

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Tandemact 30 mg/2 mg comprimidos  
Tandemact 30 mg/4 mg comprimidos  
Tandemact 45 mg/4 mg comprimidos

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Tandemact 30 mg/2 mg comprimidos

Cada comprimido contém 30 mg de pioglitazona (sob a forma de cloridrato) e 2 mg de glimepirida.

### *Excipiente com efeito conhecido*

Cada comprimido contém aproximadamente 125 mg de lactose mono-hidratada (ver secção 4.4).

### Tandemact 30 mg/4 mg comprimidos

Cada comprimido contém 30 mg de pioglitazona (sob a forma de cloridrato) e 4 mg de glimepirida.

### *Excipiente com efeito conhecido*

Cada comprimido contém aproximadamente 177 mg de lactose mono-hidratada (ver secção 4.4).

### Tandemact 45 mg/4 mg comprimidos

Cada comprimido contém 45 mg de pioglitazona (sob a forma de cloridrato) e 4 mg de glimepirida.

### *Excipiente com efeito conhecido*

Cada comprimido contém aproximadamente 214 mg de lactose mono-hidratada (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

### Tandemact 30 mg/2 mg comprimidos

Cor branca a branco sujo, forma redonda, convexa e tendo gravado "4833 G" numa das faces e "30/2" na outra face.

### Tandemact 30 mg/4 mg comprimidos

Cor branca a branco sujo, forma redonda, convexa e tendo gravado "4833 G" numa das faces e "30/4" na outra face.

### Tandemact 45 mg/4 mg comprimidos

Cor branca a branco sujo, forma redonda e chata e tendo gravado "4833 G" numa das faces e "45/4" na outra face.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Tandemact está indicado como tratamento de segunda linha de doentes adultos com diabetes mellitus tipo 2 com intolerância à metformina ou para quem a metformina está contraindicada e que já estão a ser tratados com uma combinação de pioglitazona e glimepirida.

Após o início da terapêutica com pioglitazona, os doentes deverão ser reavaliados após 3 a 6 meses para avaliar a adequação da resposta ao tratamento (por ex., redução da HbA<sub>1C</sub>). Em doentes que não

revelam uma resposta adequada, a pioglitazona deve ser descontinuada. Com base nos potenciais riscos associados à terapêutica prolongada, os prescritores devem confirmar que o benefício da pioglitazona é mantido através de avaliações de rotina subsequentes (ver secção 4.4).

## **4.2 Posologia e modo de administração**

### Posologia

A dose recomendada de Tandemact é de um comprimido uma vez ao dia.

Se os doentes notificarem hipoglicemia, a dose de Tandemact deve ser reduzida ou dever-se-á considerar uma terapêutica de combinação livre.

Se os doentes estão a tomar pioglitazona em combinação com uma sulfonilureia que não a glimepirida, os doentes devem ser estabilizados com pioglitazona e glimepirida utilizadas concomitantemente antes de passar para Tandemact.

### Populações especiais

#### *Idosos*

Os médicos devem iniciar o tratamento com a dose mais baixa disponível e aumentar a dose de forma progressiva, principalmente quando a pioglitazona é usada em combinação com insulina (ver secção 4.4 Retenção de líquidos e insuficiência cardíaca).

#### *Compromisso renal*

Tandemact não deve ser utilizado em doentes com doenças graves da função renal (depuração da creatinina < 30 ml/minuto, ver secção 4.3).

#### *Compromisso hepático*

Tandemact não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático (ver secção 4.3 e 4.4).

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Tandemact em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### Modo de administração

Os comprimidos são tomados oralmente, um pouco antes ou com a primeira refeição principal. Os comprimidos devem ser deglutidos com um copo de água.

## **4.3 Contraindicações**

Tandemact está contraindicado em doentes com:

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, ou outras sulfonilureias ou sulfonamidas.
- Insuficiência cardíaca ou história de insuficiência cardíaca (estádios NYHA I a IV)
- Cancro da bexiga ou história prévia de cancro da bexiga
- Hematúria macroscópica não investigada
- Compromisso hepático
- Diabetes mellitus tipo 1
- Coma diabético
- Cetoacidose diabética
- Doenças graves da função renal (depuração da creatinina < 30 ml/min)
- Gravidez
- Amamentação (ver secção 4.6)

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Não existe experiência em ensaios clínicos com outros medicamentos anti-hiperglicémicos orais adicionados ao tratamento com Tandemact ou administrados concomitantemente com glimepirida e pioglitazona.

##### Hipoglicemia

Quando as refeições são tomadas a horas irregulares ou são saltadas, o tratamento com Tandemact poderá originar hipoglicemia devido ao componente de sulfonilureia. Os sintomas podem, quase sempre, ser controlados prontamente mediante a ingestão imediata de hidratos de carbono (açúcar). Os adoçantes artificiais não têm qualquer efeito.

Da experiência com outras sulfonilureias sabe-se que, apesar das medidas tomadas inicialmente e que foram bem sucedidas, poderá reaparecer hipoglicemia. A hipoglicemia grave ou hipoglicemia prolongada, controlada apenas temporariamente pelas quantidades habituais de açúcar, requerem tratamento médico imediato e, ocasionalmente, hospitalização.

O tratamento com Tandemact requer a monitorização regular de controlo glicémico.

##### Retenção de fluidos e insuficiência cardíaca

A pioglitazona pode causar retenção de fluidos o que pode exacerbar ou precipitar uma insuficiência cardíaca. No tratamento de doentes que têm pelo menos um fator de risco para desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva (por ex., enfarte do miocárdio prévio ou doença sintomática das artérias coronárias ou idosos), os médicos devem começar com a dose mais baixa disponível de pioglitazona e aumentar a dose gradualmente. Os doentes devem ser observados para pesquisa de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, aumento de peso ou edema, principalmente aqueles com uma reserva cardíaca reduzida. Ocorreram casos de insuficiência cardíaca notificados após a comercialização, quando a pioglitazona foi utilizada em combinação com a insulina, ou em doentes com uma história de insuficiência cardíaca. Uma vez que a insulina e a pioglitazona estão ambas associadas à retenção de fluidos, a sua administração concomitante pode aumentar o risco de edema. Foram também notificados, após a comercialização, casos de edema periférico e insuficiência cardíaca, em doentes a utilizar concomitantemente pioglitazona e medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides, incluindo inibidores seletivos da COX-2. O Tandemact deve ser descontinuado se ocorrer qualquer deterioração na função cardíaca.

Foi realizado um estudo para avaliar as consequências cardiovasculares da pioglitazona em doentes com menos de 75 anos de idade com diabetes mellitus tipo 2 e doença macrovascular grave pré-existente. À terapêutica antidiabética e cardiovascular existente adicionou-se pioglitazona ou placebo por um período máximo de 3,5 anos. Este estudo mostrou um aumento de notificações de insuficiência cardíaca, contudo tal não originou um aumento da mortalidade neste estudo.

##### Idosos

A combinação com insulina deve ser considerada com precaução nos idosos devido ao risco aumentado de insuficiência cardíaca grave.

Tendo em conta os riscos associados à idade (principalmente cancro da bexiga, fraturas e insuficiência cardíaca), o balanço dos benefícios e dos riscos deve ser cuidadosamente considerado tanto antes como durante o tratamento nos idosos.

##### Cancro da bexiga

Foram notificados casos de cancro da bexiga com maior frequência na meta-análise dos ensaios clínicos controlados com pioglitazona (19 casos em 12.506 doentes, 0,15%) do que nos grupos controlo (7 casos em 10.212 doentes, 0,07%), Taxa de Risco (TR) = 2,64 [95% Intervalo de Confiança

(IC) 1,11-6,31,  $p = 0,029$ ]. Após a exclusão de doentes cuja exposição ao fármaco em estudo, aquando do diagnóstico de cancro da bexiga, era inferior a um ano, verificaram-se 7 casos (0,06%) com pioglitazona e 2 casos (0,02%) nos grupos controlo. Estudos epidemiológicos sugeriram também um pequeno aumento do risco de cancro da bexiga em doentes diabéticos tratados com pioglitazona, embora nem todos os estudos tenham identificado um aumento estatisticamente significativo do risco.

Os fatores de risco do cancro da bexiga devem ser avaliados antes de iniciar o tratamento com pioglitazona (os riscos incluem idade, história de tabagismo, exposição a alguns agentes ocupacionais ou de quimioterapia, por ex., ciclofosfamida ou tratamento prévio com radiação na região pélvica). Toda a hematúria macroscópica deve ser investigada antes de começar o tratamento com pioglitazona.

Os doentes devem ser aconselhados a consultar imediatamente o seu médico se desenvolverem hematúria macroscópica ou outros sintomas, como disúria ou urgência em urinar, durante o tratamento.

### Função hepática

Durante a experiência após a comercialização, foram notificados casos muito raros de enzimas hepáticas elevadas e disfunção hepato-celular com a pioglitazona e glimepirida (ver secção 4.8). Embora em casos muito raros tenham sido notificados desfechos fatais, não foi estabelecida uma relação causal.

