di rischio di fratture osservato nelle donne trattate con pioglitazone in questo studio è pertanto di 0,5 fratture per 100 anni-paziente. Non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza di fratture negli uomini trattati con pioglitazone (1,7%) rispetto a quelli trattati con medicinale di confronto (2,1%). Durante la commercializzazione, sono stati riferiti casi di fratture ossee in pazienti di entrambi i sessi (vedere paragrafo 4.4).
- <sup>8</sup> È stato riportato edema nel 6-9% dei pazienti trattati con pioglitazone per un anno in studi clinici controllati. I tassi di edema nei gruppi di confronto (sulfonilurea, metformina) sono stati del 2-5%. L'entità dell'edema è stata generalmente da lieve a moderata e di solito non ha richiesto l'interruzione del trattamento.
- <sup>9</sup> In studi controllati con medicinale attivo l'aumento di peso medio con pioglitazone somministrato per un anno in monoterapia è stato di 2-3 kg. Questo risultato è stato simile a quello osservato nel gruppo di confronto con sulfonilurea. In studi di combinazione pioglitazone, associato ad una sulfonilurea per un anno, ha causato un aumento medio di peso di 2,8 kg.
- <sup>10</sup> Negli studi clinici con pioglitazone, l'incidenza dell'aumento dell'ALT di 3 volte i limiti superiori della norma è stata uguale al placebo ma inferiore a quella osservata nei gruppi di confronto trattati con metformina o sulfonilurea. I livelli medi degli enzimi epatici sono diminuiti con il trattamento con pioglitazone.

In studi clinici controllati l'incidenza di segnalazioni di insufficienza cardiaca riportata con il trattamento con pioglitazone è stata la stessa osservata nei gruppi trattati con placebo, metformina e sulfonilurea, ma era aumentata quando pioglitazone è stato utilizzato in terapia di associazione con insulina. In uno studio su pazienti con malattia macrovascolare maggiore preesistente, l'incidenza di insufficienza cardiaca grave è stata dell'1,6% più alta con pioglitazone che con placebo, quando aggiunti ad una terapia che includeva insulina. Tuttavia, ciò non ha comportato un aumento nella mortalità in questo studio. In questo studio, in pazienti che hanno ricevuto pioglitazone ed insulina, è stata osservata una più alta percentuale di pazienti con insufficienza cardiaca in quelli con età  $\geq 65$  anni, rispetto a pazienti con meno di 65 anni (9,7% rispetto a 4,0%). In pazienti in terapia con insulina senza pioglitazone, l'incidenza di insufficienza cardiaca è stata di 8,2% nei pazienti con età  $\geq 65$  anni, rispetto a 4,0% in pazienti con meno di 65 anni. È stata riportata insufficienza cardiaca durante la commercializzazione di pioglitazone, e più frequentemente quando pioglitazone è stato usato in associazione con insulina o in pazienti con storia di insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.4).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Negli studi clinici, alcuni pazienti hanno assunto pioglitazone ad una dose più alta della dose massima raccomandata di 45 mg al giorno. La dose massima riportata di 120 mg/die per quattro giorni e successivamente 180 mg/die per sette giorni non è stata associata ad alcun sintomo.

In seguito all'assunzione di una dose eccessiva di glimepiride, si può verificare ipoglicemia che può durare da 12 a 72 ore e può ripresentarsi dopo una guarigione iniziale. I sintomi possono non essere presenti fino a 24 ore dopo l'assunzione. In genere si raccomanda l'osservazione in ospedale. Si possono manifestare nausea, vomito e dolore epigastrico. L'ipoglicemia può in genere essere accompagnata da sintomi neurologici come irrequietezza, tremore, disturbi visivi, problemi di coordinazione, sonnolenza, convulsioni.

Il trattamento del sovradosaggio di Tandemact consiste soprattutto nel prevenire l'assorbimento della glimepiride inducendo il vomito e poi bevendo acqua o limonata con carbone attivo (assorbente) e sodio solfato (lassativo). Se sono state ingerite grosse quantità, è indicata la lavanda gastrica seguita da carbone attivo e sodio solfato. In casi di (grave) sovradosaggio è indicata l'ospedalizzazione in un reparto di cura intensiva. Iniziare la somministrazione di glucosio appena possibile, se necessario attraverso un'iniezione endovenosa in bolo di 50 ml di una soluzione al 50%, seguita da un'infusione di una soluzione al 10% con attento monitoraggio del glucosio plasmatico. Un ulteriore trattamento deve essere sintomatico.

