Tandemact 30 mg/4 mg-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 30 mg Pioglitazon (als Hydrochlorid) und 4 mg Glimepirid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Tablette enthält ca. 177 mg Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette.

Weiß bis cremefarben, rund, konvex und mit der Prägung ’4833 G’ auf einer Seite und ‘30/4’auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tandemact ist angezeigt als Zweitlinientherapie des Typ 2 Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber Metformin aufweisen oder bei denen Metformin kontraindiziert ist und die bereits mit einer Kombination von Pioglitazon und Glimepirid behandelt werden.

Drei bis sechs Monate nach Beginn einer Pioglitazon-Behandlung sollten Patienten nochmals untersucht werden um zu beurteilen, ob diese angemessen auf die Therapie ansprechen (z.B. Senkung des HbA_{1c}). Bei Patienten, die nicht adäquat auf die Therapie ansprechen, sollte Pioglitazon abgesetzt werden. Im Hinblick auf die potentiellen Risiken bei längerer Therapiedauer sollten die verschreibenden Ärzte bei den nachfolgenden Routine-Untersuchungen bestätigen, dass der Nutzen von Pioglitazon weiterhin fortbesteht (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Tandemact beträgt eine Tablette einmal täglich.

Bei Patienten, die über eine Hypoglykämie berichten, sollte die Dosis von Tandemact reduziert oder eine kombinierte Gabe der Monopräparate in Betracht gezogen werden.

Patienten, die Pioglitazon in Kombination mit einem anderen Sulfonylharnstoff als Glimepirid einnehmen, sollten vor der Umstellung auf Tandemact auf Pioglitazon in Kombination mit Glimepirid eingestellt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Ärzte sollten mit der niedrigsten zur Verfügung stehenden Dosierung beginnen und diese schrittweise erhöhen, insbesondere wenn Pioglitazon in Kombination mit Insulin angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4 Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Tandemact darf nicht bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen angewendet werden (Kreatinin-Clearance <30 ml/min, siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Leberfunktion

Tandemact darf nicht bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tandemact bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Die Tabletten werden kurz vor oder mit der ersten Hauptmahlzeit eingenommen. Die Tabletten sollten mit einem Glas Wasser eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Tandemact ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder andere Sulfonylharnstoffe oder Sulfonamide,
- Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte (NYHA Klassen I bis IV),
- bestehendem Blasenkrebs oder Blasenkrebs in der medizinischen Vorgeschichte
- ungeklärter Makrohämaturie
- eingeschränkter Leberfunktion,
- Typ 1 Diabetes mellitus,
- diabetischem Koma,
- diabetischer Ketoazidose,
- schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min)
- Schwangerschaft,
- Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Klinische Erfahrungen mit einer zusätzlichen Gabe von anderen oralen Antidiabetika zu einer Behandlung

mit Tandemact bzw. zu gleichzeitig gegebenem Glimepirid und Pioglitazon liegen nicht vor.

Hypoglykämie:

Werden Mahlzeiten in unregelmäßigen Zeitabständen eingenommen oder vollständig ausgelassen, kann die Behandlung mit Tandemact aufgrund der Sulfonylharnstoffkomponente zu einer Hypoglykämie führen. Die Symptome können durch sofortige Einnahme von Kohlenhydraten (Zucker) fast immer rasch behandelt werden. Künstliche Süßstoffe zeigen keine Wirkung.

Von anderen Sulfonylharnstoffen ist bekannt, dass eine Hypoglykämie trotz zunächst erfolgreicher Gegenmaßnahmen erneut auftreten kann. Eine schwere oder anhaltende Hypoglykämie, die mit den üblichen Zuckergaben nur vorübergehend behandelt werden kann, erfordert eine sofortige medizinische Behandlung und gelegentlich eine Hospitalisierung.

Die Behandlung mit Tandemact erfordert eine regelmäßige Kontrolle der Blutzuckereinstellung.

Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz:

Pioglitazon kann eine Flüssigkeitsretention hervorrufen, die zu einem Auftreten oder zu einer Verschlechterung einer Herzinsuffizienz führen kann. Bei Patienten, die durch das Vorhandensein mindestens eines Risikofaktors (z.B. früherer Herzinfarkt oder symptomatische koronare Herzkrankheit oder ältere Patienten) gefährdet sind, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln, sollte der Arzt die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Pioglitazon-Dosis beginnen und die Dosis stufenweise erhöhen. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz, Gewichtszunahme oder Ödeme hin beobachtet werden; besonders jene mit reduzierter kardialer Reserve. Nach Markteinführung wurde über Fälle von Herzinsuffizienz berichtet, wenn Pioglitazon in Kombination mit Insulin angewendet wurde oder bei Patienten, die eine Herzinsuffizienz in der Anamnese aufwiesen. Da Insulin und Pioglitazon beide mit einer Flüssigkeitsretention assoziiert sind, kann die gleichzeitige Gabe das Risiko eines Ödems erhöhen. Nach der Markteinführung wurden Fälle von peripheren Ödemen und Herzinsuffizienz bei Patienten berichtet, die gleichzeitig mit Pioglitazon und nichtsteroidalen Entzündungshemmern, inklusive COX-2-Hemmern, behandelt wurden. Bei einer Verschlechterung der Herzfunktion muss Tandemact abgesetzt werden.

Eine kardiovaskuläre Outcome-Studie mit Pioglitazon wurde durchgeführt bei Patienten unter 75 Jahren mit Typ 2 Diabetes mellitus und vorbestehender fortgeschrittener makrovaskulärer Erkrankung.Über einen Zeitraum von bis zu 3,5 Jahren wurde Pioglitazon oder Plazebo zur bereits bestehenden antidiabetischen und kardiovaskulären Therapie hinzugefügt. In dieser Studie zeigte sich eine Zunahme der Berichte über Herzinsuffizienz, was jedoch nicht zu einer Zunahme der Mortalität in der Studie führte.

Ältere Patienten:

Die Kombination von Pioglitazon mit Insulin sollte bei älteren Patienten wegen des erhöhten Risikos einer schweren Herzinsuffizienz mit Vorsicht erwogen werden.

Im Hinblick auf altersbedingte Risiken (insbesondere Blasenkarzinom, Frakturen und Herzinsuffizienz), sollte vor als auch während der Behandlung bei älteren Patienten das Nutzen-Risiko Verhältnis sorgfältig abgewogen werden.

Blasenkrebs:

Fälle von Blasenkarzinomen wurden in einer Meta-Analyse von kontrollierten klinischen Studien unter Pioglitazon häufiger berichtet (19 Fälle bei 12506 Patienten, 0,15%) als in den Kontrollgruppen (7 Fälle von 10212 Patienten, 0,07%) HR=2,64 (95% KI 1,11-6,31, p=0,029). Nach Ausschluss von Patienten, die der Studienmedikation zum Zeitpunkt der Blasenkarzinom-Diagnose weniger als 1 Jahr exponiert waren, gab es 7 Fälle (0,06%) unter Pioglitazon und 2 Fälle (0,02%) in den Kontrollgruppen. Zur Verfügung stehende epidemiologische Daten deuten ebenfalls auf ein leicht erhöhtes Risiko von Blasenkarzinomen bei Diabetes-Patienten, die mit Pioglitazon behandelt wurden, hin. Dies trifft insbesondere für Patienten zu, die über den längsten Zeitraum und mit der höchsten kumulativen Dosierung behandelt wurden. Ein mögliches Risiko nach einer kurzzeitigen Behandlung kann nicht ausgeschlossen werden.