Recomenda-se assim, que os doentes tratados com Tandemact façam uma monitorização periódica das enzimas hepáticas. As enzimas hepáticas devem ser verificadas antes do início da terapêutica com Tandemact em todos os doentes. A terapêutica com Tandemact não deve ser iniciada em doentes com os níveis enzimáticos de base aumentados ( $ALT > 2,5$  x o limite superior normal) ou com qualquer evidência de doença hepática.

No seguimento do início da terapêutica com Tandemact, recomenda-se que as enzimas hepáticas sejam monitorizadas periodicamente de acordo com a avaliação clínica. Se os níveis de ALT aumentarem para 3 x o limite superior do normal durante a terapêutica com Tandemact, os níveis das enzimas hepáticas devem ser reavaliados o mais brevemente possível. Se os níveis de ALT permanecerem  $> 3$  x o limite superior normal, a terapêutica deve ser interrompida. Se qualquer doente desenvolver sintomas que sugiram disfunção hepática, os quais podem incluir náuseas inexplicadas, vômitos, dor abdominal, fadiga, anorexia e/ou urina escura, as enzimas hepáticas devem ser verificadas. A decisão de continuar ou não a terapêutica do doente com Tandemact deve ser guiada pela avaliação clínica resultante dos resultados laboratoriais. Se for observada icterícia, o medicamento deve ser interrompido.

### Aumento de peso

Em ensaios clínicos com pioglitazona e sulfonilureia em monoterapia ou em combinação houve evidência de aumento de peso relacionado com a dose, o que se pode dever à acumulação de gordura e, em alguns casos associado à retenção de fluidos. Em alguns casos o aumento de peso pode ser um sintoma de insuficiência cardíaca, por isso o peso deve ser vigiado regularmente. Parte do tratamento da diabetes é o controlo do regime alimentar. Os doentes devem ser aconselhados a cumprirem rigorosamente uma dieta com controlo de calorias.

### Hematologia

As alterações verificadas na hematologia com tratamento com glimepirida foram raras (ver secção 4.8). O tratamento com Tandemact requer, por conseguinte, monitorização hematológica regular (especialmente leucócitos e plaquetas).

Durante a terapêutica com pioglitazona verificou-se uma pequena redução na hemoglobina média (4% de redução relativa) e no hematócrito (4,1% de redução relativa), consistente com hemodiluição. Verificaram-se alterações semelhantes nos ensaios comparativos controlados com pioglitazona em doentes tratados com metformina (reduções relativas de 3-4% na hemoglobina e 3,6-4,1% no

hematócrito) e em menor grau com sulfonilureia e insulina (1-2% e 1-3,2% de reduções relativas na hemoglobina e hematócrito, respetivamente).

O tratamento de doentes com deficiência de G6PD com agentes de sulfonilureias pode originar anemia hemolítica. Como a glimepirida pertence à classe de químicos dos medicamentos de sulfonilureias, é necessário estar muito atento aos doentes com deficiência de G6PD, devendo considerar-se uma alternativa que não inclua sulfonilureias.

#### Afeções oculares

As notificações após a comercialização de um novo desencadeamento ou agravamento de edema macular diabético com diminuição da acuidade visual foram notificados com as tiazolidinedionas, incluindo a pioglitazona. Muitos destes doentes notificaram edema periférico em simultâneo. Não é claro se existe ou não uma associação direta entre a pioglitazona e o edema macular mas o prescriptor deve ter em atenção a possibilidade de edema macular no caso de os doentes notificarem perturbações na acuidade visual; deve considerar-se um exame oftalmológico adequado.

#### Síndrome de ovário poliquístico

Como consequência da ação aumentada da insulina, o tratamento com pioglitazona em doentes com síndrome de ovário poliquístico pode resultar no reaparecimento da ovulação. Estas doentes podem correr o risco de engravidarem. As doentes devem ser avisadas do risco da gravidez e se uma doente pretender engravidar ou se ficar grávida, o tratamento deve ser descontinuado (ver secção 4.6).

#### Outras

Numa análise efetuada aos relatórios das reações adversas de fraturas ósseas ocorridos em ensaios clínicos aleatorizados, controlados, em dupla ocultação, observou-se um aumento da incidência de fraturas ósseas nas mulheres (ver secção 4.8).

A incidência de fraturas calculada foi de 1,9 fraturas por cada 100 doentes-ano em mulheres tratadas com pioglitazona e 1,1 fraturas por cada 100 doentes-ano em mulheres tratadas com comparador. O excesso de risco de fraturas observado para as mulheres a tomar pioglitazona neste conjunto de dados, é por isso de 0,8 fraturas por 100 doentes-ano de utilização.

Alguns estudos epidemiológicos indicaram um risco aumentado de fratura, semelhante em homens e mulheres.

O risco de fraturas deve ser considerado no acompanhamento a longo prazo de doentes tratados com pioglitazona (ver secção 4.8).

A pioglitazona deverá ser utilizada com precaução durante a administração concomitante de inibidores (p. ex. gemfibrozil) ou indutores (p. ex. rifampicina) do citocromo P450 2C8. O controlo glicémico deverá ser cuidadosamente monitorizado. Deverá ser considerado o ajuste de dose de pioglitazona dentro do regime posológico recomendado ou alterações ao tratamento da diabetes (ver secção 4.5).

Os comprimidos contêm lactose mono-hidratada e como tal não devem ser administrados a doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não existem estudos formais de interação para o Tandemact, contudo, a utilização concomitante das substâncias ativas em doentes em utilização clínica não teve como resultado interações inesperadas.

Os parágrafos seguintes refletem as informações disponíveis sobre as substâncias ativas individualmente (pioglitazona e glimepirida).

### Pioglitazona

A administração concomitante de pioglitazona com gemfibrozil (um inibidor do citocromo P450 2C8) originou um aumento de três vezes na AUC da pioglitazona. Poderá ser necessária uma diminuição da dose de pioglitazona quando gemfibrozil for administrado concomitantemente. Deverá ser considerada a monitorização cuidadosa do controlo da glicemia (ver secção 4.4). A administração concomitante de pioglitazona com rifampicina (um indutor do citocromo P450 2C8) originou uma diminuição de 54% na AUC da pioglitazona. A dose de pioglitazona poderá ter que ser aumentada quando a rifampicina for administrada concomitantemente. Deverá ser considerada uma monitorização cuidadosa do controlo da glicemia (ver secção 4.4).

Os estudos de interação demonstraram que a pioglitazona não exerce efeitos relevantes quer sobre a farmacocinética quer sobre a farmacodinâmica da digoxina, varfarina, femprocumom e metformina. A administração conjunta de pioglitazona com as sulfonilureias não parece afetar a farmacocinética da sulfonilureia. Os estudos efetuados no ser humano não sugerem indução das principais isoformas indutíveis (1A, 2C8/9 e 3A4) do citocromo P450. Os estudos *in vitro* não demonstraram uma inibição de qualquer subtipo do citocromo P450. Não se preveem interações com substâncias metabolizadas por estas enzimas como, por exemplo, contraceptivos orais, ciclosporina, bloqueadores dos canais de cálcio e inibidores da HMGCoA reductase.

### Glimepirida

Se a glimepirida for tomada em simultâneo com determinados outros medicamentos, poderão ocorrer aumentos e diminuições da ação hipoglicémica da glimepirida. Por este motivo, o doente só deverá tomar outros medicamentos juntamente com o Tandemact com o conhecimento (ou indicação) do médico.

Com base na experiência com a glimepirida e outras sulfonilureias torna-se necessário mencionar as seguintes interações.

Potenciação do efeito hipoglicemiante e como tal, em alguns casos, poderá ocorrer hipoglicemia quando uma das seguintes substâncias ativas é tomada, por exemplo:

fenilbutazona, azapropazona e oxifenbutazona  
insulina e outros produtos orais antidiabéticos  
metformina  
salicilatos e ácido p-amino salicílico  
esteroides anabolizantes e hormonas sexuais masculinas  
cloranfenicol  
claritromicina  
anticoagulantes cumarínicos  
disopiramida  
fenfluramina  
fibratos  
inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA)  
fluoxetina  
alopurinol  
simpatolíticos  
ciclo-, tro- e ifosfamidas  
sulfinpirazona  
determinadas sulfonamidas de ação prolongada  
tetraciclina  
inibidores da MAO  
antibióticos que contêm quinolonas  
probenecida

miconazol  
pentoxifilina (dose elevada, via parentérica)  
tritoqualina  
fluconazol

Enfraquecimento do efeito hipoglicemiante e como tal, poderá ocorrer aumento dos níveis de glicemia quando uma das seguintes substâncias ativas é tomada, por exemplo:

estrogénios e progestogénios,  
saluréticos, diuréticos de tiazida,  
agentes estimuladores da tiroide, glucocorticoides,  
derivados de fenotiazina, clorpromazina,  
adrenalina e simpaticomiméticos,  
ácido nicotínico (doses elevadas) e derivados de ácido nicotínico,  
laxantes (utilização prolongada),  
fenitoína, diazóxido,  
glucagon, barbitúricos e rifampicina,  
acetazolamida

Antagonistas H<sub>2</sub>, betabloqueadores, clonidina e reserpina podem originar uma potenciação ou enfraquecimento do efeito de diminuição da glicemia.

