

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tandemact 30 mg/2 mg tabletter

Tandemact 30 mg/4 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Tandemact 30 mg/2 mg tabletter

Hver tablet indeholder 30 mg pioglitazon (som hydrochlorid) og 2 mg glimepirid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder cirka 125 mg lactosemonohydrat (se pkt. 4.4).

Tandemact 30 mg/4 mg tabletter

Hver tablet indeholder 30 mg pioglitazon (som hydrochlorid) og 4 mg glimepirid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder cirka 177 mg lactosemonohydrat (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet.

Tandemact 30 mg/2 mg tabletter

Hvide til off-white, runde, konvekse tabletter præget med '4833 G' på den ene side og '30/2' på den anden side.

Tandemact 30 mg/4 mg tabletter

Hvide til off-white, runde, konvekse tabletter præget med '4833 G' på den ene side og '30/4' på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Tandemact er indiceret som andetvalgsbehandling af voksne patienter med type 2-diabetes mellitus, der udviser intolerans over for metformin, eller hos hvem metformin er kontraindiceret, og som allerede er behandlet med en kombination af pioglitazon og glimepirid.

Efter påbegyndelse af behandling med pioglitazon bør patienten monitoreres efter 3-6 måneder for at vurdere, om behandlingsresponset er acceptabelt (f.eks. reduktion i HbA_{1c}). Hos patienter, der ikke udviser et acceptabelt respons, bør pioglitazon seponeres. I lyset af de potentielle risici ved længerevarende behandling bør den ordinerende læge ved efterfølgende rutinemæssige kontroller bekræfte at den kliniske fordel ved pioglitazon opretholdes (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis af Tandemact er én tablet én gang dagligt.

Hvis patienterne rapporterer om hypoglykæmi, bør Tandemact-dosis reduceres eller kombinationsterapi med fri dosering overvejes.

Hvis patienterne får pioglitazon i kombination med et andet sulfonylurinstof end glimepirid, bør patienterne stabiliseres på samtidig indtagelse af pioglitazon og glimepirid, inden de skifter over til Tandemact.

Særlige populationer

Ældre

Lægen bør starte behandlingen med den laveste dosis og øge dosis gradvist, særligt når pioglitazon anvendes i kombination med insulin (se pkt. 4.4 Ødemer og hjerteinsufficiens).

Nedsat nyrefunktion

Tandemact bør ikke anvendes til patienter med svære nyrelidelser (kreatininclearance < 30 ml/min, se pkt. 4.3).

Nedsat leverfunktion

Tandemact bør ikke anvendes til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pædiatrisk population

Tandemacts sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Tabletterne skal tages oralt kort tid inden eller sammen med det første hovedmåltid. Tabletterne bør synkes med et glas vand.

4.3 Kontraindikationer

Tandemact er kontraindiceret hos patienter med:

- overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1, eller over for andre sulfonylurinstoffer eller sulfonamider
- svigtende hjertefunktion eller en anamnese med hjertesvigt (NYHA grad I til IV)
- aktuel blærecancer eller blærecancer i anamnesen
- ikke udredt makroskopisk hæmaturi
- nedsat leverfunktion
- type 1-diabetes mellitus
- diabetisk koma
- diabetisk ketoacidose
- svære nyrelidelser (kreatininclearance < 30 ml/min)
- graviditet
- amning (se pkt. 4.6)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Der er ingen erfaring fra kliniske forsøg vedrørende tilføjelse af andre orale antihyperglykæmiske lægemidler til behandlingen med Tandemact eller samtidigt administreret glimepirid og pioglitazon.

Hypoglykæmi

Når måltiderne indtages på uregelmæssige tidspunkter eller helt springes over, kan behandling med Tandemact føre til hypoglykæmi på grund af sulfonylureakomponenten. Symptomerne kan næsten altid reguleres hurtigt ved omgående indtagelse af kulhydrater (sukker). Kunstige sødestoffer har ingen virkning.

Det kendes fra andre sulfonylurinstoffer, at hypoglykæmi kan forekomme gentagne gange, selv om modforholdsreglerne i første omgang var vellykkede. Svær hypoglykæmi eller længere tids varende hypoglykæmi, der kun midlertidigt er kontrolleret ved den normale mængde sukker, kræver omgående lægebehandling og til tider hospitalsindlæggelse.

Behandling med Tandemact kræver regelmæssig monitorering af den glykæmiske kontrol.

Væskeretention og hjertesvigt

Pioglitazon kan forårsage væskeretention, hvilket kan forværre eller forårsage hjertheinsufficiens. Når patienter med mindst én risikofaktor for kongestiv hjertheinsufficiens (dvs. tidligere myokardieinfarkt eller symptomatisk karsygdom eller ældre patienter) behandles, bør lægen begynde med den lavest mulige dosis pioglitazon og derefter gradvist forøge dosis. Patienterne bør observeres med henblik på tegn og symptomer på hjertheinsufficiens, vægtstigning eller ødemer; dette gælder især patienter med nedsat kardiell arbejdskapacitet. Der har været post marketing-tilfælde af hjertheinsufficiens, hvor pioglitazon har været anvendt i kombination med insulin eller hos patienter med hjertheinsufficiens i anamnesen. Da insulin og pioglitazon begge er associeret med væskeretention, kan samtidig administration af insulin er og Tandemact øge risikoen for ødemer. Efter markedsføringen er der også rapporteret om perifere ødemer og hjertesvigt hos patienter, der fik samtidig behandling med pioglitazon og non-steroid antiinflammatoriske lægemidler, inklusive selektive COX-2-hæmmere. Behandling med Tandemact bør ophøre, hvis der indtræder hjerterforringelser.

Et studie med pioglitazon med kardiovaskulært endepunkt er udført hos patienter under 75 år med type 2-diabetes mellitus og betydende makrovaskulær sygdom. Pioglitazon eller placebo blev inddraget i eksisterende antidiabetisk og kardiovaskulær behandling i op til 3,5 år. Denne undersøgelse viste en forøget rapportering af hjertheinsufficiens, hvilket dog ikke medførte en forøgelse af dødeligheden i denne undersøgelse.

Ældre

Kombinationsbehandling med insulin bør overvejes nøje hos ældre på grund af øget risiko for svær hjertheinsufficiens.

I lyset af aldersrelaterede risici (især blærecancer, knoglebrud og hjertheinsufficiens) bør forholdet mellem fordele og risici overvejes nøje både før og under behandlingen hos ældre.

Blærecancer

Tilfælde af blærecancer blev rapporteret oftere i en metaanalyse af kontrollerede kliniske studier med pioglitazon (19 tilfælde hos 12.506 patienter, 0,15 %) end i kontrolgruppen (7 tilfælde hos 10.212 patienter, 0,07 %), HR = 2,64 (95 % CI 1,11-6,31; p = 0,029). Efter eksklusion af de patienter, som var blevet eksponeret for studiemedicinen i mindre end et år på tidspunktet for diagnosticering af blærecancer, var der 7 tilfælde (0,06 %) i pioglitazongruppen og 2 tilfælde (0,02 %) i kontrolgruppen. Epidemiologiske studier har også antydnet en let øget risiko for blærecancer hos diabetespatienter behandlet med pioglitazon, selv om ikke alle studier fandt en statistisk signifikant øget risiko.

Risikofaktorer for blærecancer bør vurderes inden opstart af behandling med pioglitazon (risici omfatter alder, tidligere og nuværende rygevaner, erhvervsmæssig eksponering for visse stoffer, eksponering for kemoterapeutika f.eks. cyclophosphamid eller tidligere strålebehandling i bækkenregionen). Enhver form for makroskopisk hæmaturi bør undersøges før opstart af behandling med pioglitazon.

Patienter bør informeres om straks at kontakte deres læge, hvis der opstår tegn på makroskopisk hæmaturi eller andre symptomer, såsom dysuri eller imperativ vandladning, under behandlingen.

Leverfunktion

Der har været sjældne rapporter om forhøjede leverenzymer og hepatocellulær funktionssvigt under post marketing-erfaringer med pioglitazon og glimepirid (se pkt. 4.8). Selvom der i meget sjældne tilfælde er rapporteret dødelige udfald, er der ikke fastslået en årsagssammenhæng. Det anbefales derfor, at patienter, der er i behandling med Tandemact, med regelmæssige mellemrum får foretaget monitorering af leverenzymerne. Leverenzymerne bør tjekkes forud for igangsættelse af behandling med Tandemact hos alle patienter. Behandling med Tandemact bør ikke igangsættes hos patienter med forhøjede leverenzymer ($ALT > 2,5 \times$ øvre normal grænse) eller hos patienter med andre tegn på leversygdom.