Risikofaktoren für Blasenkarzinome sollten vor Beginn einer Pioglitazon-Behandlung beurteilt werden (zu den Risiken zählen Alter, Rauchen in der Anamnese, Exposition gegenüber einigen berufsbedingten chemotherapeutischen Stoffen, z.B. Cyclophosphamid oder frühere Strahlenbehandlung im Beckenbereich). Jegliche Makrohämaturie sollte vor Aufnahme einer Pioglitazon-Therapie abgeklärt werden.

Patienten sollten angehalten werden, umgehend ihren Arzt aufzusuchen, wenn während der Behandlung eine Makrohämaturie oder andere Symptome wie Dysurie oder vermehrter Harndrang auftreten.

Leberfunktion:

Aus den Erfahrungen nach Markteinführung von Pioglitazon und Glimepirid liegen seltene Berichte über erhöhte Leberenzymwerte und eine hepatozelluläre Dysfunktion vor (siehe Abschnitt 4.8). Obwohl in sehr seltenen Fällen ein tödlicher Ausgang berichtet wurde, konnte ein Kausalzusammenhang jedoch nicht nachgewiesen werden. Es wird daher empfohlen, Patienten, die mit Tandemact behandelt werden, einer regelmäßigen Kontrolle der Leberenzyme zu unterziehen. Die Leberenzyme sind bei allen Patienten vor Beginn der Therapie mit Tandemact zu kontrollieren. Bei Patienten mit erhöhten Ausgangs-Leberenzymwerten (ALT >2,5 x Obergrenze des Normbereichs) oder mit anderen Anzeichen einer Lebererkrankung darf eine Therapie mit Tandemact nicht begonnen werden.

Nach Beginn der Therapie mit Tandemact wird empfohlen, die Leberenzyme regelmäßig zu überprüfen, wenn dies klinisch angezeigt ist. Wenn die ALT-Spiegel während der Behandlung mit Tandemact bis zum 3-

fachen der Obergrenze des Normbereichs erhöht sind, sind die Leberenzymwerte so bald wie möglich erneut zu kontrollieren. Falls die ALT-Spiegel über dem 3-fachen der Obergrenze des Normbereichs bleiben, ist die Therapie abzusetzen. Falls ein Patient Symptome entwickelt, die auf eine hepatische Dysfunktion hinweisen, wie z.B. ungeklärte Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchbeschwerden, Müdigkeit, Appetitlosigkeit und/ oder dunkler Harn, sind die Leberenzymwerte zu überprüfen. Die Entscheidung, ob die Behandlung des Patienten mit Tandemact fortgesetzt wird, sollte bis zum Vorliegen der Laborparameter von der klinischen Beurteilung geleitet sein. Falls ein Ikterus auftritt, muss das Arzneimittel abgesetzt werden.

Gewichtszunahme:

In klinischen Studien mit Pioglitazon und Sulfonylharnstoffen wurde sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination eine dosisabhängige Gewichtszunahme beobachtet, die von Fetteinlagerungen herrühren kann und in einigen Fällen mit einer Flüssigkeitsretention verbunden ist. In einigen Fällen kann eine Gewichtszunahme Symptom einer Herzinsuffizienz sein; deshalb ist das Gewicht engmaschig zu kontrollieren. Ein Teil der Behandlung des Diabetes ist die diätetische Kontrolle. Den Patienten sollte geraten werden, sich strikt an eine kalorienkontrollierte Ernährung zu halten.

Hämatologie:

Unter der Therapie mit Glimepirid wurden selten Änderungen des Blutbildes beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung mit Tandemact erfordert daher eine regelmäßige hämatologische Überwachung (speziell Leukozyten und Blutplättchen).

Als Folge einer Hämodilution trat unter der Therapie mit Pioglitazon eine geringfügige Reduktion der mittleren Hämoglobinwerte (relative Reduktion um 4%) und des Hämatokrits (relative Reduktion um 4,1%) auf. Ähnliche Veränderungen wurden bei vergleichenden kontrollierten Studien mit Pioglitazon bei Patienten unter Metformin (relative Reduktion des Hämoglobins um 3 – 4% und des Hämatokrits um 3,6 – 4,1%) und zu einem geringeren Ausmaß bei Patienten unter Sulfonylharnstoff und Insulin (relative Reduktion des Hämoglobins um 1 – 2% und des Hämatokrits um 1 – 3,2%) beobachtet.

Bei Patienten mit einem Glukose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel kann die Behandlung mit Sulfonylharnstoffen zum Auftreten einer hämolytischen Anämie führen. Da Glimepirid zur Substanzklasse der Sulfonylharnstoffe gehört, ist bei Patienten mit Glukose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel Vorsicht geboten, und es sollte eine alternative Therapie erwogen werden, die keine Sulfonylharnstoffe enthält.

Augenerkrankungen:

Nach der Markteinführung wurde unter der Behandlung mit Thiazolidindionen, einschließlich Pioglitazon, über ein Auftreten oder eine Verschlechterung eines diabetischen Makulaödems mit einer Verminderung der Sehschärfe berichtet. Viele dieser Patienten berichteten von gleichzeitig auftretenden peripheren Ödemen. Es ist unklar, ob es zwischen der Einnahme von Pioglitazon und dem Auftreten von Makulaödemen einen direkten Zusammenhang gibt, aber verordnende Ärzte sollten sich der Möglichkeit eines Makulaödems bewusst sein, wenn Patienten über Störungen der Sehschärfe berichten; eine geeignete ophthalmologische Abklärung sollte in Betracht gezogen werden.

Polyzystisches Ovarialsyndrom

Durch die verbesserte Insulinwirkung kann die Behandlung mit Pioglitazon bei Patientinnen mit polyzystischem Ovarialsyndrom zum Wiedereinsetzen der Ovulation führen. Bei diesen Patientinnen besteht die Möglichkeit einer Schwangerschaft. Die Patientinnen sollten sich der Möglichkeit einer Schwangerschaft bewusst sein, und falls eine Patientin eine Schwangerschaft wünscht oder diese eintritt, ist die Behandlung abzusetzen (siehe Abschnitt 4.6).

Weiteres

In einer zusammenfassenden Analyse von Nebenwirkungsmeldungen hinsichtlich Knochenbrüchen aus randomisierten, kontrollierten, doppelblinden klinischen Studien über einen Zeitraum von bis zu 3,5 Jahren mit mehr als 8.100 Patienten, die mit Pioglitazon behandelt wurden und von über 7.400 Patienten, die Vergleichsmedikation erhielten, zeigte sich eine erhöhte Inzidenz von Knochenbrüchen bei Frauen.

Frakturen wurden bei 2,6% der Frauen beobachtet, die Pioglitazon einnahmen, verglichen mit 1,7% bei Frauen, die mit einer Vergleichsmedikation behandelt wurden. Bei Männern wurde unter Therapie mit Pioglitazon keine erhöhte Frakturrate ermittelt (1,3% bei Männern, die mit Pioglitazon behandelt wurden versus 1,5% bei Einnahme einer Vergleichsmedikation).