Sob o efeito das substâncias ativas simpaticolíticas, tais como beta-bloqueadores, clonidina, guanetidina e a reserpina, pode manifestar-se uma redução ou ausência dos sintomas da contra-regulação adrenérgica da hipoglicemia.

A ingestão de álcool pode potenciar ou enfraquecer a ação hipoglicémica da glimepirida de uma maneira imprevisível.

A glimepirida pode potenciar ou enfraquecer os efeitos dos derivados cumarínicos.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção em homens e mulheres

Tandemact não é recomendado em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos. Caso uma doente deseje engravidar, o tratamento com Tandemact deve ser descontinuado.

##### Gravidez

###### *Riscos associados à pioglitazona*

Não existem dados suficientes sobre a utilização de pioglitazona em mulheres grávidas. Os estudos da pioglitazona em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

###### *Riscos associados à glimepirida*

Não existem dados suficientes sobre a utilização de glimepirida em mulheres grávidas. Os estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva, provavelmente ligada à ação farmacológica (hipoglicemia) da glimepirida.

Tandemact é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3). No caso da ocorrência de uma gravidez, o tratamento com Tandemact deve ser descontinuado.



## Amamentação

Os derivados das sulfonilureias como a glimepirida passam para o leite materno. Demonstrou-se que a pioglitazona se encontra presente no leite de ratas em fase de aleitamento. Desconhece-se se a pioglitazona é excretada no leite humano.

Tandemact é contraindicado em mulheres durante a amamentação (ver secção 4.3).

## Fertilidade

Em estudos de fertilidade animal com pioglitazona, não se observou qualquer efeito na copulação, impregnação ou índice de fertilidade.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Tandemact sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. A capacidade de concentração e de reação do doente poderá ser condicionada pela hipoglicemia ou pela hiperglicemia da glimepirida ou, por exemplo, por perturbações visuais. Este facto pode constituir um fator de risco em situações nas quais estas capacidades sejam de especial importância (por ex., conduzir um automóvel ou utilizar máquinas).

Os doentes devem ser avisados de que devem tomar precauções no sentido de evitar situações de hipoglicemia durante a condução. Isto é particularmente importante para os doentes que têm uma perceção reduzida ou inexistente dos avisos de hipoglicemia, ou que sofrem episódios frequentes de hipoglicemia. Deve considerar-se se é ou não aconselhável a condução ou utilização de máquinas nestas circunstâncias.

Os doentes com perturbações visuais devem ser cuidadosos ao conduzir ou utilizar máquinas.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

Foram realizados ensaios clínicos com pioglitazona e glimepirida administradas de forma concomitante (ver secção 5.1). A maioria das reações hipoglicémicas ocorre de imediato devido ao componente sulfonilureia de Tandemact. Os sintomas podem quase sempre ser prontamente controlados por ingestão imediata de hidratos de carbono (açúcar). Esta é uma reação séria que pode ocorrer com pouca frequência ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) (ver secção 4.4). A trombocitopenia, leucopenia, eritrocitopenia, granulocitopenia, agranulocitose, anemia hemolítica e pancitopenia moderadas a graves podem ocorrer raramente ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) (ver secção 4.4). Outras reações, como fratura óssea, aumento de peso e edema podem ocorrer frequentemente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) (ver secção 4.4).

#### Lista tabular de reações adversas

As reações adversas notificadas em estudos em dupla ocultação e na experiência após a comercialização são apresentadas abaixo como o termo preferencial MedDRA por classes de sistema de órgãos e frequência absoluta. As frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); muito raras ( $< 1/10\ 000$ ); desconhecidas (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas são apresentadas por ordem de incidência decrescente, seguida de ordem de gravidade decrescente.

Reação adversa	Frequência das reações adversas		
	Pioglitazona	Glimepirida	Tandemact
<b>Infeções e infestações</b>			
infeção do trato respiratório superior	frequente		frequente
sinusite	pouco frequente		pouco frequente

Reação adversa	Frequência das reações adversas		
	Pioglitazona	Glimepirida	Tandemact
<b>Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)</b>			
cancro da bexiga	pouco frequente		pouco frequente
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>			
alterações na hematologia <sup>1</sup>		rara	rara
<b>Doenças do sistema imunitário</b>			
choque alérgico <sup>2</sup>		muito rara	muito rara
vasculite alérgica <sup>2</sup>		muito rara	muito rara
hipersensibilidade e reações alérgicas <sup>3</sup>	desconhecida		desconhecida
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>			
hipoglicemia			pouco frequente
aumento de apetite			pouco frequente
<b>Doenças do sistema nervoso</b>			
tontura			frequente
hipoestesia	frequente		frequente
dor de cabeça			pouco frequente
insónia	pouco frequente		pouco frequente
<b>Afeções oculares</b>			
perturbação visual <sup>4</sup>	frequente		pouco frequente
edema macular	desconhecida		desconhecida
<b>Afeções do ouvido e do labirinto</b>			
vertigens			pouco frequente
<b>Doenças gastrointestinais<sup>5</sup></b>			
flatulência			frequente
vómitos		muito rara	muito rara
diarreia		muito rara	muito rara
náuseas		muito rara	muito rara
dor abdominal		muito rara	muito rara
pressão abdominal		muito rara	muito rara
sensação de enfartamento no estômago		muito rara	muito rara
<b>Afeções hepatobiliares<sup>6</sup></b>			
hepatite		muito rara	muito rara
compromisso da função hepática (com colestase e icterícia)		muito rara	muito rara
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>			
transpiração			pouco frequente
hipersensibilidade à luz		muito rara	muito rara
urticária <sup>2</sup>		desconhecida	desconhecida
comichão <sup>2</sup>		desconhecida	desconhecida
erupção cutânea <sup>2</sup>		desconhecida	desconhecida
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>			
fratura óssea <sup>7</sup>	frequente		frequente
<b>Doenças renais e urinárias</b>			
glicosúria			pouco frequente
proteinúria			pouco frequente
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>			
edema <sup>8</sup>			frequente
fadiga			pouco frequente

Reação adversa	Frequência das reações adversas		
	Pioglitazona	Glimepirida	Tandemact
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>			
aumento de peso <sup>9</sup>	frequente	frequente	frequente
aumento da desidrogenase láctea			pouco frequente
diminuição das concentrações séricas sódicas		muito rara	muito rara
aumento da alanina aminotransferase <sup>10</sup>	desconhecida		desconhecida

#### Descrição de reações adversas assinaladas

<sup>1</sup> Podem ocorrer condições de trombocitopenia, leucopenia, eritrocitopenia, granulocitopenia, agranulocitose, anemia hemolítica e pancitopenia com intensidade moderada a grave. Geralmente estas condições são reversíveis após a interrupção do tratamento.

<sup>2</sup> Em casos muito raros, as reações de hipersensibilidade ligeira podem evoluir para reações graves com dispneia, descida da tensão arterial e por vezes choque. As reações de hipersensibilidade da pele podem ocorrer sob a forma de prurido, erupção cutânea e urticária. É possível a alergenicidade cruzada com sulfonilureias, sulfonamidas ou substâncias relacionadas.

<sup>3</sup> Foram notificados casos de reações de hipersensibilidade em doentes tratados com pioglitazona após a comercialização. Estas reações incluem anafilaxia, angioedema e urticária.

<sup>4</sup> Foram notificadas perturbações visuais, principalmente no início do tratamento e estão relacionadas com alterações na glicemia devido a alteração temporária na turgescência e índice de refração do cristalino, conforme observado com outros medicamentos hipoglicémicos.

<sup>5</sup> As queixas gastrointestinais são muito raras e raramente levam à interrupção da terapia.

<sup>6</sup> Poderá ocorrer aumento das enzimas hepáticas. Em casos muito raros, poderá desenvolver-se um compromisso da função hepática (por ex. com colestase e icterícia), bem como hepatite, que poderá progredir para insuficiência hepática.

<sup>7</sup> Foi efetuada uma análise dos relatórios de acontecimentos adversos de fraturas ósseas ocorridos em ensaios clínicos, aleatorizados, controlados com comparador, duplamente cegos, em mais de 8.100 doentes nos grupos tratados com pioglitazona e 7.400 doentes nos grupos tratados com comparador até 3,5 anos. Observou-se uma taxa de fraturas mais elevada em mulheres a tomarem pioglitazona (2,6%) *versus* o comparador (1,7%). Não se observou um aumento das taxas de fraturas em homens tratados com pioglitazona (1,3%) *versus* o comparador (1,5%). No ensaio de 3,5 anos, PROactive, 44/870 (5,1%; 1,0 fraturas por 100 doentes-ano) de doentes do sexo feminino tratadas com pioglitazona tiveram fraturas, comparativamente com 23/905 (2,5%; 0,5 fraturas por 100 doentes-ano) de doentes do sexo feminino tratadas com comparador. O excesso de risco de fraturas observado para as mulheres tratadas com pioglitazona neste estudo é assim de 0,5 fraturas por 100 doentes-ano de utilização. Não se observou um aumento das taxas de fraturas em homens tratados com pioglitazona (1,7%) *versus* comparador (2,1%). Após a comercialização, foram notificados casos de fraturas ósseas em doentes de ambos os sexos, masculino e feminino (ver secção 4.4).