Efter igangsættelse af behandling med Tandemact anbefales det, at leverenzymerne monitoreres med jævne mellemrum i henhold til en klinisk vurdering. Hvis ALT-niveauerne øges til $3 \times$ den øvre, normale grænse under Tandemact-behandlingen, bør leverenzymniveauerne revurderes igen så hurtigt som muligt. Hvis ALT-niveauerne forbliver $> 3 \times$ den øvre, normale grænse, bør behandlingen seponeres. Hvis en patient udvikler symptomer, der tyder på leverfunktionssvigt (disse kan omfatte uforklarlig kvalme, opkastninger, mavesmerter, træthed, anoreksi og/eller mørk urin), så bør leverenzymerne kontrolleres. Beslutningen om, hvorvidt patienten skal fortsætte med behandlingen med Tandemact bør støtte sig til en løbende klinisk bedømmelse, indtil laboratorieværdierne foreligger. Hvis der observeres gulsot, bør lægemidlet seponeres.

Vægtstigning

I kliniske forsøg med pioglitazon og sulfonylurea monoterapi eller i kombination var der tegn på dosisrelateret vægtstigning, hvilket kan skyldes fedtakkumulation og i nogle tilfælde væskeophobning. I nogle tilfælde kan vægtstigning være symptom på hjerteinsufficiens. Derfor bør vægten monitoreres nøje. En del af behandlingen af diabetes er kostmæssig styring. Patienterne bør rådgives til at følge en kaloriekontrolleret diæt nøje.

Hæmatologi

Der er i behandlingen med glimepirid observeret sjældne hæmatologiske ændringer (se pkt. 4.8). Behandling med Tandemact kræver derfor regelmæssig hæmatologisk monitorering (især leukocytter og blodplader).

Under behandlingen med pioglitazon var der en lille reduktion i middel-hæmoglobin (4 % relativ reduktion) og hæmatokrit (4,1 % relativ reduktion) svarende til hæmodilution. Der blev observeret lignende ændringer med metformin (hæmoglobin 3-4 % og hæmatokrit 3,6-4,1 % relative reduktioner) og i mindre grad sulfonylurea og insulin (hæmoglobin 1-2 % og hæmatokrit 1-3,2 % relative reduktioner) hos patienter i kontrollerede, sammenlignende undersøgelser med pioglitazon.

Behandling af patienter, der lider af G6PD-mangel, med lægemidler, der indeholder sulfonylurea, kan medføre hæmolytisk anæmi. Da glimepirid kemisk set tilhører gruppen af sulfonylurinstoffer, skal der udvises forsigtighed hos patienter med G6PD-mangel, og man bør overveje at anvende et alternativt lægemiddel, der ikke indeholder et sulfonylurinstof.

Øjensygdomme

Der er efter markedsføringen blevet rapporteret om nyudbrud eller forværring af diabetisk makulært ødem med nedsat synsevne med thiazolidinedioner, herunder pioglitazon. Mange af disse patienter rapporterede om samtidigt perifert ødem. Det er ikke klart, hvorvidt der er en direkte forbindelse mellem pioglitazon og makulært ødem. Ved receptudskrivning bør man dog være opmærksom på risikoen for makulært ødem, hvis patienten klager over forstyrrelser i synsevnen. Passende oftalmologisk henvisning bør overvejes.

Polycystisk ovariesyndrom

Som en konsekvens af forøget insulinvirkning kan behandling med pioglitazon hos patienter med polycystisk ovariesyndrom måske resultere i fornyet ovulation. Disse patienter risikerer derfor at blive gravide. Patienterne skal være opmærksomme på risikoen for graviditet, og hvis en patient ønsker at blive gravid, eller hvis graviditet forekommer, bør behandlingen seponeres (se pkt. 4.6).

Andet

I en poollet analyse af bivirkningsrapporter om knoglefrakturer fra randomiserede, kontrollerede, dobbeltblindede kliniske forsøg blev der set en forøget incidens af frakturer hos kvinder (se pkt. 4.8).

Incidensen af frakturer er beregnet til 1,9 frakturer pr. 100 patientår hos de kvinder, der blev behandlet med pioglitazon, og 1,1 frakturer pr. 100 patientår hos de kvinder, der blev behandlet med en komparator. Den observerede overhyppighed af frakturer for pioglitazonbehandlede kvinder i dette datasæt er derfor 0,8 frakturer pr. 100 patientår.

Visse epidemiologiske studier har tydet på en lignende øget risiko for frakturer hos både mænd og kvinder.

Man bør være opmærksom på risikoen for frakturer ved langtidsbehandling af patienter, som har fået behandling med pioglitazon (se pkt. 4.8).

Pioglitazon bør bruges med forsigtighed ved samtidig administration af CYP2C8 hæmmere (f.eks. gemfibrozil) eller inducere (f.eks. rifampicin). Den glykæmiske kontrol bør monitoreres nøje. Det bør overvejes at foretage en dosisjustering af pioglitazon inden for det anbefalede dosisområde eller at ændre diabetesbehandlingen (se pkt. 4.5).

Tabletterne indeholder lactose monohydrat og bør derfor ikke anvendes til patienter med arvet galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført formelle interaktionsundersøgelser med Tandemact, men samtidig brug af de aktive stoffer hos patienter i klinisk brug har ikke resulteret i uventede interaktioner. De efterfølgende oplysninger afspejler de tilgængelige data, som findes for de enkelte aktive stoffer (pioglitazon og glimepirid).

Pioglitazon

Der er rapporter om, at samtidig administration af pioglitazon og gemfibrozil (en hæmmer af CYP2C8) har resulteret i en 3-dobbelst stigning i AUC for pioglitazon. Det kan være nødvendigt at reducere pioglitazondosis, når gemfibrozil gives samtidig. Nøje monitorering af den glykæmiske kontrol bør overvejes (se pkt. 4.4). Der er rapporter om, at samtidig administration af pioglitazon og rifampicin (en inducer af CYP2C8) har resulteret i en 54 % nedsættelse af AUC for pioglitazon. Det er muligt, at pioglitazon dosis skal øges, når rifampicin gives samtidig. Nøje monitorering af den glykæmiske kontrol bør overvejes (se pkt. 4.4).

Interaktionsstudier har vist, at pioglitazon ikke har nogen relevant effekt på hverken farmakokinetik eller farmakodynamik af digoxin, warfarin, phenprocoumon og metformin. Samtidig administration af pioglitazon og sulfonylurinstoffer synes ikke at påvirke farmakokinetikken af sulfonylurea. Studier hos mennesker tyder ikke på induktion af det vigtigste inducerbare CYP1A, CYP2C8/9 og CYP3A4. *In vitro*-undersøgelser har ikke vist hæmning af nogen CYP-undertyper. Der kan ikke forventes interaktion med præparater, der metaboliseres af disse enzymer, f.eks. orale kontrazeptiva, ciclosporin, calciumblokkere og HMGCoA reduktasehæmmere.

Glimepirid

Hvis glimepirid tages samtidig med visse andre lægemidler kan der optræde uønskede stigninger såvel som reduktioner i den glimepirids hypoglykæmiske virkning. Derfor bør andre lægemidler kun tages sammen med Tandemact med lægens viden (eller efter ordinerings fra lægen).

Baseret på erfaringen med glimepirid og med andre sulfonylurinstoffer, skal følgende interaktioner nævnes.