Die errechnete Fraktur-Inzidenz betrug 1,9 Frakturen pro 100 Patientenjahre bei den mit Pioglitazon behandelten Frauen und 1,1 Frakturen pro 100 Patientenjahre bei Frauen, die mit einer Vergleichsmedikation behandelt wurden. Daraus ergibt sich ein erhöhtes zusätzliches Frakturrisiko von 0,8 Frakturen pro 100 Patientenjahre bei Frauen unter Pioglitazon.

In der PROactive Studie, einer Studie über 3,5 Jahre zur Untersuchung von kardiovaskulären Ereignissen, traten Frakturen bei 44/870 (5,1%; 1,0 Frakturen pro 100 Patientenjahre) der mit Pioglitazon behandelten Patientinnen auf, verglichen mit 23/905 (2,5%; 0,5 Frakturen pro 100 Patientenjahre) bei Patientinnen, die mit einer Vergleichsmedikation behandelt wurden. Bei Männern wurde unter Therapie mit Pioglitazon keine erhöhte Frakturrate ermittelt (1,7% bei Männern, die mit Pioglitazon behandelt wurden versus 2,1% bei Einnahme einer Vergleichsmedikation).

Manche epidemiologische Studien wiesen auf ein ähnlich erhöhtes Frakturrisiko bei Männern und Frauen hin.

Bei Patienten unter Langzeittherapie mit Pioglitazon sollte das Frakturrisiko berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.8).
Bei gleichzeitiger Anwendung von Cytochrom P450 2C8-Inhibitoren (z.B. Gemfibrozil) oder -Induktoren (z.B. Rifampicin) sollte Pioglitazon mit Vorsicht angewendet werden. Die Blutzuckereinstellung sollte engmaschig kontrolliert werden. Eine Anpassung der Dosierung von Pioglitazon innerhalb der Dosierungsempfehlung oder eine Änderung der Diabetesbehandlung sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.5).
Die Tabletten enthalten Lactose-Monohydrat und sollten deshalb nicht von Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption eingenommen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine eigenen Interaktionsstudien mit Tandemact durchgeführt, jedoch hat die gleichzeitige Gabe beider Wirkstoffe bei Patienten in der klinischen Praxis zu keinen unerwarteten Wechselwirkungen geführt. Die folgenden Angaben entsprechen dem Stand der Informationen zu den einzelnen Wirkstoffen (Pioglitazon und Glimepirid).

Pioglitazon

Die gleichzeitige Anwendung von Pioglitazon mit Gemfibrozil (einem Cytochrom P450 2C8-Inhibitor) resultierte in einer Erhöhung der AUC von Pioglitazon um das 3-fache. Eine Verringerung der Pioglitazondosierung kann erforderlich sein, wenn Gemfibrozil gleichzeitig gegeben wird. Eine engmaschige Blutzuckerkontrolle sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Pioglitazon mit Rifampicin (einem Cytochrom P450 2C8-Induktor) resultierte in einer Senkung der AUC von Pioglitazon um 54%. Eine Erhöhung der Pioglitazondosierung bei gleichzeitiger Gabe mit Rifampicin kann erforderlich sein. Eine engmaschige Blutzuckerkontrolle sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).
Studien zur Untersuchung der Wechselwirkungen haben gezeigt, dass Pioglitazon keine relevanten Wirkungen auf die Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik von Digoxin, Warfarin, Phenprocoumon und Metformin ausübt. Die gleichzeitige Anwendung von Pioglitazon und Sulfonylharnstoffen scheint die Pharmakokinetik des Sulfonylharnstoffes nicht zu beeinflussen. In Humanstudien fanden sich keinerlei Hinweise auf eine Induktion des hauptsächlich induzierbaren Cytochroms P450, 1A, 2C8/9 und 3A4. In vitro-Studien zeigten keine Hemmung von Cytochrom P450-Subtypen. Wechselwirkungen mit Stoffen, die von diesen Enzymen metabolisiert werden, z.B. orale Kontrazeptiva, Ciclosporin, Calciumkanalblocker und HMGCoA-Reduktasehemmer sind nicht zu erwarten.

Glimepirid

Wenn Glimepirid gleichzeitig mit bestimmten anderen Arzneimitteln eingenommen wird, kann sowohl ein unerwünschter Anstieg als auch eine Abnahme der hypoglykämischen Aktivität von Glimepirid auftreten. Deshalb sollten andere Arzneimittel nur mit Wissen (oder aufgrund einer Verschreibung) des behandelnden Arztes zusammen mit Tandemact eingenommen werden.
Basierend auf den Erfahrungen mit Glimepirid und mit anderen Sulfonylharnstoffen müssen folgende Interaktionen hervorgehoben werden.
Potenzierung der blutzuckersenkenden Wirkung und daher in einigen Fällen Auftreten einer Hypoglykämie möglich, wenn einer der folgenden Wirkstoffe angewendet wird, z.B.:
Phenylbutazon, Azapropazon und Oxyphenbutazon
Insulin und orale Antidiabetika
Metformin
Salicylate und p-Amino-Salicylsäure
anabole Steroide und männliche Sexualhormone
Chloramphenicol
Clarithromycin
Cumarin-Antikoagulantien
Disopyramid
Fenfluramin
Fibrate
ACE-Hemmer
Fluoxetin
Allopurinol
Sympatholytika
Cyclo-, Tro- und Iphosphamid
Sulfinpyrazon
bestimmte langwirksame Sulfonamide
Tetracycline
MAO-Hemmer
Chinolon-Antibiotika
Probenecid
Miconazol
Pentoxifyllin (hochdosiert parenteral)
Tritoqualin

Fluconazol.
Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung und daher Auftreten erhöhter Blutzuckerwerte möglich, bei Anwendung eines der folgenden Wirkstoffe, z.B.:
Östrogene und Progestagene
Saluretika, Thiaziddiuretika
die Schilddrüsenfunktion stimulierende Arzneimittel, Glucocorticoide
Phenothiazinderivate, Chlorpromazin
Adrenalin und Sympathomimetika
Nikotinsäure (hohe Dosen) und Nikotinsäurederivate
Laxantien (Langzeitanwendung)
Phenytoin, Diazoxid
Glucagon, Barbiturate und Rifampicin
Acetazolamid
H_2-Antagonisten, Betablocker, Clonidin und Reserpin können entweder zu einer Potenzierung oder Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung führen.
Unter dem Einfluss sympatholytischer Wirkstoffe wie Betablocker, Clonidin, Guanethidin und Reserpin können Anzeichen einer adrenergen Gegenregulation bei Hypoglykämie abgeschwächt sein oder fehlen.
Alkoholkonsum kann die hypoglykämische Wirkung von Glimepirid in einer nicht vorhersehbaren Weise potenzieren oder abschwächen.
Glimepirid kann die Wirkung von Cumarin-Derivaten potenzieren oder abschwächen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Die Anwendung von Tandemact bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Falls eine Patientin eine Schwangerschaft wünscht, ist die Behandlung mit Tandemact abzusetzen.