<sup>8</sup> Foi notificado edema em 6-9% de doentes tratados com pioglitazona ao longo de um ano em ensaios clínicos controlados. A incidência de edema para grupos de comparação (sulfonilureia, metformina) foi de 2-5%. Os casos de edema notificados foram, de um modo geral, de gravidade ligeira a moderada e normalmente não foi necessário proceder à interrupção do tratamento.

<sup>9</sup> Em ensaios controlados com comparador ativo, a média de aumento do peso com pioglitazona administrada em monoterapia foi de 2-3 kg ao longo de um ano. Estes resultados são semelhantes aos do grupo de comparação ativo de sulfonilureia. Em ensaios combinados, a pioglitazona adicionada a uma sulfonilureia teve como resultado um aumento de 2,8 kg do peso médio ao longo de um ano.

<sup>10</sup> Em ensaios clínicos com pioglitazona, a incidência de aumentos de ALT três vezes superiores ao limite superior ao normal foi igual ao placebo mas inferior ao observado nos grupos de comparação com metformina ou sulfonilureia. Os níveis médios de enzimas hepáticas diminuíram com o tratamento com pioglitazona.

Em ensaios clínicos controlados, a incidência de notificações de insuficiência cardíacas com tratamento com pioglitazona foi igual ao ocorrido com os grupos de tratamento com placebo, metformina e sulfonilureia, mas aumentou quando utilizado em terapêutica de combinação com insulina. Num estudo de resultado de doentes com doença macrovascular grave pré-existente, a incidência de insuficiência cardíaca grave foi 1,6% mais alta com a pioglitazona do que com placebo, quando adicionada a terapêutica que incluía insulina. No entanto, isto não levou a um aumento da mortalidade neste estudo. Neste estudo em doentes que receberam pioglitazona e insulina, foi observada uma maior percentagem de doentes com insuficiência cardíaca nos doentes com idade  $\geq 65$  anos, em comparação com os de idade inferior a 65 anos (9,7% em comparação com 4,0%). Em doentes a tomar insulina sem pioglitazona, a incidência de insuficiência cardíaca foi de 8,2% nos doentes  $\geq 65$  anos, em comparação a 4,0% em doentes com menos de 65 anos. Na utilização comercial de pioglitazona foram notificados casos de insuficiência cardíaca, e mais frequentemente quando a pioglitazona foi utilizada em combinação com insulina ou em doentes com uma história de insuficiência cardíaca (ver secção 4.4).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

#### **4.9 Sobredosagem**

Em ensaios clínicos, houve doentes que tomaram doses elevadas de pioglitazona superiores à dose mais alta recomendada de 45 mg por dia. A dose mais alta notificada de 120 mg/dia durante quatro dias, seguida por 180 mg/dia durante sete dias, não esteve associada a quaisquer sintomas.

Após ingestão de uma sobredose de glimepirida, poderá ocorrer hipoglicemia, com uma duração de 12 a 72 horas, e poderá reocorrer após recuperação inicial. Poderá não haver sintomas até 24 horas após ingestão. Em geral, recomenda-se que o doente fique em observação no hospital. Podem ocorrer náuseas, vômitos e dor epigástrica. A hipoglicemia pode, em geral, ser acompanhada de sintomas neurológicos como agitação, tremor, perturbações visuais, problemas de coordenação, sonolência, coma e convulsões.

O tratamento de sobredosagem de Tandemact consiste primeiramente em impedir a absorção da glimepirida mediante indução do vômito, bebendo em seguida água ou limonada com carvão ativado (adsorvente) e sulfato de sódio (laxante). Se tiverem sido ingeridas grandes quantidades, a lavagem gástrica está indicada, seguida de carvão ativado e sulfato de sódio. No caso de sobredosagem (grave), é indicada a hospitalização numa unidade de cuidados intensivos. Inicie a administração da glucose o mais rapidamente possível, se necessário por injeção intravenosa em bólus de 50 ml de uma solução a 50%, seguida de uma perfusão de uma solução a 10% com monitorização rigorosa da glicemia. O restante tratamento deve ser sintomático.

Em particular no tratamento da hipoglicemia em bebés e crianças pequenas devido à toma acidental de Tandemact, a dose de glucose administrada deve ser cuidadosamente controlada para evitar a possibilidade de produzir hiperglicemia perigosa. A glicemia deverá ser cuidadosamente monitorizada.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos utilizados na diabetes, associações de medicamentos orais para diminuição da glicemia; código ATC: A10BD06.

Tandemact combina duas substâncias ativas anti-hiperglicémicas com mecanismos de ação complementares para melhorar o controlo da glicemia em doentes com diabetes mellitus tipo 2: pioglitazona, membro da classe das tiazolidinedionas e glimepirida, membro da classe das sulfonilureias. As tiazolidinedionas atuam principalmente por redução da resistência à insulina e as sulfonilureias atuam principalmente por indução de libertação de insulina das células beta pancreáticas.

#### Pioglitazona

Os efeitos da pioglitazona podem ser mediados por uma redução da resistência à insulina. A pioglitazona parece atuar através da ativação de recetores nucleares específicos (gama recetor ativado pelo proliferador de peroxissoma) conduzindo a uma sensibilidade aumentada à insulina por parte das células hepáticas, adiposas e músculo-esqueléticas em animais. Foi demonstrado que o tratamento com pioglitazona reduz a produção hepática de glucose e aumenta a eliminação periférica de glucose no caso de resistência à insulina.

O controlo glicémico pós-prandial e em jejum melhora em doentes com diabetes mellitus tipo 2. O controlo glicémico melhorado está associado a uma redução nas concentrações de insulina plasmática pós-prandial e em jejum. Um ensaio clínico com pioglitazona *versus* gliclazida em monoterapia, foi alargado até dois anos, de modo a avaliar o tempo até à falência do tratamento (definido pelo aparecimento de  $HbA_{1c} \geq 8,0\%$  após os primeiros seis meses de tratamento). A análise Kaplan-Meier mostrou um menor período de tempo até à falência do tratamento em doentes tratados com gliclazida, comparativamente com pioglitazona. Aos dois anos, o controlo da glicemia (definido como  $HbA_{1c} < 8,0\%$ ) manteve-se em 69% dos doentes tratados com pioglitazona, comparativamente com 50% de doentes tratados com gliclazida. Num ensaio clínico de terapêutica de combinação, com a duração de dois anos em que se comparou a pioglitazona com a gliclazida quando adicionadas a metformina, o controlo da glicemia medido como alteração média do valor basal de  $HbA_{1c}$ , foi semelhante entre os grupos de tratamento após um ano. A taxa de deterioração de  $HbA_{1c}$  durante o segundo ano foi menor com pioglitazona do que com gliclazida.

Num ensaio controlado por placebo, doentes com controlo glicémico inadequado apesar de um período de otimização de insulina de três meses foram aleatorizados para serem tratados com pioglitazona ou placebo durante 12 meses. Os doentes a tomar pioglitazona apresentaram uma redução média de 0,45% do  $HbA_{1c}$  comparativamente com aqueles que continuaram a tomar insulina isolada, e uma redução da dose de insulina no grupo tratado com pioglitazona.

A análise HOMA mostra que a pioglitazona melhora a função da célula beta, assim como aumenta a sensibilidade à insulina. Ensaio clínico de dois anos de duração demonstraram a manutenção deste efeito.

Em ensaios clínicos de um ano de duração, a pioglitazona provocou de modo consistente uma redução estatisticamente significativa na relação albumina/creatinina comparativamente com o valor basal.

O efeito de pioglitazona (45 mg monoterapia *vs.* placebo) foi avaliado num pequeno estudo de 18 semanas em diabéticos tipo 2. À pioglitazona foi associado um aumento de peso significativo. A gordura visceral diminuiu significativamente, enquanto a gordura extra-abdominal aumentou. Alterações semelhantes na distribuição da gordura corporal com pioglitazona foram acompanhadas por uma melhoria da sensibilidade à insulina. Na maioria dos ensaios clínicos, foram observadas reduções de triglicéridos e ácidos gordos livres plasmáticos totais e níveis aumentados de colesterol HDL quando comparadas com placebo, com aumentos pequenos, mas não clinicamente significativos,

dos níveis de colesterol LDL. Em ensaios clínicos até dois anos de duração, a pioglitazona reduziu os triglicéridos e os ácidos gordos livres totais no plasma e aumentou os níveis de colesterol HDL, comparativamente ao placebo, metformina ou gliclazida. A pioglitazona não provocou aumentos estatisticamente significativos nos níveis de colesterol LDL, comparativamente ao placebo, enquanto se observaram reduções com metformina e gliclazida. Num ensaio de 20 semanas, a pioglitazona, para além de reduzir os triglicéridos em jejum, reduziu a hipertrigliceridemia pós-prandial através dum efeito quer sobre os triglicéridos absorvidos quer sobre os triglicéridos sintetizados hepaticamente. Estes efeitos foram independentes dos efeitos da pioglitazona sobre a glicemia e foram, do ponto de vista estatístico, significativamente diferentes da glibenclamida.