Forstærkning af den blodsukkersænkende effekt, hvorfor der i nogle tilfælde kan optræde hypoglykæmi, når ét af de følgende aktive stoffer tages, for eksempel:

phenylbutazon, azapropazon og oxyphenbutazon
insulin og orale antidiabetika
metformin
salicylater og p-aminosalicylsyre
anabolske steroider og mandlige kønshormoner
chloramphenicol
clarithromycin
coumarin-antikoagulantia
disopyramid
fenfluramin
fibrater
angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmere
fluoxetin
allopurinol
sympatolytika
cyclo-, tro- og iphosphamider
sulfinpyrazon
visse langtidsvirkende sulfonamider
tetracykliner
MAO-hæmmere
quinolon-antibiotika
probenecid
miconazol
pentoxifyllin (højdosering parenteral)
tritoqualin
fluconazol

Der kan forekomme svækkelse af den blodsukkersænkende effekt og derved forhøjede blodsukkerniveauer, hvis ét af følgende aktive stoffer tages, for eksempel:

østrogener og progestagener,
saluretika, tiaziddiuretika,
thyroidstimulerende midler, glukokortikoider,
phenotiazinderivater, chlorpromazin,
adrenalin og sympatomimetika,
nicotinsyre (høje doser) og nicotinsyrederivater
afføringsmidler (langtidsbrug),
phenytoin, diazoxid,
glucagon, barbiturater og rifampicin.
acetazolamid

H₂-antagonister, betablokkere, clonidin og reserpin kan føre til enten forstærkning eller svækkelse af den blodsukkersænkende effekt.

Under behandling med sympatolytika såsom betablokkere, clonidin, guanethidin og reserpin kan tegn på adrenerg modregulering til hypoglykæmi være reduceret eller mangle helt.

Alkoholindtagelse kan forstærke eller svække glimepirids hypoglykæmiske virkning på uforudsigelig måde.

Glimepirid kan enten forstærke eller svække effekten af coumarin derivater.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Reproduktionsdygtige kvinder/Prævention for mænd og kvinder

Tandemact bør ikke anvendes til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception. Hvis en patient ønsker at blive gravid, skal Tandemact seponeres.

Graviditet

Risici i relation til pioglitazon

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af pioglitazon til gravide kvinder. Dyreforsøg med pioglitazon har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Risici i relation til glimepirid

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af glimepirid til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet, som sandsynligvis kunne henføres til glimepirids farmakologiske virkning (hypoglykæmi).

Tandemact er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3). I tilfælde af graviditet skal behandlingen med Tandemact seponeres.

Amning

Sulfonylurinstofderivater som glimepirid udskilles i mælk. Pioglitazon er vist at være til stede i mælken hos rotter. Det vides ikke, om pioglitazon udskilles i human mælk.

Tandemact er kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

Fertilitet

I dyrefertilitetsstudier med pioglitazon var der ingen virkning på indekser for kopulation, befrugtning eller fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Tandemact påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Da glimepirid kan medføre hypoglykæmi eller hyperglykæmi, kan patientens evne til at koncentrere sig og reagere være nedsat. Nedsat koncentrations- og reaktionsevne kan ligeledes skyldes synsnedsettelse. Dette kan udgøre en risiko i situationer, hvor disse evner er af særlig stor vigtighed (f.eks. i forbindelse med at køre bil og betjene maskiner).

Patienter skal rådes til at tage forholdsregler til at undgå hypoglykæmi, mens de kører bil. Dette er særlig vigtigt hos patienter, der slet ikke eller kun i ringe grad er opmærksomme på advarselstegnene på hypoglykæmi, eller patienter der oplever hyppige episoder af hypoglykæmi. Det bør overvejes, hvorvidt det er tilrådeligt at køre bil og betjene maskiner i disse tilfælde.

Patienter, som oplever synsforstyrrelser, skal udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj og betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Der er udført kliniske forsøg med samtidig administration af pioglitazon og glimepirid (se pkt. 5.1). Hypoglykæmiske reaktioner forekommer oftest øjeblikkeligt på grund af sulphonylurea-komponenten i Tandemact. Symptomerne kan næsten altid kontrolleres med det samme ved øjeblikkelig indtagelse af kulhydrater (sukker). Dette er en alvorlig bivirkning, som kan forekomme som ikke-almindelig bivirkning ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) (se punkt. 4.4). Moderat til svær trombocytopeni, leukopeni, erythrocytopeni, granulocytopeni, agranulocytose, hæmolytisk anæmi og pancytopeni kan forekomme i sjældne tilfælde ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) (se pkt. 4.4). Andre reaktioner som f.eks. knoglefraktur, vægtstigning og ødem kan forekomme som almindelige bivirkninger ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) (se punkt 4.4).

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger rapporteret i dobbeltblinde forsøg og post marketing-erfaring er anført herunder efter MedDRA-foretrukken term og systemorganklasser og absolut hyppighed. Hyppighederne defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne opstillet efter faldende incidens efterfulgt af faldende alvorlighed.

Bivirkning	Hyppighed af bivirkninger		
	Pioglitazon	Glimepirid	Tandemact
Infektioner og parasitære sygdomme			
øvre luftvejsinfektion	almindelig		almindelig
bihulebetændelse	ikke almindelig		ikke almindelig
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)			
blærecancer	ikke almindelig		ikke almindelig
Blod- og lymfesystem			
ændringer i hæmatologi ¹		sjælden	sjælden
Immunsystemet			
allergisk shock ²		meget sjælden	meget sjælden
allergisk vasculitis ²		meget sjælden	meget sjælden
overfølsomhed og allergiske reaktioner ³	ikke kendt		ikke kendt
Metabolisme og ernæring			
hypoglykæmi			ikke almindelig
øget appetit			ikke almindelig
Nervesystemet			
svimmelhed			almindelig
hypoæstesi	almindelig		almindelig
hovedpine			ikke almindelig
søvnløshed	ikke almindelig		ikke almindelig

Bivirkning	Hyppighed af bivirkninger		
	Pioglitazon	Glimepirid	Tandemact
Øjne			
synsforstyrrelser ⁴	almindelig		ikke almindelig
makulært ødem	ikke kendt		ikke kendt
Øre og labyrint			
vertigo			ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen⁵			
flatulens			almindelig
opkastning		meget sjælden	meget sjælden
diarré		meget sjælden	meget sjælden
kvalme		meget sjælden	meget sjælden
mavesmerter		meget sjælden	meget sjælden
trykken i maven		meget sjælden	meget sjælden
oppustethed i maven		meget sjælden	meget sjælden
Lever og galdeveje⁶			
hepatitis		meget sjælden	meget sjælden
nedsat leverfunktion (med kolestase og gulsot)		meget sjælden	meget sjælden
Hud og subkutane væv			
svedudbrud			ikke almindelig
lysoverfølsomhed		meget sjælden	meget sjælden
nældefeber ²		ikke kendt	ikke kendt
kløe ²		ikke kendt	ikke kendt
udslæt ²		ikke kendt	ikke kendt
Knogler, led, muskler og bindevæv			
knoglefraktur ⁷	almindelig		almindelig
Nyrer og urinveje			
glukosuri			ikke almindelig
proteinuri			ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			
ødem ⁸			almindelig
træthed			ikke almindelig
Undersøgelser			
vægtstigning ⁹	almindelig	almindelig	almindelig
øget laktisk dehydrogenase			ikke almindelig
fald i natriumkoncentration i serum		meget sjælden	meget sjælden
stigning i alaninamino-transferase ¹⁰	ikke kendt		ikke kendt

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

¹ Moderat til svær trombocytopeni, leukopeni, erytrocytopeni, granulocytopeni, agranulocytose, hæmolytisk anæmi og pancytopeni kan forekomme. Disse er generelt reversible ved seponering af behandlingen.

² I meget sjældne tilfælde kan milde overfølsomhedsreaktioner udvikle sig til alvorlige reaktioner med dyspnø, blodtryksfald og sommetider shock. Overfølsomhedsreaktioner i huden kan optræde som kløe, udslæt og nældefeber. Krydsallergi med sulfonylurinstoffer, sulfonamider eller beslægtede stoffer er mulig.

³ Efter markedsføring er der rapporteret om overfølsomhedsreaktioner hos patienter behandlet med pioglitazon. Disse reaktioner omfatter anafylaksi, angioødem og urticaria.

⁴ Synsforstyrrelser har hovedsageligt været rapporteret tidligt i behandlingen. Disse er relateret til ændringer i blodsukkeret på grund af forbigående ændringer i linsens turgiditet og refraktionsindeks, som det også ses ved andre hypoglykæmiske lægemidler.

⁵ Gastrointestinale gener er meget sjældne og fører sjældent til seponering af behandlingen.