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Pioglitazon bei Schwangeren vor. In tierexperimentellen Studien mit Pioglitazon ergaben sich Hinweise auf Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.
Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Glimepirid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, die höchstwahrscheinlich auf die pharmakologische Wirkung (Hypoglykämie) von Glimepirid zurückzuführen ist.
Tandemact ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei eingetretener Schwangerschaft ist die Behandlung mit Tandemact zu beenden.

Stillzeit

Sulfonylharnstoffderivate wie Glimepirid werden in die Muttermilch ausgeschieden. Pioglitazon wurde in der Milch säugender Ratten nachgewiesen. Es ist nicht bekannt, ob Pioglitazon beim Menschen in die Muttermilch übergeht.
Tandemact ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

In tierexperimentellen Studien mit Pioglitazon zur Fertilität zeigten sich keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten, die Befruchtung oder den Fruchtbarkeitsindex.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tandemact hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Konzentrationsfähigkeit und das Reaktionsvermögen des Patienten können infolge einer Glimepirid-bedingten Hypoglykämie oder Hyperglykämie oder zum Beispiel infolge einer Sehstörung beeinträchtigt sein. Dies könnte in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z.B. beim Führen von Kraftfahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen), ein Risiko darstellen.
Patienten sollte angeraten werden, Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Hypoglykämien beim Führen von Kraftfahrzeugen zu treffen. Dies ist insbesondere wichtig bei Patienten mit vermindertem oder fehlendem Auftreten von Hypoglykämie-Warnsymptomen und bei Patienten mit häufigen Hypoglykämie-Episoden. Es sollte überlegt werden, ob das Führen von Kraftfahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen unter diesen Umständen ratsam ist.
Patienten, bei denen Sehstörungen auftreten, sollten vorsichtig sein beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Es wurden klinische Studien mit der freien Kombination von Pioglitazon und Glimepirid durchgeführt (siehe Abschnitt 5.1). Die Bioäquivalenz von Tandemact mit der freien Kombination von Pioglitazon und Glimepirid wurde ebenfalls nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.2). Hypoglykämische Reaktionen treten meist unmittelbar aufgrund der Sulfonylharnstoffkomponente von Tandemact auf. Die Symptome können fast immer durch sofortige Einnahme von Kohlenhydraten (Zucker) umgehend behandelt werden. Dies ist eine schwerwiegende Reaktion, die gelegentlich (≥1/1.000, <1/100) auftreten kann (siehe Abschnitt 4.4). Selten (≥1/10.000,

<1/1.000) kann eine mittelschwere bis schwere Thrombozytopenie, Leukopenie, Erythrozytopenie, Granulozytopenie, Agranulozytose, hämolytische Anämie und Panzytopenie auftreten (siehe Abschnitt 4.4). Andere Nebenwirkungen wie Knochenbrüche, Gewichtszunahme und Ödeme können häufig (≥1/100, <1/10) auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarisch aufgeführte Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in Doppelblindstudien und nach Markteinführung berichtet wurden, sind im Folgenden gemäß MedDRA-Terminologie nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1.000, <1/100); selten (≥1/10.000, <1/1.000); sehr selten (<1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Auftreten, gefolgt von abnehmendem Schweregrad angegeben.

Nebenwirkung	***Häufigkeit der Nebenwirkungen***		
	Pioglitazon	***Glimepirid***	***Tandemact***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Infektion der oberen Atemwege	häufig		häufig
Sinusitis	gelegentlich		gelegentlich
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			
Blasenkrebs	gelegentlich		gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Blutbildveränderungen[1]		selten	selten
Erkrankungen des Immunsystems			
allergischer Schock[2]		sehr selten	sehr selten
allergische Vaskulitis[2]		sehr selten	sehr selten
Überempfindlichkeits- und allergische Reaktionen[3]	nicht bekannt		nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Hypoglykämie			gelegentlich
vermehrter Appetit			gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems			
Schwindel			häufig
Hypästhesie	häufig		häufig
Kopfschmerzen			gelegentlich
Insomnie	gelegentlich		gelegentlich
Augenerkrankungen			
Sehstörungen[4]	häufig		gelegentlich
Makulaödem	nicht bekannt		nicht bekannt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			
Drehschwindel			gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts[5]			
Flatulenz			häufig
Erbrechen		sehr selten	sehr selten
Diarrhoe		sehr selten	sehr selten
Übelkeit		sehr selten	sehr selten
Bauchschmerzen		sehr selten	sehr selten
Druckgefühl im Bauch		sehr selten	sehr selten
Völlegefühl im Magen		sehr selten	sehr selten
Leber- und Gallenerkrankungen[6]			
Hepatitis		sehr selten	sehr selten
Leberfunktionsstörung (mit Cholestase und Ikterus)		sehr selten	sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			

Schwitzen			gelegentlich
Überempfindlichkeit gegenüber Licht		sehr selten	sehr selten
Urtikaria[2]		nicht bekannt	nicht bekannt
Juckreiz[2]		nicht bekannt	nicht bekannt
Hautausschlag[2]		nicht bekannt	nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Knochenbrüche[7]	häufig		häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Glukosurie			gelegentlich
Proteinurie			gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Ödeme[8]			häufig
Müdigkeit			gelegentlich
Untersuchungen			
Gewichtszunahme[9]	häufig	häufig	häufig
Anstieg der Lactatdehydrogenase			gelegentlich
Verringerung der Natriumkonzentration im Serum		sehr selten	sehr selten
Anstieg der Alaninamino- transferase[10]	nicht bekannt		nicht bekannt

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

1 Es kann eine mittelschwere bis schwere Thrombozytopenie, Leukopenie, Erythrozytopenie, Granulozytopenie, Agranulozytose, hämolytische Anämie und Panzytopenie auftreten. Diese Reaktionen sind im Allgemeinen nach Absetzen der Behandlung reversibel.

2 In sehr seltenen Fällen können sich leichte Überempfindlichkeitsreaktionen zu schwerwiegenden Reaktionen wie Dyspnoe, Blutdruckabfall und manchmal Schock entwickeln. Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut wie Juckreiz, Hautausschlag und Urtikaria können auftreten. Kreuzallergien zwischen Sulfonylharnstoffen, Sulfonamiden oder verwandten Substanzen sind möglich.

3 Nach der Markteinführung wurden bei mit Pioglitazon behandelten Patienten Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Diese Reaktionen beinhalten Anaphylaxie, Angioödeme und Urtikaria.

4 Sehstörungen wurden überwiegend im Frühstadium der Behandlung berichtet und sind eine Folge der Veränderungen der Blutzuckerwerte. Diese führen zu einer vorübergehenden Veränderung des Turgors und des Brechungsindexes der Linse, wie sie auch bei anderen hypoglykämischen Arzneimitteln beobachtet werden.

5 Gastrointestinale Beschwerden sind sehr selten und führen selten zum Abbruch der Therapie.

6 Es kann ein Anstieg der Leberenzymwerte auftreten. In sehr seltenen Fällen kann sich eine Leberfunktionsstörung (z.B. mit Cholestase und Ikterus) sowie eine Hepatitis entwickeln, die zu einer Leberinsuffizienz fortschreiten kann.