No estudo cardiovascular PROactive foram aleatorizados 5238 doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença macrovascular grave pré-existente para serem tratados com pioglitazona ou placebo, para além de terapêutica antidiabética e cardiovascular existente, por um período máximo de 3,5 anos. A população do estudo tinha uma idade média de 62 anos; a duração média de diabetes era de 9,5 anos. Aproximadamente um terço dos doentes estava a tomar insulina em combinação com metformina e/ou uma sulfonilureia. Para serem elegíveis, os doentes deveriam ter tido uma ou mais das seguintes condições: enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, intervenção cardíaca percutânea ou enxerto de *bypass* de artéria coronária, síndrome coronária aguda, doença das artérias coronárias ou doença obstrutiva arterial periférica. Quase metade dos doentes havia já sofrido um enfarte do miocárdio e aproximadamente 20% tinha tido um acidente vascular cerebral. Aproximadamente metade da população do estudo reuniu pelo menos dois dos critérios de entrada de história cardiovascular. Quase todos os indivíduos (95%) estavam a tomar medicamentos cardiovasculares (beta bloqueadores, inibidores de ECA, antagonistas da angiotensina II, bloqueadores dos canais de cálcio, nitratos, diuréticos, ácido acetilsalicílico, estatinas, fibratos).

Embora o estudo tivesse falhado relativamente ao seu objetivo primário, ou seja, a mortalidade por "todas as causas", enfarte de miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral, síndrome coronário agudo, amputação de perna major, revascularização coronária e revascularização da perna, os resultados sugerem que não existem preocupações de ordem cardiovascular a longo prazo no que se refere à utilização da pioglitazona. Contudo, a incidência de edema, aumento de peso e insuficiência cardíaca aumentou. Não se registou aumento de mortalidade devido a insuficiência cardíaca.

### Glimepirida

A glimepirida atua principalmente estimulando a libertação de insulina das células beta pancreáticas. Tal como acontece com as outras sulfonilureias, este efeito é baseado num aumento da resposta das células beta pancreáticas ao estímulo da glucose fisiológica. Além disso, a glimepirida parece ter efeitos extra-pancreáticos pronunciados também postulados para outras sulfonilureias.

### *Libertação de insulina*

As sulfonilureias regulam a secreção de insulina fechando o canal de potássio sensível a ATP na membrana da célula beta. O fecho do canal de potássio induz a despolarização da célula beta e resulta – mediante a abertura de canais de cálcio – num aumento do influxo de cálcio para dentro da célula. Isto conduz à libertação de insulina através de exocitose. A glimepirida liga-se com elevada velocidade de troca a uma proteína da membrana da célula beta que está associada ao canal de potássio sensível a ATP, mas que é diferente do local habitual de ligação das sulfonilureias.

### *Atividade extra-pancreática*

Os efeitos extra-pancreáticos são, por exemplo, uma melhoria da sensibilidade do tecido periférico para a insulina e uma diminuição da assimilação de insulina pelo fígado.

A assimilação da glucose do sangue para os tecidos periféricos musculares e adiposos, ocorre através de uma proteína de transporte especial, localizada na membrana das células. O transporte de glucose nestes tecidos é o passo limitador da velocidade na utilização de glucose. A glimepirida aumenta muito rapidamente o número de moléculas de transporte de glucose ativas nas membranas de plasma de células musculares e adiposas, resultando numa assimilação estimulada de glucose. A glimepirida aumenta a atividade da fosfolipase C específica a glicosil-fosfatidilinositol, que pode estar correlacionada com a lipogénese e glicogénese induzidas em células adiposas e musculares isoladas.

A glimepirida inibe a produção de glicose no fígado aumentando a concentração intracelular de frutose-2,6-bisfosfato, que por sua vez inibe a gluconeogênese.

#### *Gerai*

Em pessoas saudáveis, a dose oral eficaz mínima é de aproximadamente 0,6 mg. O efeito da glimepirida é dependente da dose e reprodutível. A resposta fisiológica ao exercício físico agudo - a redução de secreção de insulina - continua a estar presente com a glimepirida.

Não houve uma diferença significativa no efeito relativamente ao facto da glimepirida ter sido administrada 30 minutos antes de uma refeição ou imediatamente a seguir a esta. Em doentes diabéticos, consegue obter-se um bom controlo metabólico durante 24 horas com uma única dose diária.

Embora o hidroximetabolito da glimepirida causasse uma pequena mas significativa redução na glicose sérica em pessoas saudáveis, é responsável apenas por uma pequena parte do efeito total.

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Tandemact em todos os subgrupos da população pediátrica na diabetes mellitus de tipo 2. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Tandemact

Estudos em voluntários humanos mostraram que o Tandemact é bioequivalente relativamente à administração da pioglitazona e da glimepirida dadas como comprimidos separados.

Os parágrafos seguintes refletem as propriedades farmacocinéticas das substâncias ativas de Tandemact individualmente.

### Pioglitazona

#### *Absorção*

Após administração oral, a pioglitazona é rapidamente absorvida e o pico das concentrações plasmáticas da pioglitazona inalterada é geralmente obtido 2 horas após administração. Foram observados aumentos proporcionais da concentração plasmática com doses entre 2-60 mg. O estado de equilíbrio é atingido após 4-7 dias de tratamento. A dosagem repetida não resulta em acumulação do composto ou metabolitos. A absorção não é influenciada pela ingestão de alimentos. A biodisponibilidade absoluta é superior a 80%.

#### *Distribuição*

O volume de distribuição estimado em seres humanos é de 0,25 l/kg.

A pioglitazona e todos os seus metabolitos ativos estão extensamente ligados às proteínas plasmáticas (> 99%).

#### *Biotransformação*

A pioglitazona sofre uma extensa metabolização no fígado por hidroxilação dos grupos metilenoalifáticos. Esta metabolização faz-se predominantemente através do citocromo P450 2C8 embora outras isoformas possam estar envolvidas em menor grau. Três dos seis metabolitos identificados são ativos (M-II, M-III e M-IV). Quando a atividade, concentrações e ligação às proteínas são tomadas em consideração, a pioglitazona e o metabolito M-III contribuem igualmente para a eficácia. Nesta base a contribuição do M-IV para a eficácia é aproximadamente três vezes a da pioglitazona, enquanto a eficácia relativa do M-II é mínima.

Os estudos *in vitro* não demonstraram qualquer evidência de inibição por parte da pioglitazona de qualquer subtipo do citocromo P450. Não há qualquer indução das principais isoenzimas indutíveis do P450 (1A, 2C8/9 e 3A4) no ser humano.

Os estudos de interação demonstraram que a pioglitazona não tem nenhum efeito relevante quer na farmacocinética quer na farmacodinâmica da digoxina, varfarina, femprocumom e metformina. A administração concomitante de pioglitazona com gemfibrozil (um inibidor do citocromo P450 2C8) ou com rifampicina (um indutor do citocromo P450 2C8) originou o aumento ou a diminuição, respetivamente, das concentrações de pioglitazona no plasma (ver secção 4.5).

#### *Eliminação*

Após administração oral de pioglitazona marcada radioativamente no ser humano, esta foi recuperada principalmente nas fezes (55%) e, em menor quantidade, na urina (45%). Nos animais, apenas é possível detetar uma pequena quantidade de pioglitazona inalterada quer na urina quer nas fezes. A semivida média de eliminação plasmática da pioglitazona inalterada no ser humano é de 5 a 6 horas e para o respetivo total de metabolitos ativos 16 a 23 horas.

#### *Linearidade/não linearidade*

Os estudos de dose única demonstram linearidade da farmacocinética no intervalo posológico terapêutico.

#### *Idosos*

A farmacocinética no estado de equilíbrio é semelhante nos doentes com idade igual ou superior a 65 anos e nos indivíduos jovens.

#### *Doentes com compromisso renal*

Em doentes com compromisso renal, as concentrações plasmáticas de pioglitazona e dos respetivos metabolitos são mais baixas do que as observadas nos indivíduos com função renal normal, mas a depuração oral do fármaco original é semelhante. Deste modo, a concentração de pioglitazona livre (não ligada) mantém-se inalterada.

#### *Doentes com compromisso hepático*

A concentração plasmática total de pioglitazona mantém-se inalterada, mas com um volume de distribuição aumentado. A depuração intrínseca é, portanto, reduzida, associada a uma fração superior de pioglitazona não ligada.

### Glimepirida

#### *Absorção*

A biodisponibilidade da glimepirida após administração oral é completa. A ingestão de alimentos não tem influência relevante na absorção, apenas a velocidade de absorção diminui ligeiramente. As concentrações séricas máximas ( $C_{máx}$ ) são atingidas aproximadamente 2,5 horas após ingestão oral (média 0,3 µg/ml durante dosagem múltipla de 4 mg por dia).