⁶ Der kan forekomme forhøjede leverenzymmer. I meget sjældne tilfælde kan det udvikle sig til nedsat leverfunktion (f.eks. med kolestase og gulsot) og hepatitis, der kan udvikle sig til leversvigt.

⁷ Der blev udført en poollet analyse af bivirkningsrapporter om knoglefrakturer fra randomiserede, komparatorkontrollerede, dobbeltblinde kliniske forsøg med over 8.100 patienter i den pioglitazon-behandlede gruppe og 7.400 patienter i den komparatorbehandlede gruppe, der blev behandlet i op til 3,5 år. Der blev observeret en øget hyppighed af frakturer hos kvinder, der tog pioglitazon (2,6 %) sammenlignet med komparator (1,7 %). Der sås ingen øget hyppighed af frakturer hos mænd, der blev behandlet med pioglitazon (1,3 %) sammenlignet med komparator (1,5 %). I PROactive-forsøget, som forløb over 3,5 år, fik 44/870 (5,1 %; 1,0 frakturer pr. 100 patientår) af de pioglitazon-behandlede kvindelige patienter frakturer. Til sammenligning opstod der frakturer hos 23/905 (2,5 %; 0,5 frakturer pr. 100 patientår) af de kvindelige patienter, som fik behandling med komparator. Den observerede øgede risiko for frakturer hos kvinder i behandling med pioglitazon i dette forsøg er derfor 0,5 frakturer pr. 100 patientårs brug. Der sås ingen øget hyppighed af frakturer hos mænd, der blev behandlet med pioglitazon (1,7 %) sammenlignet med komparator (2,1 %). Der er efter markedsføring indberettet knoglefrakturer hos både mandlige og kvindelige patienter (se pkt. 4.4).

⁸ I kontrollerede kliniske forsøg blev der rapporteret ødemer hos 6-9 % af de patienter, der blev behandlet med pioglitazon i mere end ét år. Hyppigheden af ødemer for sammenligningsgrupperne (sulfonylurea, metformin) var 2-5 %. De rapporterede ødemer var generelt milde til moderate og krævede sædvanligvis ikke seponering af behandlingen.

⁹ I kontrollerede kliniske forsøg med aktive stoffer som sammenligning var den gennemsnitlige vægtstigning med pioglitazon som monoterapi 2-3 kg i løbet af et år. Dette ligner det, der ses i en gruppe med et sulfonylurinstof som aktiv komparator. I undersøgelser med kombinationsbehandling medførte pioglitazon, når det blev givet som tillæg til et sulfonylurinstof, en gennemsnitlig vægtstigning på 2,8 kg i løbet af et år.

¹⁰ I kliniske forsøg med pioglitazon var hyppigheden af forhøjelser i ALT større end tre gange den øvre grænse for normal lig med placebo men mindre end det observerede i sammenligningsgrupperne med metformin og sulfonylurinstof. Leverenzymernes middelniveauer faldt ved behandling med pioglitazon.

I kontrollerede kliniske forsøg blev hyppigheden af hjerterinsufficiens ved behandling med pioglitazon rapporteret som værende den samme som ved placebobehandling, metformin og sulphonylurea behandlingsgruppen, men hyppigheden var forøget når pioglitazon blev brugt i kombinationsbehandling med insulin. I en resultatundersøgelse af patienter med præ-eksisterende større makrovaskulære lidelser, var tilfælde af alvorlige hjerterinsufficiens 1,6 % højere med pioglitazon end med placebo, når den blev tilføjet behandling, der inkluderede insulin. Dette førte imidlertid ikke til øget dødelighed i dette studie. Hos de patienter, der fik pioglitazon og insulin i dette studie, var procentdelen af patienter med hjerterinsufficiens højere hos patienterne ≥ 65 år end hos patienterne under 65 år (9,7 % sammenlignet med 4,0 %). Hos de patienter, der fik insulin uden pioglitazon, var incidensen af hjerterinsufficiens 8,2 % hos patienter ≥ 65 år og 4,0 % hos patienter under 65 år. Hjerterinsufficiens er rapporteret i markedsføringen af brugen af pioglitazon, og oftere når pioglitazon blev brugt i kombination med insulin eller på patienter med en historie om hjerterinsufficiens (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I kliniske forsøg har patienter taget pioglitazon i højere doser end den anbefalede maksimale dosis på 45 mg daglig. Den højeste rapporterede dosis på 120 mg/dag i fire dage og derefter 180 mg/dag i syv dage var ikke associeret med nogen symptomer.

Efter indtagelse af en overdosis glimepirid kan der indtræde hypoglykæmi, der kan vare fra 12 til 72 timer, og som kan vende tilbage efter den første bedring. Symptomerne vil muligvis ikke optræde før op til 24 timer efter indtagelsen. Generelt anbefales overvågning på hospitalet. Der kan forekomme kvalme, opkastning samt epigastrisk smerte. Hypoglykæmien kan generelt være ledsaget af neurologiske symptomer som rastløshed, tremor, synsforstyrrelser, koordinationsproblemer, søvnighed, koma og krampetrækninger.

Behandling af en overdosis Tandemact består primært i at forhindre absorption af glimepirid ved først at få patienten til at kaste op og derefter at få patienten til at drikke vand eller limonade med aktivt kul (absorberende) og natriumsulfat (afførende). Hvis der er indtaget store mængder, er maveudskylning indiceret efterfulgt af aktivt kul og natriumsulfat. I tilfælde af en (svær) overdosis er hospitalisering på intensiv afdeling indiceret. Påbegynd indgivelse af glukose så hurtigt som muligt, om nødvendigt ved intravenøs bolusinjektion af en 50 ml 50 % opløsning efterfulgt af en infusion af en 10 % opløsning med nøje monitorering af blodsukkeret. Yderligere behandling bør være symptomatisk.

Især i forbindelse med behandling af hypoglykæmi på grund af utilsigtet indtagelse af Tandemact hos spædbørn og mindre børn skal den administrerede dosis af glukosen kontrolleres omhyggeligt for at undgå risikoen for at fremkalde farlig hyperglykæmi. Blodsukkeret bør monitoreres nøje.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetika, kombinationer af orale blodsukkersænkende lægemidler, ATC-kode: A10BD06.

Tandemact kombinerer to antidiabetiske aktive stoffer med komplementære virkningsmekanismer til forbedring af den glykæmiske kontrol hos patienter med type 2-diabetes mellitus: pioglitazon, der hører til thiazolidinedionerne og glimepirid, der hører til gruppen af sulfonylurinstoffer.

Thiazolidinedionerne virker primært ved at reducere insulinresistens og sulfonylurinstofferne virker primært ved at stimulere insulinfrigivelse fra bugspytkirtlens beta-celler.

Pioglitazon

Pioglitazons virkninger kan medieres af en reduktion af insulinresistensen. Pioglitazon synes at virke via aktivering af specifikke kernereceptorer (peroxisom proliferator-aktiveret receptor gamma), der medfører forøget insulinfølsomhed i lever-, fedt- og skeletmuskelceller hos dyr. Det er påvist, at behandling med pioglitazon reducerer leverens glukoseproduktion og forøger den perifere deponering af glukose i tilfælde af insulinresistens.

Reguleringen af fastende og postprandialt blodsukker forbedres hos patienter med type 2-diabetes mellitus. Den forbedrede blodsukkerregulering er associeret med en reduktion af både fastende og postprandiale insulinkoncentrationer i plasma. Et klinisk forsøg, hvor pioglitazon blev sammenlignet med gliclazid, begge som monoterapi, blev forlænget til en varighed af to år for at undersøge, hvornår behandlingen svigter (defineret som forekomst af $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ efter de første seks måneders

behandling). Kaplan-Meier analyse viste kortere tid til behandlingssvigt hos patienter behandlet med gliclazid sammenlignet med pioglitazon. Efter to år var den glykæmiske kontrol (defineret som $HbA_{1c} < 8,0 \%$) opretholdt hos 69 % af patienterne behandlet med pioglitazon sammenlignet med 50 % af patienterne behandlet med gliclazid. I et to-årigt forsøg med kombinationsbehandling blev pioglitazon sammenlignet med gliclazid, når behandlingen blev adderet til metformin. Her viste glykæmiske kontrolmålinger (målt som middelværdier i HbA_{1c} fra baseline), at de var omtrent de samme de to grupper imellem efter et år. Hastigheden, hvormed forringelsen af HbA_{1c} skete i løbet af det andet år, var lavere med pioglitazon end med gliclazid.