In particolare quando si tratta l'ipoglicemia dovuta ad assunzione accidentale di Tandemact nei neonati e nei bambini, la dose di glucosio somministrato deve essere attentamente monitorata per evitare una possibile pericolosa iperglicemia. Il glucosio plasmatico deve essere attentamente monitorato.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati nel diabete, associazioni di farmaci ipoglicemizzanti orali, codice ATC: A10BD06.

Tandemaact è una combinazione di due principi attivi ipoglicemizzanti con meccanismo di azione complementare finalizzata a migliorare il controllo glicemico in pazienti con diabete mellito di tipo 2: pioglitazone, un componente della classe dei tiazolidinedioni e glimepiride, un componente della classe delle sulfoniluree.

I tiazolidinedioni agiscono principalmente riducendo l'insulino-resistenza e le sulfoniluree agiscono principalmente stimolando il rilascio di insulina dalle cellule beta pancreatiche.

#### Pioglitazone

Gli effetti di pioglitazone possono essere mediati da una riduzione dell'insulino-resistenza. Pioglitazone sembra agire mediante l'attivazione di specifici recettori nucleari (recettore gamma attivato di proliferazione dei perossisomi) che porta ad un aumento della sensibilità insulinica del fegato, dei grassi e delle cellule muscolo scheletriche negli animali. Il trattamento con pioglitazone ha dimostrato di ridurre la produzione di glucosio epatico e di aumentare la disponibilità di glucosio periferico in caso di insulino-resistenza.

Pioglitazone migliora il controllo della glicemia a digiuno e post-prandiale nei pazienti con diabete mellito di tipo 2. Tale migliore controllo della glicemia è associato ad una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di insulina sia a digiuno che post-prandiale. Uno studio clinico condotto con pioglitazone vs gliclazide in monoterapia è stato prolungato a due anni per valutare il tempo al fallimento del trattamento (definito come  $HbA_{1c} \geq 8,0\%$  dopo i primi sei mesi di terapia). L'analisi di Kaplan-Meier ha mostrato un tempo al fallimento del trattamento inferiore nei pazienti trattati con gliclazide, rispetto a quelli trattati con pioglitazone. A due anni, il controllo glicemico (definito come  $HbA_{1c} < 8,0\%$ ) si è mantenuto nel 69% dei pazienti trattati con pioglitazone, in confronto al 50% dei pazienti trattati con gliclazide. In uno studio a due anni di terapia combinata che ha confrontato pioglitazone con gliclazide quando aggiunti a metformina, il controllo glicemico misurato come variazione media rispetto al basale  $HbA_{1c}$  è stato simile fra i gruppi di trattamento dopo un anno. La percentuale di deterioramento dell' $HbA_{1c}$  durante il secondo anno è stata inferiore con pioglitazone rispetto a gliclazide.

In uno studio controllato verso placebo, i pazienti con inadeguato controllo glicemico nonostante un periodo di 3 mesi di terapia ottimizzata con insulina sono stati randomizzati a pioglitazone o placebo per 12 mesi. I pazienti trattati con pioglitazone hanno avuto una riduzione media di  $HbA_{1c}$  di 0,45% rispetto a quelli che hanno continuato la terapia con la sola insulina, e una riduzione della dose di insulina nel gruppo trattato con pioglitazone.

L'analisi HOMA mostra che pioglitazone migliora la funzione delle cellule beta così come aumenta la sensibilità all'insulina. Studi clinici della durata di due anni hanno mostrato il mantenimento di questo effetto.

In studi clinici della durata di un anno, pioglitazone ha costantemente causato una riduzione statisticamente significativa del rapporto albumina/creatinina rispetto al basale.