7 Es wurde eine zusammenfassende Analyse von Nebenwirkungsmeldungen hinsichtlich Knochenbrüchen aus randomisierten, kontrollierten, doppelblinden klinischen Studien über einen Zeitraum von bis zu 3,5 Jahre mit mehr als 8.100 Patienten in den mit Pioglitazon behandelten Gruppen und über 7.400 Patienten in den mit Vergleichsmedikation behandelten Gruppen durchgeführt. Bei Frauen, die Pioglitazon einnahmen, wurde eine höhere Frakturrate (2,6%) beobachtet, verglichen mit 1,7% bei Frauen, die mit einer Vergleichsmedikation behandelt wurden. Bei Männern wurde unter Therapie mit Pioglitazon keine erhöhte Frakturrate ermittelt (1,3% bei Männern, die mit Pioglitazon behandelt wurden versus 1,5% bei Einnahme einer Vergleichsmedikation). In der über einen Zeitraum von 3,5 Jahre laufenden PROactive Studie, traten Frakturen bei 44/870 (5,1%) der mit Pioglitazon behandelten Patientinnen auf, verglichen mit 23/905 (2,5%) bei Patientinnen, die mit einer Vergleichsmedikation behandelt wurden. Bei Männern wurde unter Therapie mit Pioglitazon keine erhöhte Frakturrate ermittelt (1,7% bei Männern, die mit Pioglitazon behandelt wurden versus 2,1% bei Einnahme einer Vergleichsmedikation). Nach der Markteinführung wurden Knochenbrüche sowohl bei männlichen als auch weiblichen Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

8 Ödeme wurden bei 6 – 9% der Patienten berichtet, die in kontrollierten klinischen Studien über ein Jahr mit Pioglitazon behandelt wurden. Die Häufigkeiten von Ödemen in den Vergleichsgruppen (Sulfonylharnstoff, Metformin) betrugen 2 – 5%. Die Ödeme waren in der Regel leicht bis mäßig ausgeprägt und machten für gewöhnlich keinen Therapieabbruch erforderlich.

[9] In kontrollierten Studien versus Vergleichsmedikation betrug die mittlere Gewichtszunahme innerhalb eines Jahres unter Monotherapie mit Pioglitazon 2 – 3 kg. Dies ist vergleichbar mit der Gewichtszunahme, die in einer Vergleichsgruppe unter Sulfonylharnstoff beobachtet wurde. In Kombinationsstudien führte die Gabe von Pioglitazon zusätzlich zu einem Sulfonylharnstoff innerhalb eines Jahres zu einer mittleren Gewichtszunahme von 2,8 kg.

[10] In klinischen Studien mit Pioglitazon traten ALT-Anstiege über das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs hinaus gleich häufig auf wie unter Plazebo, jedoch seltener als in Vergleichsgruppen unter Metformin oder Sulfonylharnstoff. Die mittleren Leberenzymwerte nahmen unter Behandlung mit Pioglitazon ab.

In kontrollierten klinischen Studien war die Häufigkeit von Berichten über Herzinsuffizienz unter der Therapie mit Pioglitazon gleich der in den Plazebo-, Metformin- und Sulfonylharnstoff-Behandlungsgruppen, aber erhöht bei Anwendung im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Insulin. In einer Outcome-Studie bei Patienten mit vorbestehender fortgeschrittener makrovaskulärer Erkrankung war die Häufigkeit einer schweren Herzinsuffizienz unter Pioglitazon um 1,6% höher als unter Plazebo, wenn diese zusätzlich zu einer Therapie gegeben wurde, die Insulin beinhaltete. Dies führte jedoch nicht zu einer Zunahme der Mortalität in dieser Studie. Bei Patienten, die Pioglitazon und Insulin in dieser Studie erhalten haben, wurde ein höherer Prozentsatz von Patienten mit Herzinsuffizienz in der Altersgruppe ≥65 Jahren im Vergleich zu unter 65-Jährigen beobachtet (9,7% verglichen mit 4,0%). Bei Patienten unter Insulinbehandlung ohne Pioglitazon war die Inzidenz für Herzinsuffizienz 8,2% bei Patienten ≥65 Jahren, verglichen mit 4,0% bei Patienten unter 65 Jahren. Seit der Markteinführung wurde unter Pioglitazon über Herzinsuffizienz berichtet. Diese Berichte waren häufiger, wenn Pioglitazon in Kombination mit Insulin oder bei Patienten mit Herzinsuffizienz in der Anamnese angewendet wurde.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien haben Patienten Pioglitazon in einer höheren als der empfohlenen Höchstdosis von 45 mg täglich eingenommen. Bei Einnahme der berichteten Höchstdosis von 120 mg/Tag über vier Tage, anschließend 180 mg/Tag über sieben Tage traten keine Symptome auf.

Nach Einnahme einer Überdosis von Glimepirid kann eine Hypoglykämie auftreten, die 12 bis 72 Stunden anhält und nach anfänglicher Besserung erneut auftreten kann. Symptome können bis zu 24 Stunden nach Einnahme ausbleiben. Im Allgemeinen wird eine stationäre Beobachtung empfohlen. Übelkeit, Erbrechen und Oberbauchschmerzen können auftreten. Die Hypoglykämie kann im Allgemeinen mit neurologischen Symptomen wie Unruhe, Tremor, Sehstörungen, Koordinationsstörungen, Schläfrigkeit, Koma und Krämpfen einhergehen.

Die Behandlung einer Überdosierung von Tandemact besteht in erster Linie darin, durch Einleitung von Erbrechen und anschließendem Trinken von Aktivkohle (Adsorbens) und Natriumsulfat (Laxans) in Wasser oder Limonade die Resorption von Glimepirid zu verhindern. Wenn große Mengen eingenommen wurden, ist eine Magenspülung mit anschließender Gabe von Aktivkohle und Natriumsulfat angezeigt. Im Falle einer (schweren) Überdosierung ist eine intensivmedizinische Behandlung in einem Krankenhaus angezeigt. Mit der Gabe von Glucose sollte sobald wie möglich begonnen werden, sofern erforderlich mit einer intravenösen Bolusinjektion von 50 ml einer 50%-igen Lösung, gefolgt von einer Infusion einer 10%-igen Lösung unter ständiger Überwachung des Blutzuckerspiegels. Die weitere Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

Insbesondere bei Behandlung einer Hypoglykämie aufgrund einer versehentlichen Einnahme von Tandemact bei Säuglingen und kleinen Kindern muss die gegebene Glucosedosis sorgfältig überwacht werden, um das Auftreten einer gefährlichen Hyperglykämie zu vermeiden. Der Blutzuckerspiegel sollte engmaschig überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Kombinationen mit oralen Antidiabetika;
ATC-Code: A10BD06

In Tandemact sind zwei Antidiabetika mit einander ergänzenden Wirkmechanismen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus miteinander kombiniert: das zur Klasse der Thiazolidindione gehörende Pioglitazon und das zur Klasse der Sulfonylharnstoffe gehörende Glimepirid. Thiazolidindione wirken primär über die Verringerung der Insulin-Resistenz, Sulfonylharnstoffe hauptsächlich über eine Induktion der Insulinfreisetzung aus den Betazellen des Pankreas.