I et kontrolleret forsøg med placebo, indgik patienter med utilstrækkelig glycemisk kontrol på trods af en tre-måneders optimeringsperiode, i et randomiseret forsøg med brug af pioglitazon eller placebo i 12 måneder. Patienter, der fik pioglitazon opnåede en middelforøgelse i HbA_{1c} på 0,45 %, sammenlignet med de patienter, der fortsatte med insulin alene, og der opnåedes en reduktion af insulinforbruget i gruppen, der blev behandlet med pioglitazon.

En HOMA-analyse viste, at pioglitazon forbedrer beta-cellefunktionen samt øger insulinfølsomheden. Kliniske undersøgelser af en varighed på to år har vist, at denne effekt bibeholdes.

I kliniske forsøg, der løb over et år, gav Pioglitazon konsekvent en statistisk signifikant reduktion i albumin/kreatinin-forholdet sammenlignet med baseline.

Effekten af pioglitazon (45 mg monoterapi versus placebo) er blevet undersøgt i et mindre, 18-ugers klinisk forsøg hos type 2-diabetikere. Pioglitazon blev associeret med en signifikant vægtstigning. Mængden af visceralt fedt blev signifikant reduceret, mens der sås en stigning i den ekstraabdominale fedtmasse. Lignende ændringer i kroppens fedtdistribution ved behandling med pioglitazon har været fulgt af en forbedret insulinfølsomhed. I de fleste kliniske forsøg blev der observeret en reduktion af niveauer af total plasmalipider, frie fedtsyrer og en øgning af HDL-kolesterolniveauer sammenlignet med placebo. Der var mindre, men ikke klinisk signifikante stigninger i LDL-kolesterolniveauer. I kliniske forsøg af en varighed på op til to år reducerede pioglitazon total plasma triglycerider og frie fedtsyrer og forøgede HDL-kolesterolniveauer sammenlignet med placebo, metformin eller gliclazid. Pioglitazon forøgede ikke LDL-kolesterolniveauer statistisk signifikant sammenlignet med placebo, mens der blev set reduktioner med metformin og gliclazid. I et 20-ugers forsøg reducerede pioglitazon såvel faste triglycerider som postprandial hypertriglyceridæmi gennem en effekt på både absorberede og leversyntetiserede triglycerider. Disse effekter var uafhængige af pioglitazons virkning på glykæmi og var statistisk signifikant forskellige fra glibenclamid.

I PROaktiv, en kardiovaskulær resultatundersøgelse, indgik 5.238 patienter med type-2 diabetes mellitus og præsisterende større makrovaskulær lidelse i en randomiseret undersøgelse, hvor de fik henholdsvis pioglitazon eller placebo sideløbende med eksisterende antidiabetisk og kardiovaskulær behandling. Deltagelsen varede op til 3,5 år. Deltagernes gennemsnitsalder var 62 år og de havde i gennemsnit haft diabetes i 9,5 år. Omkring en tredjedel af patienterne modtog insulin i kombination med metformin og sulphonylurea. For at kunne deltage i undersøgelsen skulle patienterne have haft en eller flere af følgende lidelser: myokardieinfarkt, slagtilfælde, perkutan koronar intervention eller koronar arterie bypass transplantat, akut koronar syndrom, koronar arterielidelse, obstruerende perifer arteriesygdom. Næsten halvdelen af patienterne havde tidligere haft en myokardieinfarkt og omkring 20 % havde haft et slagtilfælde. Omkring halvdelen af forsøgspersonerne havde haft mindst to af de kardiovaskulære tilfælde, der udgjorde Kriterierne for at deltage. Næsten alle deltagere (95 %) modtog kardiovaskulære lægemidler (betablokkere, ACE-hæmmere, angiotensin II hæmmere, Kalcium kanalhæmmere, nitrater, vanddrivende midler, acetylsalicylsyre, statiner, fibrater).

Skønt undersøgelsen mislykkedes mht. dens primære slutmål, der var en sammensætning af alle dødelighedsårsager, ikke dødelig myokardieinfarkt, slagtilfælde, akut koronar syndrom, større benamputationer, koronar revaskulari, og benrevaskulari, så pegede resultaterne på, at der ikke på længere sigt findes nogle kardiovaskulære bekymringer med hensyn til brugen af pioglitazon. Tilfælde med ødemer, vægtstigning og hjerteinsufficiens var dog forøget. Der blev ikke observeret nogen stigning i dødelighed i forbindelse med hjerteinsufficiens.

Glimepirid

Glimepirid virker hovedsageligt ved at stimulere frigivelse af insulin fra beta-cellerne i pankreas. Lige som for andre sulfonylurinstoffer skyldes denne virkning en øget følsomhed i beta-cellerne over for den fysiologiske glukosestimulation. Glimepirid synes tillige at have en udtalt ekstrapankreatisk virkning, hvilket også menes at være tilfældet for andre sulfonylurinstoffer.

Frigivelse af insulin

Sulfonylurinstoffer regulerer insulinsekretion ved at lukke de ATP-følsomme kaliumkanaler i beta-cellemembranen. Lukning af kaliumkanalerne inducerer depolarisation af beta-cellen og fører til en åbning af calciumkanalerne og dermed til en øget calciumtransport til cellen. Dette fører til frigivelse af insulin gennem eksocytose. Glimepirid bindes med høj omsætningshastighed til et membranprotein i beta-cellen, som er knyttet til den ATP-følsomme kaliumkanal, men som adskiller sig fra det sædvanlige bindingssted for sulfonylurinstof.

Ekstrapankreatisk virkning

Den ekstrapankreatiske virkning kan for eksempel være øget insulinfølsomhed i de perifere væv og et fald i leverens insulinoptagelse.

Optagelsen af glukose fra blod i perifere muskel- og fedtvæv foregår via specielle transportproteiner, som findes i cellemembranerne. Transporten af glukose i disse væv er det hastighedsbegrænsende trin i glukoseomsætningen. Glimepirid øger meget hurtigt antallet af aktive glukosetransportmolekyler i muskel- og fedtcellers plasmamembraner, hvilket resulterer i en stimuleret glukoseoptagelse. Glimepirid øger aktiviteten af glycosylphosphatidylinositol-specifikt phospholipase C, som kan være korreleret med den inducerede lipogenese og glykogenese i isolerede fedt- og muskelceller. Glimepirid hæmmer leverens glukosedannelse ved at øge intracellulær koncentration af fruktose-2,6-bisphosphat, som igen hæmmer glukoneogenesisen.

Generelt

Hos raske personer er den mindste effektive orale dosis cirka 0,6 mg. Virkningen af glimepirid er dosisafhængig og reproducerbar. Det fysiologiske respons på akut fysisk aktivitet, dvs. reduktion af insulinsekretion, er stadig tilstede under glimepirid-behandlingen.

Der var ingen signifikant forskel i virkningen, hvad enten glimepirid blev givet 30 minutter før eller umiddelbart før et måltid. Med en enkelt dosis om dagen opnår patienter med diabetes god metabolisk kontrol i 24 timer.

Selvom glimepirids hydroxymetabolit gav et lille, men signifikant fald i serumglukose hos raske personer, står denne metabolit kun bag en mindre del af den totale virkning.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Tandemact i alle undergrupper af den pædiatriske population med type 2-diabetes mellitus (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Tandemact

Undersøgelser med frivillige forsøgspersoner har vist, at Tandemact er bioækvivalent med administration af pioglitazon og glimepirid givet som separate tabletter.

De følgende oplysninger vedrører de farmakokinetiske forhold af de individuelle aktive stoffer i Tandemact.

Pioglitazon

Absorption

Pioglitazon absorberes hurtigt efter oral indgivelse, og de maksimale plasmakoncentrationer af uomdannet pioglitazon opnås som regel 2 timer efter indgivelse. Der ses proportionale stigninger i plasmakoncentrationen for doser fra 2-60 mg. Steady-state opnås efter 4-7 dages dosering. Gentagen dosering resulterer ikke i akkumulation af dette stof eller af metabolitter. Absorptionen påvirkes ikke af fødeindtagelse. Den absolutte biotilgængelighed er større end 80 %.