L'effetto di pioglitazone (monoterapia 45 mg vs placebo) è stato valutato in un piccolo studio a 18 settimane, in pazienti con diabete di tipo 2. Pioglitazone era associato ad un significativo aumento di peso. Il grasso viscerale era significativamente diminuito, mentre c'era stato un aumento della massa grassa extra-addominale. Tali modifiche nella distribuzione del grasso corporeo con pioglitazone sono state accompagnate da un aumento nella sensibilità all'insulina. Nella maggior parte degli studi clinici, sono stati osservati riduzione dei livelli totali plasmatici dei trigliceridi e degli acidi grassi liberi e aumento dei livelli di colesterolo HDL rispetto al placebo, con aumenti piccoli ma non

cl clinicamente significativi dei livelli di colesterolo LDL. In studi clinici della durata di due anni, pioglitazone ha ridotto i trigliceridi plasmatici totali e gli acidi grassi liberi, e ha aumentato i livelli di colesterolo HDL rispetto a placebo, metformina e gliclazide. Pioglitazone non ha causato aumenti statisticamente significativi nei livelli di colesterolo LDL in confronto al placebo, mentre si sono osservate riduzioni con metformina e gliclazide. In uno studio a 20 settimane, oltre a ridurre i trigliceridi a digiuno, pioglitazone ha ridotto l'ipertrigliceridemia post-prandiale con un effetto sui trigliceridi sia assorbiti sia sintetizzati a livello epatico. Questi effetti sono stati indipendenti dagli effetti di pioglitazone sulla glicemia e sono stati diversi in modo statisticamente significativo rispetto a glibenclamide.

Nel PROactive, uno studio di esito cardiovascolare, 5.238 pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia macrovascolare maggiore pre-esistente, sono stati randomizzati a pioglitazone o placebo in aggiunta alla terapia antidiabetica e cardiovascolare in corso, sino a 3,5 anni. La popolazione in studio aveva un'età media di 62 anni; la durata media del diabete era di 9,5 anni. Circa un terzo dei pazienti stava assumendo insulina in associazione con metformina e/o una sulfonilurea. Per essere eleggibili, i pazienti dovevano aver avuto una o più delle seguenti condizioni: infarto del miocardio, ictus, intervento cardiaco percutaneo o innesto di bypass coronarico, sindrome coronarica acuta, malattia coronarica, o arteriopatia ostruttiva periferica. Quasi la metà dei pazienti aveva un precedente infarto del miocardio e approssimativamente il 20% aveva avuto un ictus. Circa metà della popolazione in studio aveva all'anamnesi cardiovascolare almeno due dei criteri di inclusione. Quasi tutti i soggetti (95%) stavano assumendo medicinali cardiovascolari (beta-bloccanti, ACE-inibitori, antagonisti dell'angiotensina II, Ca-antagonisti, nitrati, diuretici, acido acetilsalicilico, statine, fibrati).

Sebbene lo studio non abbia raggiunto l'endpoint primario, che era composito di mortalità per tutte le cause, infarto non fatale del miocardio, ictus, sindrome coronarica acuta, amputazione maggiore della gamba, rivascolarizzazione coronarica e della gamba, i risultati suggeriscono che non ci sono problemi cardiovascolari a lungo termine con l'uso di pioglitazone. Comunque, le incidenze di edema, aumento di peso ed insufficienza cardiaca erano aumentate. Non è stato osservato alcun aumento nella mortalità a causa di insufficienza cardiaca.

### Glimepiride

Glimepiride agisce principalmente stimolando il rilascio di insulina dalle cellule beta pancreatiche. Come per le altre sulfoniluree questo effetto è il risultato di una aumentata risposta delle cellule beta pancreatiche allo stimolo fisiologico del glucosio. Inoltre, glimepiride sembra possedere pronunciati effetti extrapancreatici ipotizzati anche per altre sulfoniluree.

#### *Rilascio di insulina*

Le sulfoniluree regolano la secrezione di insulina bloccando i canali del potassio ATP-dipendenti situati nelle membrane delle cellule beta. La chiusura dei canali del potassio induce la depolarizzazione delle cellule beta col risultato – a seguito dell'apertura del canale del calcio – di un aumentato afflusso di calcio nelle cellule. Questo determina la liberazione di insulina per esocitosi. Glimepiride si lega, con un alto tasso di scambio, alle proteine della membrana delle cellule beta collegate con il canale del potassio ATP-dipendente ma con sito di legame diverso da quello usuale per le sulfoniluree.

#### *Attività extrapancreatica*

Gli effetti extrapancreatici includono un'aumentata sensibilità dei tessuti periferici per l'insulina e una riduzione dell'assorbimento dell'insulina da parte del fegato.