Pioglitazon

Die Wirkungen von Pioglitazon werden wahrscheinlich über eine Verringerung der Insulinresistenz vermittelt. Pioglitazon scheint über eine Aktivierung spezifischer Kernrezeptoren (Peroxisome Proliferator activated Receptor-γ) zu wirken, was im Tiermodell zu einer erhöhten Insulinsensitivität von Leber-, Fett- und Skelett-

muskelzellen führt. Es konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Pioglitazon die Glucoseproduktion in der Leber reduziert und die periphere Glucoseverwertung im Falle einer Insulinresistenz steigert.
Die Nüchtern- und postprandiale Blutzuckerkontrolle von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wird verbessert. Diese verbesserte Blutzuckerkontrolle geht mit einer Senkung sowohl der Nüchtern- als auch der postprandialen Plasma-Insulinkonzentrationen einher. Eine klinische Studie mit Pioglitazon versus Gliclazid als Monotherapie wurde über zwei Jahre fortgeführt, um die Zeit bis zum Nachlassen des therapeutischen Effektes zu untersuchen (definiert als HbA_{1c} ≥8,0% nach den ersten 6 Behandlungsmonaten). Die Kaplan-Meier-Analyse zeigte unter Gliclazid eine kürzere Zeitperiode bis zum Nachlassen der Wirksamkeit als unter Pioglitazon. Zum Zeitpunkt nach zwei Jahren nach Beginn der Therapie konnte eine Blutzuckerkontrolle (definiert als HbA_{1c} <8,0%) durch Pioglitazon bei 69% der behandelten Patienten (gegenüber 50% der Patienten unter Gliclazid) aufrechterhalten werden.
In einer Studie über zwei Jahre wurden die Effekte einer Kombinationstherapie von Metformin mit jeweils Pioglitazon oder Gliclazid untersucht. Die glykämische Kontrolle, gemessen als mittlere Änderung im Vergleich zu den HbA_{1c}-Ausgangswerten, war nach einem Jahr zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Während des zweiten Behandlungsjahres verschlechterten sich die HbA_{1c}-Werte unter Pioglitazon in geringerem Maße als unter Gliclazid.
In einer plazebokontrollierten Studie wurden Patienten, deren Blutzucker trotz dreimonatiger Optimierungsphase mit Insulin unzureichend eingestellt war, in eine 12-monatige Behandlung mit Pioglitazon oder Plazebo randomisiert. Bei Patienten unter Pioglitazon reduzierte sich der mittlere HbA_{1c}-Wert um 0,45% verglichen mit den Patienten, die weiterhin nur Insulin erhielten; eine Reduzierung der Insulindosierung in der mit Pioglitazon behandelten Gruppe wurde beobachtet.
Die HOMA-Analyse zeigt, dass Pioglitazon sowohl die Betazellfunktion verbessert als auch die Insulinsensitivität erhöht. Klinische Studien über zwei Jahre haben die Aufrechterhaltung dieser Wirkung belegt.
In klinischen Studien über ein Jahr zeigte sich unter Pioglitazon durchgängig eine statistisch signifikante Abnahme des Albumin/Kreatinin-Quotienten im Vergleich zu den Ausgangswerten.
Die Wirkung von Pioglitazon (Monotherapie mit 45 mg versus Plazebo) wurde in einer kleinen, auf 18 Wochen ausgelegten Studie an Typ-2-Diabetikern geprüft. Die Einnahme von Pioglitazon war mit einer signifikanten Gewichtszunahme verbunden. Dabei nahm das viszerale Fettgewebe signifikant ab, während sich die Masse an extra-abdominalem Fettgewebe vergrößerte. Vergleichbare Veränderungen der Körperfettverteilung unter Pioglitazon gingen mit einer Verbesserung der Insulinsensitivität einher. In den meisten klinischen Studien wurden im Vergleich zu Plazebo eine Reduktion der Gesamtplasma-Triglyzeride und der freien Fettsäuren und ein Anstieg der HDL-Cholesterinspiegel sowie geringfügig, jedoch klinisch nicht signifikant erhöhte LDL-Cholesterinspiegel beobachtet. In klinischen Studien über einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren reduzierte Pioglitazon im Vergleich zu Plazebo, Metformin oder Gliclazid die Gesamtplasmatriglyceride und die freien Fettsäuren und erhöhte die HDL-Cholesterinspiegel. Im Vergleich zu Plazebo wurde unter Pioglitazon kein statistisch signifikanter Anstieg der LDL-Cholesterinspiegel festgestellt, während unter Metformin und Gliclazid verminderte Werte beobachtet wurden. In einer Studie über 20 Wochen reduzierte Pioglitazon nicht nur die Nüchtern-Triglyceride, sondern verbesserte darüber hinaus auch die postprandial erhöhten Triglyceridspiegel, dies sowohl über einen Effekt auf die Triglyzerid-Absorption als auch auf die hepatische Triglyzerid-Synthese. Diese Wirkungen waren unabhängig von den Pioglitazon-Effekten auf den Blutzuckerspiegel und waren im Vergleich zu Glibenclamid statistisch signifikant stärker ausgeprägt.
In der PROactive-Studie, einer kardiovaskulären Outcome-Studie, wurden 5238 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und vorbestehender fortgeschrittener makrovaskulärer Erkrankung in Gruppen randomisiert, die über einen Zeitraum von bis zu 3.5 Jahren zusätzlich zur bereits bestehenden antidiabetischen und kardiovaskulären Therapie entweder Pioglitazon oder Plazebo erhielten. Die Studienpopulation hatte ein Durchschnittsalter von 62 Jahren; die durchschnittliche Dauer des Diabetes betrug 9,5 Jahre. Annähernd ein Drittel der Patienten erhielt Insulin in Kombination mit Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff. Um in die Studie aufgenommen zu werden, mussten bei den Patienten ein oder mehrere der folgenden Ereignisse aufgetreten sein: Myokardinfarkt, Schlaganfall, perkutane kardiale Intervention oder koronararterieller Bypass, akutes Koronarsyndrom, koronare Herzkrankheit oder periphere arterielle Verschlusskrankheit. Fast die Hälfte der Patienten hatte bereits einen Myokardinfarkt und annähernd 20% einen Schlaganfall erlitten. Etwa die Hälfte der Studienpopulation wies in der Anamnese mindestens zwei der kardiovaskulären Einschlusskriterien auf. Fast alle Patienten (95%) erhielten kardiovaskuläre Arzneimittel (Betablocker, ACE-Hemmer, Angiotensin II-Antagonisten, Calciumantagonisten, Nitrate, Diuretika, Aspirin, Statine, Fibrate).
Obwohl die Studie das Ziel hinsichtlich ihres primären Endpunktes verfehlte, welcher eine Kombination aus der Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt, Schlaganfall, akutem Koronarsyndrom, Beinamputation oberhalb des Knöchels, koronarer Revaskularisation und Revaskularisation der Beinarterien darstellte, legen die Ergebnisse nahe, dass mit der Einnahme von Pioglitazon keine kardiovaskulären Langzeitrisiken verbunden sind. Die Häufigkeiten von Ödemen, Gewichtszunahme und Herzinsuffizienz waren jedoch erhöht. Es wurde kein Anstieg der Mortalität aufgrund einer Herzinsuffizienz beobachtet.

Glimepirid

Glimepirid wirkt hauptsächlich über die Stimulation der Insulinfreisetzung aus den Betazellen des Pankreas. Wie bei anderen Sulfonylharnstoffen basiert dieser Effekt auf einer Verbesserung der Empfindlichkeit der

pankreatischen Betazellen auf den physiologischen Glucosereiz. Zusätzlich scheint Glimepirid ausgeprägte extra-pankreatische Effekte zu haben, die auch für andere Sulfonylharnstoffe postuliert werden.