#### *Distribuição*

A glimepirida tem um volume de distribuição muito baixo (aproximadamente 8,8 litros) que é aproximadamente igual ao espaço de distribuição de albumina, ligação elevada às proteínas (> 99%), e uma depuração baixa (aproximadamente 48 ml/min).

Nos animais, a glimepirida é excretada no leite. A glimepirida é transferida para a placenta. A passagem através da barreira hemato-encefálica é baixa.

#### *Biotransformação e eliminação*

A semivida sérica média dominante, que é relevante para as concentrações séricas em condições de doses múltiplas, é de cerca de 5 a 8 horas. Após doses elevadas, registaram-se semividas ligeiramente maiores.



Após uma dose única de glimepirida marcada radioativamente, 58% da radioatividade foi recuperada na urina e 35% nas fezes. Não foi detetada qualquer substância inalterada na urina. Dois metabolitos – muito provavelmente resultantes de metabolismo hepático (a principal enzima é CYP2C9) – foram identificados na urina e nas fezes: o derivado de hidróxi e o derivado de carboxi. Após administração oral de glimepirida, as semividas terminais desses metabolitos foram de 3 a 6 e de 5 a 6 horas, respetivamente.

A comparação de dosagem única e múltipla, uma vez ao dia, não revelou diferenças significativas na farmacocinética e a variabilidade intra-individual foi muito baixa. Não houve acumulação relevante.

A farmacocinética foi semelhante nos homens e nas mulheres, bem como em doentes jovens e idosos (mais de 65 anos). Em doentes com depuração de creatinina baixa, verificou-se uma tendência para o aumento da depuração da glimepirida e para a diminuição das concentrações séricas médias, muito provavelmente resultante de uma eliminação mais rápida devido à ligação mais reduzida às proteínas. A eliminação renal dos dois metabolitos foi afetada negativamente. No geral não se deverá assumir qualquer risco adicional de acumulação nestes doentes.

A farmacocinética em cinco doentes não diabéticos após cirurgia do canal biliar foi semelhante à verificada em pessoas saudáveis.

#### *Linearidade/não linearidade*

Existe uma relação linear entre a dose e a  $C_{max}$  e AUC (curva da área sob o tempo/concentração).

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Não foram realizados estudos em animais com as substâncias combinadas de Tandemact. Os dados seguintes referem-se aos resultados de estudos realizados com pioglitazona ou glimepirida individualmente.

#### Pioglitazona

Em estudos toxicológicos, a expansão do volume plasmático com hemodiluição, anemia e hipertrofia cardíaca excêntrica reversível foi consistentemente aparente após doses repetidas em ratinhos, ratos, cães e macacos. Além disso, observou-se um aumento da deposição e infiltração de gordura. Estes resultados foram observados em várias espécies em concentrações plasmáticas  $\leq 4$  vezes a exposição clínica. A restrição do crescimento fetal foi aparente em estudos em animais com pioglitazona. Este facto foi atribuído à ação da pioglitazona ao diminuir a hiperinsulinémia materna e ao aumento da resistência à insulina que ocorre durante a gravidez, reduzindo assim a disponibilidade dos substratos metabólicos no crescimento fetal.

A pioglitazona não teve potencial genotóxico num número exaustivo de ensaios de genotoxicidade *in vivo* e *in vitro*. Parece ter havido uma incidência superior de hiperplasia (machos e fêmeas) e tumores (machos) do epitélio da bexiga em ratos tratados com pioglitazona durante um período máximo de 2 anos.

A formação e presença de cálculos renais com subsequente irritação e hiperplasia foi documentada como sendo o mecanismo de base para a resposta tumorigénica observada no rato macho. Um estudo mecanicista de 24 meses em ratos machos demonstrou que a administração de pioglitazona resultou num aumento da incidência de alterações hiperplásicas na bexiga. A acidificação da dieta diminuiu significativamente a incidência de tumores, mas não a eliminou. A presença de microcristais exacerbou a resposta hiperplásica, não tendo sido, contudo, considerada a causa primária das alterações hiperplásicas. A relevância para o ser humano destes resultados tumorigénicos no rato macho não pode ser excluída.

Não se verificou qualquer resposta tumorigénica em ratinhos de ambos os sexos. Não foi observada hiperplasia da bexiga em cães ou macacos tratados com pioglitazona durante um período máximo de 12 meses.

Num modelo animal com polipose adenomatosa familiar (FAP), o tratamento com outras duas tiazolidinedionas aumentou a multiplicidade de tumores no cólon. Desconhece-se a relevância destes resultados.

### Glimepirida

Os efeitos pré-clínicos observados ocorreram a exposições suficientemente superiores à exposição humana máxima e assim indicam pouca relevância para a utilização clínica ou deveram-se à ação farmacodinâmica (hipoglicemia) do composto. Este resultado tem por base estudos de farmacologia de segurança convencional, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, carcinogenicidade e de toxicidade reprodutiva. Neste último (abrangendo embriotoxicidade, teratogenicidade e toxicidade do desenvolvimento), os efeitos indesejáveis observados foram considerados como sendo secundários relativamente aos efeitos hipoglicémicos induzidos pelo composto nas progenitoras e crias.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Celulose microcristalina  
Croscarmelose sódica  
Hidroxipropilcelulose  
Lactose mono-hidratada  
Estearato de magnésio  
Polissorbato 80

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters de alumínio/alumínio; embalagens de 14, 28, 30, 50, 90 ou 98 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Dinamarca

## **8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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 DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 08 de janeiro de 2007  
Data da última renovação: 09 de setembro de 2016

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

### Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery  
County Wicklow  
Irlanda

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para apresentação de RPS para este medicamento são estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tandemact 30 mg/2 mg comprimidos

pioglitazona/glimepirida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 30 mg de pioglitazona (sob a forma de cloridrato) e 2 mg de glimepirida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose mono-hidratada. Consultar o folheto para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos

28 comprimidos

30 comprimidos

50 comprimidos

90 comprimidos

98 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP



**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Dinamarca

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/06/366/017 14 comprimidos  
EU/1/06/366/018 28 comprimidos  
EU/1/06/366/019 30 comprimidos  
EU/1/06/366/020 50 comprimidos  
EU/1/06/366/021 90 comprimidos  
EU/1/06/366/022 98 comprimidos

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

tandemact 30 mg/2 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tandemact 30 mg/4 mg comprimidos

pioglitazona/glimepirida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 30 mg de pioglitazona (sob a forma de cloridrato) e 4 mg de glimepirida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose mono-hidratada. Consultar o folheto para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos

28 comprimidos

30 comprimidos

50 comprimidos

90 comprimidos

98 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Dinamarca

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/06/366/005 14 comprimidos  
EU/1/06/366/006 28 comprimidos  
EU/1/06/366/007 30 comprimidos  
EU/1/06/366/008 50 comprimidos  
EU/1/06/366/009 90 comprimidos  
EU/1/06/366/010 98 comprimidos

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

tandemact 30 mg/4 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tandemact 45 mg/4 mg comprimidos

pioglitazona/glimepirida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 45 mg de pioglitazona (sob a forma de cloridrato) e 4 mg de glimepirida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose mono-hidratada. Consultar o folheto para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos

28 comprimidos

30 comprimidos

50 comprimidos

90 comprimidos

98 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Dinamarca

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/06/366/011 14 comprimidos  
EU/1/06/366/012 28 comprimidos  
EU/1/06/366/013 30 comprimidos  
EU/1/06/366/014 50 comprimidos  
EU/1/06/366/015 90 comprimidos  
EU/1/06/366/016 98 comprimidos

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

tandemact 45 mg/4 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS "BLISTER" OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tandemact 30 mg/2 mg comprimidos

pioglitazona /glimpirida

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda (logo)

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

PARA EMBALAGENS CALENDÁRIO:

Seg  
Ter  
Qua  
Qui  
Sex  
Sab  
Dom

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS "BLISTER" OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tandemact 30 mg/4 mg comprimidos

pioglitazona/glimepirida

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda (logo)

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

PARA EMBALAGENS CALENDÁRIO:

Seg  
Ter  
Qua  
Qui  
Sex  
Sab  
Dom

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS "BLISTER" OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tandemact 45 mg/4 mg comprimidos

pioglitazona/glimepirida

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda (logo)

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

PARA EMBALAGENS CALENDÁRIO:

Seg  
Ter  
Qua  
Qui  
Sex  
Sab  
Dom



## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

**Tandemact 30 mg/2 mg comprimidos**  
**Tandemact 30 mg/4 mg comprimidos**  
**Tandemact 45 mg/4 mg comprimidos**  
pioglitazona/glimepirida

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

### **O que contém este folheto:**

1. O que é Tandemact e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Tandemact
3. Como tomar Tandemact
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Tandemact
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### **1. O que é Tandemact e para que é utilizado**

Tandemact contém pioglitazona e glimepirida, que são medicamentos antidiabéticos, utilizados para controlar o nível de açúcar no sangue.