L'assorbimento di glucosio dal sangue nei muscoli periferici e nei tessuti adiposi avviene attraverso speciali proteine di trasporto, localizzate nelle membrane cellulari. Il trasporto di glucosio in questi tessuti determina i limiti percentuali di utilizzo del glucosio. Glimepiride aumenta molto rapidamente il numero delle molecole attive nel trasporto del glucosio nelle membrane plasmatiche delle cellule muscolari e adipose, con il risultato finale di una stimolazione dell'assorbimento di glucosio. Glimepiride aumenta l'attività della glicosil-fostatidilinositolo-fosfolipasi C specifica che può essere correlata alla lipogenesi e glicogenesi indotte dal medicinale in cellule adipose e muscolari isolate.

Glimepiride inibisce la produzione del glucosio nel fegato aumentando la concentrazione intracellulare del fruttosio 2,6 bifosfato, che a sua volta inibisce la gluconeogenesi.

#### *Generale*

In soggetti sani, la dose orale minima efficace è di circa 0,6 mg. L'effetto di glimepiride è dose-dipendente e riproducibile. La risposta fisiologica all'esercizio fisico acuto, ovvero la riduzione della secrezione di insulina, si mantiene durante il trattamento con glimepiride.

Non sono state notate significative differenze nell'effetto a prescindere che glimepiride sia assunta 30 minuti prima o immediatamente prima di un pasto. In pazienti diabetici, un buon controllo metabolico per 24 ore può essere ottenuto con una singola dose giornaliera.

Sebbene il metabolita idrossilico di glimepiride abbia causato una piccola ma significativa riduzione del glucosio plasmatico in soggetti sani, esso è responsabile soltanto per una minima parte dell'effetto globale del medicinale.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Tandemact in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il diabete mellito di tipo 2. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Tandemact

Studi su volontari sani hanno dimostrato che Tandemact è bioequivalente alla somministrazione di pioglitazone e glimepiride somministrate in compresse separate.

I dati seguenti riflettono le proprietà farmacocinetiche dei singoli principi attivi di Tandemact.

### Pioglitazone

#### *Assorbimento*

Dopo la somministrazione orale, pioglitazone viene assorbito rapidamente e i picchi delle concentrazioni plasmatiche di pioglitazone immutato generalmente si ottengono a 2 ore dalla somministrazione. Aumenti proporzionali della concentrazione plasmatica sono stati osservati per dosi da 2 a 60 mg. Lo steady-state si raggiunge dopo 4-7 giorni di somministrazione. Dosaggi ripetuti non si traducono in accumulo del medicinale o di metaboliti. L'assorbimento non è influenzato dall'assunzione di cibo. La biodisponibilità assoluta è superiore all'80%.

#### *Distribuzione*

Il volume di distribuzione stimato nell'uomo è di 0,25 L/kg.

Pioglitazone e tutti i metaboliti attivi si legano ampiamente alle proteine plasmatiche (> 99%).

#### *Biotrasformazione*

Pioglitazone viene ampiamente metabolizzato dal fegato mediante idrossilazione dei gruppi metilenici alifatici. Questo avviene soprattutto mediante il citocromo P450 2C8, sebbene altre isoforme possano essere coinvolte in minor grado. Tre dei sei metaboliti identificati sono attivi (M-II, M-III e M-IV). Quando sono presi in considerazione l'attività, le concentrazioni e il legame alle proteine, pioglitazone ed il metabolita M-III contribuiscono in egual misura all'efficacia. Su questa base il contributo di M-IV all'efficacia è approssimativamente tre volte quello di pioglitazone, mentre è minima l'efficacia relativa di M-II.

Studi *in vitro* non hanno evidenziato che pioglitazone inibisca alcun sottotipo di citocromo P450. Non c'è alcuna induzione dei principali isoenzimi inducibili del P450 nell'uomo, 1A, 2C8/9 e 3A4.

Studi di interazione hanno dimostrato che pioglitazone non ha alcun effetto rilevante né sulla farmacocinetica né sulla farmacodinamica di digossina, warfarin, fenprocumone e metformina. La somministrazione concomitante di pioglitazone con gemfibrozil (un inibitore del citocromo P450 2C8) o con rifampicina (un induttore del citocromo P450 2C8) ha causato un aumento o una diminuzione, rispettivamente, delle concentrazioni plasmatiche di pioglitazone (vedere paragrafo 4.5).