Fordeling

Det beregnede fordelingsvolumen hos mennesker er 0,25 l/kg.

Pioglitazon og alle aktive metabolitter har en høj bindingsgrad til plasmaprotein (> 99 %).

Biotransformation

Pioglitazon gennemgår en omfattende metabolisme i leveren gennem hydroxylering af alifatiske methylengrupper. Dette sker fortrinsvis via CYP2C8, selvom andre isoformer kan være involveret i mindre grad. Tre af de seks identificerede metabolitter er aktive (M-II, M-III og M-IV). Når aktivitet, koncentrationer og proteinbinding tages med i betragtning, bidrager pioglitazon og metabolit M-III ligeligt til effekten. På dette grundlag er M-IV's bidrag til effekten omkring tre gange pioglitazons, mens den relative effekt af M-II er minimal.

In vitro-studier har ikke vist holdepunkter for, at pioglitazon hæmmer nogen CYP-undertyper. Der sker ingen induktion af de vigtigste inducerbare CYP-isoenzymer, 1A, 2C8/9 og 3A4, hos mennesket.

Interaktionsforsøg har vist, at pioglitazon ikke har relevant effekt på hverken farmakokinetikken eller farmakodynamikken hos digoxin, warfarin, phenprocoumon og metformin. Der er set henholdsvis en øgning eller en nedsættelse af plasmakoncentrationen af pioglitazon ved samtidig administration af pioglitazon og gemfibrozil (en hæmmer af CYP2C8) eller rifampicin (en inducer af CYP2C8) (se pkt. 4.5).

Elimination

Efter oral indgivelse af radioaktivt mærket pioglitazon hos mennesker gen fandtes den mærkede del hovedsagelig i fæces (55 %) og i en mindre mængde i urin (45 %). Hos dyr kan der kun påvises en lille mængde uomdannet pioglitazon i enten urin eller fæces. Hos mennesker er den gennemsnitlige plasmahalveringstid for uomdannet pioglitazon 5-6 timer og for dets samlede, aktive metabolitter 16-23 timer.

Linearitet/non-linearitet

Forsøg med enkelt dosis viser farmakokinetisk linearitet inden for det terapeutiske dosisområde.

Ældre

Steady-state farmakokinetikken hos patienter på 65 år og derover ligner den der ses hos unge personer.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Hos patienter med nedsat nyrefunktion er plasmakoncentrationerne af pioglitazon og dets metabolitter lavere end hos personer med normal nyrefunktion, men den orale clearance af moderstoffet er på samme niveau. Koncentrationen af frit (ubundet) pioglitazon er således uændret.

Patienter med nedsat leverfunktion

Den totale plasmakoncentration af pioglitazon er uændret, men med øget fordelingsvolumen. Intrinsic clearance reduceres derfor kombineret med en større ubundet fraktion af pioglitazon.

Glimepirid

Absorption

Biotilgængeligheden af glimepirid efter oral indgift er fuldstændig. Fødeindtagelse påvirker ikke absorptionen i relevant grad, men absorptionshastigheden nedsættes dog lidt. De maksimale serumkoncentrationer ($C_{\max}$) nås cirka 2,5 timer efter oral indtagelse (gennemsnitligt 0,3 µg/ml ved gentagen dosering af 4 mg daglig).

Fordeling

Glimepirid har et meget lavt fordelingsvolumen (cirka 8,8 l), hvilket stort set svarer til albumins fordelingsrum. Desuden har glimepirid høj proteinbinding (> 99 %) og lav clearance (cirka 48 ml/min).

Hos dyr udskilles glimepirid i mælk. Glimepirid passerer placenta. Glimepirid passerer kun blod-hjernebarrieren i ringe grad.

Biotransformation og elimination

Den gennemsnitlige dominante halveringstid i serum, som er relevant for serum-koncentrationerne under behandling med multiple doser, er ca. 5-8 timer. Efter høje doser sås lidt længere halveringstider.

Efter en enkelt dosis med radioaktivt mærket glimepirid blev 58 % af radioaktiviteten genfundet i urinen og 35 % i fæces. Der blev ikke påvist uomdannet stof i urinen. To metabolitter, hydroxyderivatet og carboxyderivatet, som formentlig er fremkommet under levermetabolismen (hovedenzymet er CYP2C9), blev identificeret både i urin og fæces. Efter oral indgift af glimepirid var den terminale halveringstid af disse metabolitter henholdsvis 3-6 og 5-6 timer.

Ved sammenligning af en enkelt dosis og multiple doser én gang daglig blev der ikke fundet signifikante forskelle i farmakokinetikken, og den intraindividuelle variation var meget lav. Der forekom ingen relevant akkumulering.

Farmakokinetikken var cirka den samme hos mænd og kvinder samt hos unge og ældre (over 65 år) patienter. Hos patienter med lav kreatininclearance sås en tendens til stigende clearance af glimepirid og faldende gennemsnitlige serumkoncentrationer. Dette skyldtes formentlig hurtigere elimination på grund af lavere proteinbinding. Den renale elimination af de to metabolitter var nedsat. Der forventes generelt ikke øget risiko for akkumulering hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Efter galdevejskirurgi hos fem ikke-diabetiske patienter var farmakokinetikken næsten den samme som hos raske.

Linearitet/non-linearitet

Der er lineær relation mellem dosis og såvel $C_{\max}$ som AUC (areal under tid/koncentration-kurven).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der er ikke udført dyreforsøg med kombinationen af stoffer i Tandemact. De følgende data er baseret på forsøg med pioglitazon eller glimepirid individuelt.

Pioglitazon

I toksikologiske forsøg sås der konsekvent plasmavolumenforøgelse med fortynding af blodet, anæmi og reversibel, excentrisk hypertrofi af hjertet, efter gentagen dosering til mus, rotter, hunde og aber. Derudover blev der observeret øget fedtaflejring og -infiltration. Disse fund blev observeret i forskellige dyrearter ved plasmakoncentrationer ≤ 4 gange den kliniske eksponering. Forsinket fostervækst var tydelig i dyreforsøg med pioglitazon. Den forsinkede fostervækst skyldtes, at pioglitazon mindskede den maternale hyperinsulinæmi og en øget insulinresistens, som optræder under drægtighed. Dette reducerer tilgængeligheden af metaboliske substrater til fostervækst.

I en bred vifte af genotoksicitetsundersøgelser *in vivo* og *in vitro* var pioglitazon uden genotoksisk potentiale. Der sås øget incidens af hyperplasi (hos hanner og hunner) og tumorer (hos hanner) i urinblærens epitel hos rotter, der var blevet behandlet med pioglitazon i op til 2 år.

Dannelse og forekomst af nyresten med efterfølgende irritation og hyperplasi blev angivet som det mekanistiske grundlag for det observerede tumorfremkaldende respons hos hanrotter. Et 24-måneders mekanistisk forsøg med hanrotter viste, at administration af pioglitazon medførte en øget incidens af hyperplastiske forandringer i blæren. Tilsætning af syre til kosten reducerede tumorincidensen signifikant, men eliminerede ikke tumordannelse helt. Tilstedeværelse af mikrokrystaller forværede det hyperplastiske respons, men ansås ikke for at være den primære årsag til de hyperplastiske forandringer. Det kan ikke udelukkes, at påvisning af tumordannelse hos hanrotter har relevans for mennesker.

Der var intet tumorfremkaldende respons hos mus af begge køn. Der sås ikke hyperplasi af urinblæren hos hunde eller aber, der var blevet med pioglitazon behandlet i op til 12 måneder.

I en dyremodel af familiær adenomatøs polyposis (FAP), der var blevet behandlet med to andre thiazolidindioner øgedes tumor mangfoldigheden i kolon. Relevansen af disse fund er ukendt.