É utilizado em adultos quando a metformina não é adequada para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 (não dependente de insulina). Esta diabetes tipo 2 é aquela que normalmente se desenvolve na idade adulta, quando o organismo não produz insulina (uma hormona que controla os níveis de açúcar no sangue) suficiente ou não consegue utilizar eficazmente a insulina que produz.

Tandemact ajuda a controlar o nível de açúcar no sangue, quando tem diabetes tipo 2, aumentando a quantidade de insulina disponível e ajudando o seu corpo a utilizá-la melhor. Três a seis meses após ter começado a tomar Tandemact, o seu médico irá verificar se o medicamento está a ter efeito.

### **2. O que precisa de saber antes de tomar Tandemact**

#### **Não tome Tandemact**

- se tem alergia à pioglitazona, glimepirida, outras sulfonilureias ou sulfonamidas ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se tem ou já tiver tido insuficiência cardíaca
- se tem uma doença no fígado
- se tem cetoacidose diabética (uma complicação da diabetes com perda de peso rápida, náuseas ou vómitos)
- se tem problemas graves nos rins
- se tem ou já tiver tido cancro da bexiga
- se tem sangue na urina sem que o seu médico tenha disso conhecimento
- se tem diabetes dependente de insulina (Tipo 1)
- se está em coma diabético
- se está grávida
- se está a amamentar

## **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Tandemact (ver também a secção 4):

- se tem um problema de coração. Alguns doentes que sofrem de diabetes mellitus tipo 2 e doença cardíaca de longa duração ou AVC prévio e que foram tratados com pioglitazona e insulina juntas desenvolveram insuficiência cardíaca. Informe o seu médico logo que possível se apresentar sinais de insuficiência cardíaca, como falta de ar invulgar ou aumento rápido de peso ou inchaço localizado (edema).
- se retém água (retenção de líquidos) ou se sofre de problemas de insuficiência cardíaca, sobretudo se tiver mais de 75 anos de idade. Se tomar medicamentos anti-inflamatórios que também podem causar retenção de líquidos e inchaço, deve também informar o seu médico.
- se sofre de um tipo especial de doença ocular devido à diabetes denominada edema macular (inchaço da parte de trás do olho), fale com o seu médico caso observe qualquer alteração na sua visão.
- se tem um problema no fígado. Antes de começar a tomar Tandemact deverá realizar análises ao sangue para verificar a função hepática. Esta análise deve ser realizada periodicamente. Informe o seu médico logo que possível se desenvolver sintomas sugestivos de um problema no fígado (como sensação de enjoo sem explicações, vómitos, dor de estômago, cansaço, perda de apetite e/ou urina escura) pois a sua função hepática deverá ser avaliada.
- se tem quistos nos ovários (síndrome do ovário poliquístico). Pode existir uma maior possibilidade de engravidar porque poderá ovular novamente quando tomar Tandemact. Se isto se aplicar ao seu caso, utilize contraceção adequada para evitar a possibilidade de uma gravidez imprevista.
- se já está a tomar outros medicamentos para tratar a diabetes.
- se tem problemas com a enzima denominada Glicose-6-fosfatodesidrogenase uma vez que pode diminuir os seus glóbulos vermelhos.

É possível que também sofra uma redução da contagem de glóbulos vermelhos (anemia). O seu médico poderá solicitar análises ao sangue para monitorizar os níveis de células do sangue e função do fígado.

## **Hipoglicemia**

Quando toma Tandemact, o nível de açúcar no sangue pode descer para um nível inferior ao valor normal (hipoglicemia). Se observar sintomas de hipoglicemia, como suores frios, cansaço, dor de cabeça, batimento acelerado do coração, guinadas de fome, irritabilidade, nervosismo ou náuseas, deverá ingerir algum açúcar para aumentar o nível de açúcar no sangue novamente. Solicite mais informações ao seu médico ou farmacêutico caso não tenha a certeza como reconhecer estes sintomas. É recomendado que tenha consigo alguns pacotes de açúcar, doces, bolachas ou sumo de fruta com açúcar.

## **Fraturas ósseas**

Observou-se um número mais elevado de fraturas ósseas em doentes, particularmente mulheres, a tomarem pioglitazona. O seu médico terá este facto em consideração durante o tratamento da sua diabetes.

## **Crianças e adolescentes**

Não é recomendada a utilização em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

## **Outros medicamentos e Tandemact**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque alguns medicamentos podem enfraquecer ou potenciar o efeito de Tandemact sobre o nível de açúcar no sangue.

Os seguintes medicamentos podem aumentar o efeito redutor do nível de açúcar no sangue de Tandemact. Isto pode levar a um risco de hipoglicemia (nível baixo de açúcar no sangue):

- gemfibrozil e fibratos (para diminuir o nível alto de colesterol)
- insulina, metformina ou outros medicamentos para o tratamento da diabetes mellitus

- fenilbutazona, azopropazona, oxifenbutazona, medicamentos do tipo aspirina (para o tratamento da dor e inflamação)
- sulfonamidas, tetraciclina, cloranfenicol, fluconazol, miconazol, quinolonas, claritromicina de longa duração de ação (para o tratamento de infecções bacterianas ou fúngicas)
- esteroides anabólicos (que suportam a construção muscular) ou terapia de substituição da hormona sexual masculina
- fluoxetina, inibidores MAO (para o tratamento da depressão)
- inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA), simpatolíticos, disopiramida, pentoxifilina, derivados cumarínicos, como varfarina (para o tratamento de problemas do coração ou do sangue)
- alopurinol, probenecida, sulfipirazona (para o tratamento da gota)
- ciclofosfamida, ifosfamida, trofosfamida (para o tratamento do cancro)
- fenfluramina (para redução do peso)
- tritoqualina (para o tratamento das alergias)

Os seguintes medicamentos podem diminuir o efeito redutor do nível de açúcar no sangue de Tandemact. Isto pode levar a um risco de hiperglicemia (nível elevado de açúcar no sangue):

- estrogénios, progestogénios (hormonas sexuais femininas)
- diuréticos e saluréticos tiazida (para o tratamento da pressão arterial alta)
- levotiroxina (para a estimulação da glândula da tiroide)
- glucocorticoides (para o tratamento de alergias e inflamação)
- clorpromazina e outros derivados da fenotiazina (para o tratamento de diversas perturbações mentais graves)
- adrenalina e simpaticomiméticos (para aumentar o batimento cardíaco, para o tratamento da asma ou congestão nasal, tosse e constipações ou utilizados em urgências potencialmente fatais)
- ácido nicotínico (para o tratamento do nível alto de colesterol)
- utilização a longo prazo de laxantes (para o tratamento da obstipação)
- fenitoína (para o tratamento de convulsões)
- barbitúricos (para o tratamento do nervosismo e distúrbios do sono)
- azetazolamida (para o tratamento de pressão aumentada no olho, também chamado de glaucoma)
- diazóxido (para o tratamento da tensão arterial alta ou nível baixo de açúcar no sangue)
- rifampicina (para o tratamento de infeções, tuberculose)
- glucagon (para o tratamento de níveis baixos e graves de açúcar no sangue)

Os seguintes medicamentos podem aumentar ou diminuir o efeito redutor do nível de açúcar no sangue de Tandemact:

- antagonistas H<sub>2</sub> (para o tratamento de úlceras no estômago)
- bloqueadores beta, clonidina, guanetidina e reserpina (para o tratamento da tensão arterial alta ou insuficiência cardíaca). Estes podem também ocultar os sinais de hipoglicemia, sendo necessárias precauções especiais quando tomar estes medicamentos

Tandemact pode reforçar ou enfraquecer os efeitos dos seguintes medicamentos:

- derivados cumarínicos, como varfarina (para abrandar ou suspender a coagulação sanguínea)

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum destes medicamentos. O seu nível de açúcar no sangue será verificado e é possível que a sua dose de Tandemact tenha de ser alterada.

### **Tandemact com álcool**

Evite tomar álcool durante a toma de Tandemact uma vez que o álcool pode aumentar ou diminuir a ação redutora do nível de açúcar no sangue do Tandemact de uma forma imprevisível.

### **Gravidez e amamentação**

Não utilize Tandemact se estiver grávida. Deve informar o seu médico se está, pensa que está ou estiver a planear engravidar. O seu médico irá aconselhá-la a descontinuar este medicamento. Não utilize Tandemact se está a amamentar ou se está a planear amamentar o seu bebé (ver secção “Não tome Tandemact”).

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

O estado de alerta e o tempo de reação podem ser afetados negativamente devido a níveis altos ou baixos de açúcar no sangue provocados pela glimepirida, especialmente quando começa o tratamento ou após uma alteração do tratamento, ou quando o Tandemact não é tomado regularmente. Isto pode afetar a sua capacidade de condução ou de utilização de máquinas.

Tome cuidado no caso de visão alterada.

### **Tandemact contém lactose mono-hidratada**

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este Tandemact.

### **Tandemact contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como tomar Tandemact**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de um comprimido tomado uma vez ao dia, um pouco antes ou com a primeira refeição principal. O seu médico irá indicar-lhe qual a dose a tomar ou se é necessário mudar para uma dose diferente. Deve engolir os comprimidos com um copo de água.