#### *Eliminazione*

Dopo la somministrazione orale di pioglitazone radiomarcato nell'uomo, la quota principale di sostanza marcata è stata recuperata nelle feci (55%) e una minore quantità nelle urine (45%). Negli animali, solamente una piccola quantità di pioglitazone immodificato può essere rilevata nelle urine o nelle feci. Nell'uomo l'emivita media di eliminazione plasmatica è di 5-6 ore per pioglitazone immodificato, e di 16-23 ore per i suoi metaboliti attivi totali.

#### *Linearità/Non linearità*

Studi con dosi singole hanno dimostrato la linearità della farmacocinetica nell'intervallo tra dosi terapeutiche.

#### *Anziani*

La farmacocinetica allo steady-state è simile in pazienti con età uguale o superiore a 65 anni ed in soggetti giovani.

#### *Pazienti con insufficienza renale*

Nei pazienti con insufficienza renale, le concentrazioni plasmatiche di pioglitazone e dei suoi metaboliti sono inferiori a quelle osservate in soggetti con funzionalità renale normale, ma con una clearance orale simile per quanto riguarda il medicinale originale. Quindi la concentrazione di pioglitazone libero (non legato) risulta immodificata.

#### *Pazienti con insufficienza epatica*

La concentrazione plasmatica totale di pioglitazone risulta immodificata, ma con un aumentato volume di distribuzione. Di conseguenza la clearance intrinseca è ridotta, associata ad una più elevata frazione di pioglitazone non legato.

### Glimepiride

#### *Assorbimento*

La biodisponibilità di glimepiride dopo somministrazione orale è completa. L'assunzione di cibo non ha alcuna influenza rilevante sull'assorbimento, solo la percentuale di assorbimento risulta leggermente diminuita. Le massime concentrazioni plasmatiche ( $C_{max}$ ) si raggiungono approssimativamente 2,5 ore dopo l'assunzione orale (una media di 0,3 µg/mL durante somministrazioni multiple di 4 mg al giorno).

#### *Distribuzione*

Glimepiride ha un volume di distribuzione molto basso (approssimativamente 8,8 litri) che è approssimativamente uguale a quello di distribuzione dell'albumina, un alto legame alle proteine (> 99%) e una bassa clearance (approssimativamente 48 mL/min).

Negli animali, glimepiride è escreto nel latte. Glimepiride è trasferito alla placenta. Il passaggio della barriera cerebrale plasmatica è basso.

#### *Biotrasformazione ed eliminazione*

L'emivita plasmatica media prevalente, che è rilevante per le concentrazioni plasmatiche in condizioni di dosi multiple, è di circa 5-8 ore. Dopo alte dosi, si sono notate emivite leggermente più lunghe.

Dopo una dose singola di glimepiride radiomarcata, il 58% della radioattività è stata ritrovata nelle urine e il 35% nelle feci. Nessuna sostanza immodificata è stata trovata nelle urine. Due metaboliti – per la maggior parte risultanti probabilmente dal metabolismo epatico (l'enzima maggiore è CYP2C9)



– sono stati identificati sia nelle urine che nelle feci: il derivato idrossilico ed il derivato carbossilico. Dopo somministrazione orale di glimepiride, le emivite terminali di quei metaboliti sono state 3-6 e 5-6 ore rispettivamente.

Il confronto tra somministrazioni singole e multiple una volta al giorno non ha rivelato differenze significative nella farmacocinetica, e la variabilità intra-individuale è stata molto bassa. Non c'è stato alcun accumulo rilevante.

La farmacocinetica è stata simile nei pazienti maschi e femmine, come pure nei giovani e anziani (età superiore ai 65 anni). In pazienti con clearance della creatinina bassa, c'è stata una tendenza ad un aumento della clearance a causa di glimepiride ed un decremento delle concentrazioni medie plasmatiche, risultante molto probabilmente da una più rapida eliminazione a causa del più basso legame alle proteine. L'eliminazione renale dei due metaboliti è stata insufficiente. Complessivamente non si deve presumere nessun rischio addizionale di accumulo in tali pazienti.

La farmacocinetica in cinque pazienti non diabetici dopo chirurgia del dotto biliare è stata simile a quella dei soggetti sani.