Glimepirid

De prækliniske virkninger, der blev observeret ved eksponeringer, der i tilstrækkelig grad overskred den maksimale humane eksponering, således at de kun indikerede ringe relevans i forbindelse med klinisk brug eller skyldtes den farmakodynamiske virkning (hypoglykæmi) af produktet. Denne observation er baseret på konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosis-toksicitet, genotoksicitet, carcinogenicitet og reproduktionstoksicitet. I det sidste (som dækkede embryotoksicitet, teratogenicitet og udviklings-toksicitet), blev de bivirkninger, som blev observeret, betragtet som værende sekundære til den hypoglykæmiske effekt, som blev induceret af stoffet i moderdyret og i afkommet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Croscarmellosenatrium
Hydroxypropylcellulose
Lactosemonohydrat
Magnesiumstearat
Polysorbat 80

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/ aluminium blisterpakninger: pakninger med 28 tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 08. januar 2007
Dato for seneste fornyelse: 09. september 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

08/2023

Yderligere oplysninger om Tandemact findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
County Wicklow
Irland

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tandemact 30 mg/2 mg tabletter

pioglitazon/glimepirid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 30 mg pioglitazon (som hydrochlorid) og 2 mg glimepirid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Til oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/366/018 28 tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Tandemact 30 mg/2 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tandemact 30 mg/4 mg tabletter

pioglitazon/glimepirid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 30 mg pioglitazon (som hydrochlorid) og 4 mg glimepirid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Til oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/366/006 28 tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Tandemact 30 mg/4 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tandemact 30 mg/2 mg tabletter

pioglitazon/glimepirid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

FORKORTELSER FOR UGEDAGE TIL KALENDERPAKNINGER:

Man.
Tirs.
Ons.
Tors.
Fre.
Lør.
Søn.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tandemact 30 mg/4 mg tabletter

pioglitazon/glimepirid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

FORKORTELSER FOR UGEDAGE TIL KALENDERPAKNINGER:

Man.
Tirs.
Ons.
Tors.
Fre.
Lør.
Søn.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Tandemact 30 mg/2 mg tabletter

Tandemact 30 mg/4 mg tabletter

pioglitazon/glimepirid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Tandemact
3. Sådan skal De tage Tandemact
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

1. Virkning og anvendelse

Tandemact indeholder pioglitazon og glimepirid, som er antidiabetiske lægemidler, der anvendes til at kontrollere blodsukkerniveauet.

Det bruges hos voksne, når metformin ikke er egnet til behandling af type 2-diabetes mellitus (ikke-insulinkrævende). Denne type 2-diabetes udvikler sig som regel i voksenalderen, hvor kroppen enten ikke producerer nok insulin (et hormon, som kontrollerer blodsukkerniveauet) eller ikke kan udnytte den insulin, som den producerer, effektivt.

Når De har type 2-diabetes hjælper Tandemact med til at regulere niveauet af sukker i Deres blod ved at øge mængden af tilgængelig insulin og hjælpe kroppen med at udnytte den bedre. Når De har taget Tandemact i 3-6 måneder, vil Deres læge undersøge, om medicinen virker.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage Tandemact

Tag ikke Tandemact

- hvis De er allergisk over for pioglitazon, glimepirid, andre sulfonylurinstoffer eller sulfonamider eller over for et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6)
- hvis De lider af eller tidligere har lidt af hjertesvigt
- hvis De har en leversygdom
- hvis De har diabetisk ketoacidose (en komplikation ved diabetes med hurtigt vægttab, kvalme eller opkastning)
- hvis De har alvorlige nyreproblemer
- hvis De har eller nogensinde har haft blærekræft
- hvis De har blod i urinen, og Deres læge ikke har undersøgt årsagen
- hvis De har insulinkrævende diabetes (type 1)
- hvis De er i diabetisk koma

- hvis De er gravid
- hvis De ammer

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før De tager Tandemact (se også punkt 4),

- hvis De har problemer med hjertet. Nogle patienter med langvarig type 2-diabetes mellitus og hjertesygdom eller tidligere slagtilfælde, som blev behandlet med pioglitazon og insulin samtidig, oplevede udvikling af hjertesvigt. Fortæl lægen hurtigst muligt, hvis De oplever tegn på hjertesvigt som f.eks. unormal åndenød eller hurtig vægtstigning eller lokal hævelse (ødem).
- hvis De ophober væske (væskeretention) eller har problemer med hjertesvigt, især hvis De er over 75 år. Hvis De tager antiinflammatoriske (betændelseshæmmende) lægemidler, som også kan forårsage væskeophobning og hævelse, skal De også fortælle det til lægen.
- hvis De har en særlig type af diabetisk øjensygdom kaldet makulært ødem (hævelse i det bagerste af øjet). Tal med lægen, hvis Deres syn ændrer sig.
- hvis De har problemer med leveren. Inden De begynder at tage Tandemact, får De taget en blodprøve for at tjekke leverfunktionen. Denne test kan gentages med mellemrum. Fortæl lægen hurtigst muligt, hvis De udvikler symptomer, som kunne tyde på et problem med leveren (f.eks. kvalme uden nogen forklaring, opkastning, mavesmerter, træthed, tab af appetit og/eller mørk urin), da Deres leverfunktion i så fald skal tjekkes.
- hvis De har cyster på æggestokkene (polycystisk ovariesyndrom). Der kan være en øget sandsynlighed for at blive gravid, da De muligvis får ægløsning igen, når De tager Tandemact. Hvis dette er relevant for Dem, skal De anvende passende prævention for at undgå risikoen for en ikke-planlagt graviditet.
- hvis De allerede tager anden medicin til behandling af diabetes.
- hvis De har problemer med et enzym kaldet glukose-6-fosfat-dehydrogenase, da det kan forårsage et fald i antallet af røde blodlegemer.

De vil muligvis opleve et nedsat antal blodceller (anæmi). Deres læge kan tage blodprøver for at overvåge antallet af blodceller og leverfunktionen.

Hypoglykæmi

Når De tager Tandemact, kan Deres blodsukker falde til under det normale niveau (hypoglykæmi). Hvis De får symptomer på hypoglykæmi som f.eks. koldsved, træthed, hovedpine, hurtige hjerteslag, stik af sult, irritabilitet, nervøsitet eller kvalme, skal De indtage lidt sukker for at få blodsukkerniveauet til at stige igen. Bed Deres læge eller apoteket om yderligere information, hvis De ikke er sikker på, at De kan genkende disse symptomer. Det anbefales, at De altid medbringer sukkerknalder, slik, kiks eller sød frugtjuice.

Knoglebrud

Der blev observeret flere knoglebrud hos patienter, særligt kvinder, som tog pioglitazon. Deres læge tager højde for dette ved behandling af Deres diabetes.

Børn og unge

Anvendelse hos børn og unge under 18 år anbefales ikke.

Brug af anden medicin sammen med Tandemact

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager anden medicin for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Det skyldes, at nogle lægemidler kan svække eller forstærke den virkning, Tandemact har på niveauet af sukker i Deres blod.

Følgende lægemidler kan øge den blodsukkersænkende virkning af Tandemact. Dette kan medføre en risiko for hypoglykæmi (lavt blodsukker):

- gemfibrozil og fibrater (for at sænke højt kolesteroltal)
- insulin, metformin eller andre lægemidler til behandling af diabetes mellitus
- phenylbutazon, azopropazon, oxyphenbutazon, aspirin-lignende lægemidler (til behandling af smerter og inflammation)

- langtidsvirkende sulfonamider, tetracykliner, chloramphenicol, fluconazol, miconazol, quinoloner, clarithromycin (til behandling af bakterie- og svampeinfektioner)
- anabolske steroider (til muskelopbygning) eller erstatningsbehandling med mandlige kønshormoner
- fluoxetin, MAO-hæmmere (til behandling af depression)
- angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmere, sympatolytika, disopyramid, pentoxifyllin, coumarin-derivater som f.eks. warfarin (til behandling af hjerte- eller blodproblemer)
- allopurinol, probenecid, sulfinpyrazon (til behandling af gigt)
- cyclophosphamid, ifosfamid, trofosfamid (til behandling af kræft)
- fenfluramin (til vægtreduktion)
- tritoqualin (til behandling af allergier)

Følgende lægemidler kan nedsætte den blodsukkersænkende virkning af Tandemact. Dette kan medføre en risiko for hyperglykæmi (højt blodsukker):

- østrogener, progestogener (kvindelige kønshormoner)
- thiaziddiuretika og saluretika, også kaldet vanddrivende tabletter (til behandling af højt blodtryk)
- levothyroxin (til stimulering af skjoldbruskkirtlen)
- glukokortikoider (til behandling af allergier og inflammation)
- chlorpromazin og andre phenothiazin-derivater (til behandling af svære psykiske lidelser)
- adrenalin og sympatomimetika (til øgning af hjerterytmen, behandling af astma eller tilstoppet næse, hoste og forkølelse eller i akutte livstruende nødsituationer)
- nikotinsyre (til behandling af højt kolesteroltal)
- langvarig brug af laksativer (til behandling af forstoppelse)
- phenytoin (til behandling af krampeanfald)
- barbiturater (til behandling af nervøsitet og søvnproblemer)
- azetazolamid (til behandling af øget tryk i øjet, også kaldet glaukom)
- diazoxid (til behandling af højt blodtryk eller lavt blodsukker)
- rifampicin (til behandling af infektioner, tuberkulose)
- glukagon (til behandling af lavt blodsukker i alvorlig grad)

Følgende lægemidler kan øge eller nedsætte den blodsukkersænkende virkning af Tandemact.