Se tiver a sensação de que o efeito do Tandemact é demasiado fraco, fale com o seu médico.

Se estiver a fazer uma dieta especial para diabetes, deve continuar enquanto estiver a tomar Tandemact.

O seu peso deve ser verificado a intervalos regulares; se aumentar de peso, informe o seu médico.

O seu médico pedir-lhe-á para fazer uma análise de sangue periodicamente durante o tratamento com Tandemact.

### **Se tomar mais Tandemact do que deveria**

Se tomar acidentalmente demasiados comprimidos, ou se outra pessoa ou uma criança tomar o seu medicamento, fale imediatamente com o seu médico ou farmacêutico. O seu nível de açúcar no sangue pode baixar para um nível inferior ao valor normal. Os sintomas podem incluir suor frio, cansaço, dor de cabeça, batimento acelerado do coração, guinadas de fome, irritabilidade, nervosismo, náuseas, coma ou convulsão. O seu nível de açúcar no sangue pode ser aumentado com a ingestão de açúcar. Recomenda-se que leve consigo pacotes de açúcar, doces, bolachas ou sumos de fruta com açúcar.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Tandemact**

Tome Tandemact diariamente conforme receitado. Contudo, no caso de se esquecer de uma dose, ignore a dose esquecida e continue normalmente a tomar a dose seguinte. Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

### **Se parar de tomar Tandemact**

Tandemact deve ser utilizado todos os dias para funcionar adequadamente. Se deixar de utilizar Tandemact, é possível que o seu nível de açúcar no sangue aumente. Fale com o seu médico antes de parar este tratamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Mais especificamente, os doentes têm sentido os seguintes efeitos indesejáveis graves:

Câncer da bexiga tem sido pouco frequentemente observado (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas) em doentes a tomar Tandemact. Os sinais e sintomas incluem sangue na urina, dor ao urinar ou uma necessidade urgente em urinar. Se sentir algum destes sintomas, fale com o seu médico assim que possível.

A hipoglicemia (baixa de açúcar no sangue) tem sido notificada com pouca frequência (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas) nos doentes a tomarem Tandemact. Os sintomas podem incluir suor frio, cansaço, dor de cabeça, batimento acelerado do coração, tonturas de fome, irritabilidade, nervosismo ou náuseas. É importante saber quais os sintomas que poderá ter quando ocorre hipoglicemia (baixa de açúcar no sangue). Fale com o seu médico ou farmacêutico caso não tenha a certeza como reconhecer estes sintomas e o que deve fazer caso os sinta.

A diminuição das plaquetas sanguíneas (que aumenta o risco de hemorragias ou hematomas), glóbulos vermelhos (que torna a pele pálida e causa fraqueza ou falta de ar) e glóbulos brancos (que aumenta a probabilidade de infeções) tem sido raramente notificada em doentes a tomar Tandemact (pode afetar até 1 em cada 1000 pessoas). Se tiver este efeito indesejável, fale com o seu médico o mais rapidamente possível. Geralmente, estes problemas melhoram depois de deixar de tomar Tandemact.

O inchaço localizado (edema) tem também afetado frequentemente (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas) os doentes a tomarem Tandemact em combinação com insulina. Se tiver este efeito indesejável, fale com o seu médico logo que possível.

Têm sido frequentemente notificadas fraturas ósseas (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas) em doentes do sexo feminino que tomam Tandemact e também têm sido relatados casos em doentes do sexo masculino a tomar Tandemact (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). Se tiver este efeito indesejável, fale com o seu médico logo que possível.

Foram também notificados casos de visão desfocada causada por inchaço (ou líquido) na parte de trás do olho (edema macular) em doentes a tomar Tandemact (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Se tiver este sintoma pela primeira vez, fale com o seu médico o mais rapidamente possível. Do mesmo modo, se já sofrer de visão desfocada e o sintoma piorar, fale com o seu médico logo que possível.

Foram notificadas reações alérgicas com frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis) em doentes a tomarem Tandemact. Se apresentar uma reação alérgica grave, incluindo urticária e inchaço do rosto, lábios, língua ou garganta que possa causar dificuldade em respirar ou engolir pare de tomar este medicamento e consulte o seu médico imediatamente.

Os efeitos indesejáveis seguintes foram sentidos por alguns dos doentes que tomaram pioglitazona e sulfonilureias, incluindo glimepirida:

Frequentes (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- aumento de peso
- tonturas
- gases
- infeção respiratória
- dormência

Pouco frequentes(pode afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- dor de cabeça
- inflamação dos seios peri-nasais (sinusite)
- vertigens
- visão anormal
- transpiração
- cansaço
- dificuldade em dormir (insónia)
- baixa de açúcar no sangue
- açúcar na urina
- proteínas na urina
- aumento do apetite
- aumento de uma enzima chamada desidrogenase láctea (LDH)

Raros (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas)

- alterações significativas no sangue

Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10000 pessoas)

- doença do fígado
- reações alérgicas incluindo choque alérgico
- sensação de enjoo (náuseas), vômitos e diarreia
- dor de estômago
- pressão abdominal
- sensação de estômago cheio
- sensibilidade à luz
- diminuição da concentração de sal (sódio) no sangue

Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- aumento das enzimas hepáticas
- pele com comichão
- irritação cutânea com emolamento

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Tandemact**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e no blister, após “EXP.”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Tandemact

- As substâncias ativas são pioglitazona e glimepirida.  
Cada comprimido de Tandemact 30 mg/2 mg contém 30 mg de pioglitazona (sob a forma de cloridrato) e 2 mg de glimepirida.  
Cada comprimido de Tandemact 30 mg/4 mg contém 30 mg de pioglitazona (sob a forma de cloridrato) e 4 mg de glimepirida.  
Cada comprimido de Tandemact 45 mg/4 mg contém 45 mg de pioglitazona (sob a forma de cloridrato) e 4 mg de glimepirida.
- Os outros componentes são celulose microcristalina, croscarmelose sódica, hidroxipropilcelulose, lactose mono-hidratada (ver secção 2 ‘Tandemact contém lactose mono-hidratada’), estearato de magnésio e polissorbato 80.

### Qual o aspeto de Tandemact e conteúdo da embalagem

- Os comprimidos de Tandemact 30 mg/2 mg têm uma cor branca a branco sujo, forma redonda, convexa e têm gravado "4833 G" num lado e ‘30/2’ no outro.
- Os comprimidos de Tandemact 30 mg/4 mg têm uma cor branca a branco sujo, forma redonda, convexa e têm gravado "4833 G" num lado e ‘30/4’ no outro.
- Os comprimidos de Tandemact 45 mg/4 mg têm uma cor branca a branco sujo, forma redonda e chata e têm gravado "4833 G" num lado e ‘45/4’ no outro.

Os comprimidos são fornecidos em embalagens blister de alumínio/alumínio contendo 14, 28, 30, 50, 90 ou 98 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da autorização de introdução no mercado:

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Dinamarca.

### Fabricante:

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium  
Tél/Tel: +32 2 464 06 11  
takeda-belgium@takeda.com

#### Lietuva

Takeda UAB  
Tel: +370 521 09 070

#### България

Такеда България  
Тел.: + 359 2 958 27 36; + 359 2 958 15 29

#### Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium  
Tél/Tel: +32 2 464 06 11  
takeda-belgium@takeda.com

#### Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: + 420 234 722 722

#### Magyarország

Takeda Pharma Kft.  
Tel: +361 2707030

#### Danmark

Takeda Pharma A/S  
Tlf: +45 46 77 11 11

#### Malta

Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601



**Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel: +49 (0) 800 825 3325  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 617 7669

**Ελλάδα**

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε  
Τηλ: +30 210 6387800  
[gr.info@takeda.com](mailto:gr.info@takeda.com)

**España**

Takeda Farmacéutica España S.A.  
Tel: +34 917 90 42 22  
[spain@takeda.com](mailto:spain@takeda.com)

**France**

Takeda France SAS  
Tél: +33 1 40 67 33 00  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o  
Tel: +385 1 377 88 96

**Ireland**

Takeda Products Ireland Limited  
Tel: +353 (0) 1 6420021

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
[vistor@vistor.is](mailto:vistor@vistor.is)

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601

**Κύπρος**

Takeda Pharma A/S  
Τηλ: +45 46 77 11 11

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082

**Nederland**

Takeda Nederland bv  
Tel: +31 20 203 5492  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 6676 3030  
[infonorge@takeda.com](mailto:infonorge@takeda.com)

**Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: +43(0)800 20 80 50

**Polska**

Takeda Pharma sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 608 13 00

**Portugal**

Takeda - Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel.: + 351 21 120 1457

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91

**Slovenija**

Takeda GmbH, Podružnica Slovenija  
Tel: + 386 (0) 59 082 480

**Slovenská republika**

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 (2) 20 602 600

**Suomi/Finland**

Takeda Oy  
Puh/Tel: +358 20 746 5000

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: +46 8 731 28 00  
[infosweden@takeda.com](mailto:infosweden@takeda.com)666

**United Kingdom**

Takeda UK Ltd  
Tel: +44 (0)1628 537 900

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.