Insulinfreisetzung:

Sulfonylharnstoffe regulieren die Insulinsekretion durch Schließung ATP-abhängiger Kaliumkanäle in der Zellmembran der Betazellen. Die Schließung der Kaliumkanäle führt zu einer Depolarisation der Betazelle und resultiert - durch Öffnen von Calciumkanälen - in einen vermehrten Einstrom von Calcium in die Zelle. Dies führt zu einer Insulinfreisetzung durch Exozytose. Glimepirid bindet mit einer hohen Austauschrate an ein Zellmembranprotein der Betazellen, das mit ATP-empfindlichen Kaliumkanälen assoziiert ist, sich aber von der üblichen Bindungsstelle der Sulfonylharnstoffe unterscheidet.

Extrapankreatische Aktivität:

Extrapankreatische Effekte sind z.B. eine Erhöhung der Insulinsensitivität des peripheren Gewebes und eine Reduktion der hepatischen Insulinaufnahme.

Die Aufnahme von Glucose aus dem Blut in peripheres Muskel- und Fettgewebe erfolgt mit Hilfe eines speziellen Transportproteins, welches in der Zellmembran lokalisiert ist. Der Glucosetransport in diese Gewebe ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei der Glucoseverwertung. Glimepirid erhöht sehr schnell die Anzahl der aktiven Glucosetransport-Moleküle in den Plasmamembranen der Muskel- und Fettzellen, was zu einer Stimulation der Glucoseaufnahme führt. Glimepirid steigert die Aktivität der Glykosyl-Phosphatidylinositol-spezifischen Phospholipase C, die in isolierten Fett- und Muskelzellen mit der Induktion von Lipogenese und Glykogenese korreliert werden kann. Glimepirid hemmt die Glucoseproduktion in der Leber durch eine Erhöhung der intrazellulären Konzentration von Fructose-2,6-bisphosphat, die wiederum die Glukoneogenese hemmt.

Allgemeines:

Bei gesunden Personen liegt die minimal oral wirksame Dosis bei etwa 0,6 mg. Die Wirksamkeit von Glimepirid ist dosisabhängig und reproduzierbar. Die physiologische Antwort auf intensive körperliche Anstrengung, eine Reduzierung der Insulinsekretion, ist unter Glimepirid noch immer vorhanden.

Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Wirkung unabhängig davon, ob Glimepirid 30 Minuten vor oder unmittelbar vor einer Mahlzeit eingenommen wurde. Bei Diabetespatienten kann mit einer einzigen täglichen Gabe eine gute Stoffwechselkontrolle über 24 Stunden erreicht werden.

Obwohl der Hydroxy-Metabolit von Glimepirid eine geringe aber signifikante Reduktion der Serum-Glucose bei gesunden Personen verursachte, macht dies nur einen kleinen Teil der Gesamtwirkung aus.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tandemact eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in Typ 2 Diabetes mellitus gewährt. Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Tandemact

Studien mit gesunden Probanden haben gezeigt, dass Tandemact mit der Gabe von Pioglitazon und Glimepirid in separaten Tabletten bioäquivalent ist.

Die folgenden Angaben entsprechen den pharmakokinetischen Eigenschaften der einzelnen in Tandemact enthaltenen Wirkstoffe.

Pioglitazon

Resorption:

Nach oraler Anwendung wird Pioglitazon schnell resorbiert, wobei die Spitzenkonzentrationen an unverändertem Pioglitazon im Plasma in der Regel 2 Stunden nach Anwendung erreicht werden. Proportionale Anstiege der Plasmakonzentration wurden für Dosierungen im Bereich von 2 – 60 mg beobachtet. Der Steady-state wird 4 – 7 Tage nach Beginn der Einnahme erreicht. Eine wiederholte Anwendung führt nicht zur Akkumulation des Wirkstoffs oder seiner Metaboliten. Die Resorption wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Die absolute Bioverfügbarkeit ist größer als 80%.

Verteilung:

Das geschätzte Verteilungsvolumen beim Menschen beträgt 0,25 l/kg.

Pioglitazon und alle aktiven Metaboliten liegen überwiegend an Plasmaproteine gebunden vor (>99%).

Biotransformation

Pioglitazon wird in der Leber durch Hydroxylierung der aliphatischen Methylengruppen umfassend metabolisiert. Dies geschieht hauptsächlich über das Cytochrom P450 2C8, jedoch können andere Isoformen zusätzlich in geringerem Maße beteiligt sein. Drei der sechs identifizierten Metaboliten sind aktiv (M-II, M-III und M-IV). Wenn Aktivität, Konzentration und Proteinbindung berücksichtigt werden, tragen Pioglitazon und der Metabolit M-III gleichermaßen zur Wirksamkeit bei. Auf dieser Basis entspricht der Beitrag von M-IV zur Wirksamkeit in etwa dem Dreifachen der Wirksamkeit von Pioglitazon, wohingegen die relative Wirksamkeit von M-II minimal ausgeprägt ist.

In Studien in vitro konnten keinerlei Hinweise auf eine Hemmung eines Subtyps von Cytochrom P450 durch Pioglitazon gefunden werden. Die wichtigsten induzierbaren P450 Isoenzyme beim Menschen, 1A, 2C8/9 und 3A4, werden nicht induziert.

In Interaktionsstudien konnte nachgewiesen werden, dass Pioglitazon keinen relevanten Effekt auf die

Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik von Digoxin, Warfarin, Phenprocoumon und Metformin ausübt. Die gleichzeitige Anwendung von Pioglitazon mit Gemfibrozil (einem Cytochrom P450 2C8-Inhibitor) oder mit Rifampicin (einem Cytochrom P450 2C8-Induktor) erhöht bzw. senkt die Plasmakonzentration von Pioglitazon (siehe Abschnitt 4.5).

Elimination

Nach oraler Anwendung von radioaktiv markiertem Pioglitazon beim Menschen wurde der Marker hauptsächlich im Fäzes (55%) und zu einem geringeren Ausmaß im Harn (45%) wiedergefunden. Bei Tieren lässt sich nur eine geringe Menge von unverändertem Pioglitazon im Harn oder Fäzes nachweisen. Die mittlere Plasma-Eliminationshalbwertszeit von unverändertem Pioglitazon beträgt beim Menschen 5 bis 6 Stunden, und die der gesamten aktiven Metaboliten liegt bei 16 bis 23 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Studien mit einmaliger Dosisgabe zeigen eine Linearität der Pharmakokinetik im therapeutischen Dosierungsbereich.

Ältere Patienten:

Die Pharmakokinetik im Steady-state ist bei Patienten über 65 Jahre und älter und jungen Patienten vergleichbar.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Die Plasmakonzentrationen von Pioglitazon und seinen Metaboliten sind bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion niedriger als bei gesunden Probanden, wobei sich die Raten der oralen Clearance der Muttersubstanz aber ähneln. Die Konzentration von freiem (ungebundenem) Pioglitazon bleibt somit unverändert.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Die Gesamtkonzentration von Pioglitazon im Plasma bleibt unverändert, aber das Verteilungsvolumen nimmt zu. Die intrinsische Clearance ist daher verringert, was zu einer größeren ungebundenen Fraktion von Pioglitazon führt.