#### *Linearità/Non linearità*

Vi è un rapporto lineare tra dose e sia  $C_{max}$  che AUC (area sotto la curva tempo/concentrazione).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Non sono stati eseguiti studi sugli animali con i principi attivi combinati presenti in Tandemact. I dati di seguito riportati sono i risultati degli studi effettuati con pioglitazone o glimepiride separatamente.

#### Pioglitazone

In studi tossicologici, l'espansione del volume plasmatico con emodiluizione, anemia e ipertrofia cardiaca eccentrica reversibile si è manifestata in maniera consistente dopo somministrazioni ripetute in topi, ratti, cani e scimmie. Inoltre, sono stati osservati un aumentato deposito ed infiltrazione di grassi. Questi risultati sono stati osservati tra le specie a concentrazioni plasmatiche  $\leq 4$  volte l'esposizione clinica. La ridotta crescita fetale si è manifestata negli studi con pioglitazone negli animali. Questo è attribuibile all'azione di pioglitazone nel diminuire l'iperinsulinemia materna e all'aumentata insulino-resistenza che insorge durante la gravidanza riducendo così la disponibilità di substrati metabolici per la crescita fetale.

Pioglitazone è risultato privo di potenziale genotossico in una serie completa di esami per la genotossicità eseguiti *in vivo* ed *in vitro*. In ratti trattati con pioglitazone per periodi fino a 2 anni è stata osservata una aumentata incidenza di iperplasia (maschi e femmine) e tumori (maschi) dell'epitelio della vescica urinaria.

È stato ipotizzato che la formazione e la presenza di calcoli urinari con successiva irritazione ed iperplasia sia la base meccanicistica della risposta tumorigenica osservata nel ratto maschio. Uno studio meccanicistico a 24 mesi nei ratti maschi ha dimostrato che la somministrazione di pioglitazone ha determinato un aumento dell'incidenza di variazioni iperplastiche nella vescica. L'acidificazione della dieta ha ridotto significativamente, ma non ha abolito, l'incidenza di tumori. La presenza di microcristalli ha esacerbato la risposta iperplastica ma non è stata considerata la causa principale di variazioni iperplastiche. La rilevanza per l'uomo degli effetti tumorigenici osservati nel ratto maschio non può essere esclusa.

Non vi è stata alcuna risposta tumorigenica in topi di entrambi i sessi. Non è stata osservata iperplasia della vescica urinaria in cani o in scimmie trattati con pioglitazone fino a 12 mesi.

In un modello animale di poliposi adenomatosa familiare (FAP), il trattamento con altri due tiazolidinedioni ha aumentato la molteplicità del tumore nel colon. La rilevanza di questo risultato è sconosciuta.

### Glimepiride

Effetti preclinici sono stati osservati ad esposizioni sufficientemente in eccesso rispetto alla massima esposizione nell'uomo, segno di scarso rilievo rispetto all'uso clinico, o sono stati provocati dall'azione farmacodinamica della sostanza (ipoglicemia). Ciò si basa su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, carcinogenicità e tossicità riproduttiva. In questi ultimi (che includono embriotossicità, teratogenicità e tossicità evolutiva), gli effetti indesiderati osservati sono stati considerati secondari agli effetti ipoglicemici indotti dal composto nelle madri e nella prole.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cellulosa microcristallina  
Croscarmellosa sodica  
Idrossipropilcellulosa  
Lattosio monoidrato  
Magnesio stearato  
Polisorbato 80

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister alluminio/alluminio: confezioni da 14, 28, 30, 50, 90 o 98 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danimarca

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/06/366/005  
EU/1/06/366/006  
EU/1/06/366/007  
EU/1/06/366/008  
EU/1/06/366/009  
EU/1/06/366/010  
EU/1/06/366/011  
EU/1/06/366/012  
EU/1/06/366/013  
EU/1/06/366/014  
EU/1/06/366/015  
EU/1/06/366/016  
EU/1/06/366/017  
EU/1/06/366/018  
EU/1/06/366/019  
EU/1/06/366/020  
EU/1/06/366/021  
EU/1/06/366/022

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 08 gennaio 2007

Data del rinnovo più recente: 09 settembre 2016

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery  
County Wicklow  
Irlanda

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).