Glimepirid

Resorption:

Die Bioverfügbarkeit von Glimepirid nach oraler Gabe ist vollständig. Die Aufnahme von Nahrung hat keinen relevanten Einfluss auf die Absorption; lediglich die Absorptionsgeschwindigkeit wird leicht verringert. Maximale Serumkonzentrationen (C_{max}) werden ca. 2,5 Stunden nach der oralen Einnahme erreicht (im Mittel 0,3 µg/ml bei wiederholter Gabe von täglich 4 mg).

Verteilung:

Glimepirid hat ein sehr geringes Verteilungsvolumen (ca. 8,8 Liter), das in etwa dem Verteilungsraum von Albumin entspricht, eine hohe Proteinbindung (>99%) und eine niedrige Clearance (ca. 48 ml/min).

Bei Tieren geht Glimepirid in die Muttermilch über. Glimepirid ist placentagängig und passiert in geringem Maße die Blut-Hirn-Schranke.

Biotransformation und Elimination:

Die mittlere terminale Serumhalbwertszeit, die für die Serumkonzentrationen nach wiederholter Gabe von Bedeutung ist, beträgt ca. 5 bis 8 Stunden. Nach hohen Dosen wurden geringfügig längere Halbwertszeiten festgestellt.

Nach Einmalgabe von radioaktiv markiertem Glimepirid wurde 58% der Radioaktivität im Urin und 35% im Fäzes wiedergefunden. Im Harn wurde kein unveränderter Wirkstoff nachgewiesen. Zwei Metaboliten – höchstwahrscheinlich aus der Verstoffwechselung in der Leber (Hauptenzym ist CYP2C9) resultierend – wurden sowohl im Harn als auch in den Fäzes nachgewiesen: das Hydroxy-Derivat und das Carboxy-Derivat. Nach oraler Gabe von Glimepirid betrugen die terminalen Halbwertszeiten beider Metaboliten jeweils 3 bis 6 bzw. 5 bis 6 Stunden. Der Vergleich von einzelnen und wiederholten täglichen Einmalgaben ergab keine signifikanten Unterschiede bei der Pharmakokinetik, und die intraindividuelle Variabilität war sehr gering. Es entstand keine relevante Akkumulation.

Die Pharmakokinetik war bei Männern und Frauen sowie bei jüngeren und älteren (über 65 Jahre) Patienten ähnlich. Bei Patienten mit niedriger Kreatinin-Clearance bestand ein Trend zu einer erhöhten Glimepirid-Clearance und zu verringerten durchschnittlichen Serumkonzentrationen, was höchstwahrscheinlich aus einer rascheren Elimination aufgrund einer geringeren Proteinbindung resultiert. Die renale Elimination der beiden Metaboliten war vermindert.

Insgesamt muss bei diesen Patienten kein erhöhtes Akkumulationsrisiko angenommen werden.

Die Pharmakokinetik war bei fünf nicht-diabetischen Patienten nach Gallenwegsoperation ähnlich der bei gesunden Probanden.

Linearität/Nicht-Linearität

Es besteht eine lineare Beziehung zwischen Dosis und sowohl C_{max} als auch AUC (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit der in Tandemact enthaltenen Kombination an Wirkstoffen wurden keine tierexperimentellen Studien durchgeführt. Die folgenden Daten sind Ergebnisse von Studien, die mit Pioglitazon bzw. Glimepirid jeweils einzeln durchgeführt wurden.

Pioglitazon
In toxikologischen Studien traten bei Mäusen, Ratten, Hunden und Affen übereinstimmend nach wiederholter Gabe Plasmavolumen-Vergrößerung mit Hämodilution, Anämie und reversibler exzentrischer Herzhypertrophie auf. Zusätzlich wurden vermehrte Fettablagerungen und Infiltrationen beobachtet. Bei Plasmakonzentrationen, die dem 4-fachen und weniger des Plasmaspiegels bei klinischer Anwendung entsprechen, wurden diese Befunde bei allen Spezies gefunden. In Tierstudien mit Pioglitazon traten fötale Wachstumsverzögerungen auf. Dies ist darauf zurückzuführen, dass unter Behandlung mit Pioglitazon die in der Gestation entstehende Hyperinsulinämie und erhöhte Insulinresistenz des Muttertieres vermindert und dadurch die Verfügbarkeit der metabolischen Substrate für das fötale Wachstum verringert wird.
Pioglitazon zeigte in einer umfangreichen Serie von In-vivo-und In-vitro-Studien kein genotoxisches Potential. In Langzeitstudien bis zu 2 Jahren wurden bei der Ratte erhöhte Inzidenzen von Hyperplasien (bei männlichen und weiblichen Ratten) und Tumoren (bei männlichen Ratten) des Harnblasenepithels induziert.
Die Bildung bzw. das Vorhandensein von Harnsteinen mit nachfolgender Reizung und Hyperplasie wurde als Grundlage für die beobachtete karzinogene Reaktion bei männlichen Ratten angesehen. Eine 24-monatige mechanistische Studie an männlichen Ratten zeigte, dass die Verabreichung von Pioglitazon zu einer erhöhten Inzidenz von hyperplastischen Veränderungen in der Blase führte. Eine durch Diät herbeigeführte Ansäuerung verringerte die Inzidenz von Tumoren signifikant, beseitigte sie jedoch nicht. Das Vorhandensein von Mikrokristallen verschlimmerte die hyperplastische Reaktion, wurde aber nicht als primäre Ursache für die hyperplastischen Veränderungen angesehen. Eine Relevanz der karzinogenen Befunde, die bei männlichen Ratten auftraten, kann für den Menschen nicht ausgeschlossen werden.
Bei Mäusen beiderlei Geschlechts traten keine Tumoren auf. Hyperplasien der Harnblase wurden bei Hunden und Affen, die bis zu 12 Monate mit Pioglitazon behandelt wurden, nicht beobachtet.
In einem Tiermodell der familiären adenomatösen Polyposis (FAP) führte die Behandlung mit zwei anderen Thiazolidindionen zu einer erhöhten Häufigkeit von Kolontumoren. Die Relevanz dieser Befunde ist unbekannt.
Glimepirid
Präklinische Effekte wurden entweder nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen und deren Relevanz für den Menschen als gering bewertet wird, oder waren auf die pharmakodynamische Wirkung der Substanz (Hypoglykämie) zurückzuführen. Diese Feststellung basiert auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität. Bei letzteren (Studien zur Embryotoxizität, Teratogenität und Entwicklungstoxizität) wurden unerwünschte Wirkungen beobachtet, von denen man annimmt, dass sie als Folge der durch die Substanz bei den Muttertieren und deren Nachkommen induzierten hypoglykämischen Wirkungen auftraten.
Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA])
Auswirkungen auf die Umwelt werden bei klinischer Anwendung von Pioglitazon nicht erwartet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Hyprolose
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Polysorbat 80

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen; Packungen mit 14, 28, 30, 50, 90 oder 98 Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. Inhaber der Zulassung
Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dänemark

8. Zulassungsnummer

EU/1/06/366/005-010

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

14. August 2008 / 22. März 2012

10. Stand der Information

Mai 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.