- H₂-antagonister (til behandling af mavesår)
 - betablokkere, clonidin, guanethidin og reserpin (til behandling af højt blodtryk eller hjertesvigt)
- Disse kan også skjule tegnene på hypoglykæmi, så der skal udvises forsigtighed ved indtagelse af disse lægemidler

Tandemact kan enten øge eller svække virkningerne af følgende lægemidler:

- coumarin-derivater som f.eks. warfarin (bruges til at sinke eller stoppe blodproppdannelse)

Fortæl lægen eller på apoteket, hvis du tager et eller flere af disse lægemidler. Deres blodsukker vil blive tjekket, og det vil muligvis være nødvendigt at ændre Deres dosis af Tandemact.

Brug af Tandemact sammen med alkohol

Undgå at indtage alkohol under behandlingen med Tandemact, da alkohol uforudsigeligt kan øge eller nedsætte den blodsukkersænkende virkning af Tandemact.

Graviditet og amning

De bør ikke tage Tandemact, hvis De er gravid. Fortæl lægen, hvis De er gravid, har mistanke om, at De er gravid eller planlægger at blive gravid. Deres læge vil råde dem til at ophøre med at tage dette lægemiddel. De bør ikke tage Tandemact, hvis De ammer eller planlægger at amme (se punkt "Tag ikke Tandemact").

Trafik- og arbejdssikkerhed

Opmærksomheden og reaktionstiden kan være nedsat. Det skyldes, at et af de aktive stoffer i Tandemact (glimepirid) kan medføre lavt eller højt blodsukker. Dette er især tilfældet, når

behandlingen påbegyndes, efter ændring af behandlingen, eller hvis De ikke tager Tandemact regelmæssigt. Dette kan påvirke Deres evne til at køre bil og betjene maskiner. De skal udvise forsigtighed, hvis De oplever unormalt syn.

Tandemact indeholder lactosemonohydrat

Kontakt lægen, før De tager Tandemact, hvis lægen har fortalt Dem, at De ikke tåler visse sukkerarter.

Tandemact indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal De tage Tandemact

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er én tablet taget én gang daglig kort tid inden eller sammen med det første hovedmåltid. Deres læge vil ordinere den dosis medicin, som De skal tage eller om nødvendigt ordinere Dem en anden dosis. De skal tage tabletterne med et glas vand.

Hvis De fornemmer, at virkningen af Tandemact er for svag, skal De tale med Deres læge om det.

Hvis De følger en speciel diabetesdiæt, skal De fortsætte med denne, mens De tager Tandemact.

Deres vægt bør kontrolleres med jævne mellemrum. Hvis Deres vægt stiger, skal De kontakte Deres læge.

Deres læge vil bede Dem om at de i perioder får foretaget forskellige blodprøver, mens de behandles med Tandemact.

Hvis De har taget for meget Tandemact

Hvis De ved en fejltagelse tager for mange tabletter, eller hvis en anden eller et barn tager Deres medicin, skal De omgående kontakte en læge eller en farmaceut. Deres blodsukkerniveau kan falde til under det normale niveau. Symptomerne kan omfatte koldsved, træthed, hovedpine, hurtige hjerteslag, stik af sult, irritabilitet, nervøsitet, kvalme, koma eller krampeanfald. Dit blodsukkerniveau kan øges ved indtagelse af sukker. Det anbefales, at De altid medbringer et par sukkerknalder, lidt slik, kiks eller sukkerholdig frugtjuice.

Hvis De har glemt at tage Tandemact

De skal tage Deres Tandemact-tabletter dagligt som foreskrevet. Hvis De glemmer en dosis, skal De imidlertid springe den glemte dosis over og bare fortsætte med den næste dosis som normalt. De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Hvis De holder op med at tage Tandemact

Tandemact skal tages hver dag for at virke ordentligt. Hvis De stopper med at tage Tandemact, kan blodsukkeret stige. Tal med Deres læge, inden De ophører med denne behandling.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Patienterne har især oplevet følgende alvorlige bivirkninger:

Blærekræft forekommer med hyppigheden "ikke almindelig" (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede) hos patienter, der tager Tandemact. Tegn og symptomer omfatter blod i urinen, smerter ved vandladning eller en pludselig vandladningstrang. Hvis De oplever nogen af disse symptomer, skal De hurtigst muligt kontakte Deres læge.

Hypoglykæmi (lavt blodsukker) er rapporteret med hyppigheden "ikke almindelig" (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede) hos patienter, som tager Tandemact. Symptomerne kan omfatte koldsved, træthed, hovedpine, hurtige hjerteslag, stik af sult, irritabilitet, nervøsitet eller kvalme. Det er vigtigt at vide hvilke symptomer, man kan forvente i tilfælde af hypoglykæmi (lavt blodsukker). Bed Deres læge eller apotek om yderligere oplysninger, hvis De ikke er sikker på, hvordan De skal genkende symptomerne, og hvad De skal gøre, hvis De oplever disse symptomer.

Fald i antallet af blodplader (hvilket øger risikoen for blødning eller blodudtrædning), røde blodlegemer (hvilket gør huden bleg og forårsager svaghed eller åndenød) og hvide blodlegemer (hvilket øger risikoen for infektioner) er rapporteret hos patienter, som får Tandemact med hyppigheden "sjælden" (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 behandlede). Hvis De oplever denne bivirkning, skal De hurtigst muligt kontakte Deres læge. Disse problemer fortager sig som regel, når De ophører med at tage Tandemact.

Lokal hævelse (ødem) er også observeret med hyppigheden "almindelig" (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede hos patienter, som får Tandemact i kombination med insulin. Hvis De oplever denne bivirkning, skal De hurtigst muligt kontakte Deres læge.

Knoglebrud har været almindeligt forekommende (kan påvirke op til 1 ud af 10 behandlede) hos kvindelige patienter, der tager Tandemact, og er ligeledes indberettet hos mandlige patienter (hyppighed kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data). Kontakt hurtigst muligt Deres læge, hvis De oplever denne bivirkning.

Sløret syn på grund af hævelse (eller væske) bagest i øjet (makulaødem) er også rapporteret hos patienter, som får Tandemact (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data). Hvis De oplever dette symptom for første gang, skal De hurtigst muligt kontakte Deres læge. Hvis De allerede har sløret syn, og symptomet forværres, skal De hurtigst muligt kontakte Deres læge.

Der er rapporteret om allergiske reaktioner med ukendt hyppighed (kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data) hos patienter, der tager Tandemact. Hvis du får en alvorlig allergisk reaktion, herunder nældefeber og hævelse af ansigtet, læber, tunge eller svælg, der kan forårsage vejrtræknings- eller synkebesvær, skal du afbryde behandlingen og kontakte en læge øjeblikkeligt.

Nogle patienter har oplevet følgende bivirkninger, mens De tog pioglitazon og sulfonylurinstoffer, herunder glimepirid:

Almindelige: (kan påvirke op til 1 ud af 10 behandlede)

- vægtstigning
- svimmelhed
- luft i maven
- luftvejsinfektion
- følelsesløshed

Ikke almindelige: (kan påvirke op til 1 ud af 100 behandlede)

- hovedpine
- bihulebetændelse (sinuitis)
- svimmelhed
- abnormt syn (synsforstyrrelser)
- svedudbrud
- træthed

- problemer med at falde i søvn (søvnløshed)
- nedsat blodsukker
- sukker i urinen
- proteiner i urinen
- øget appetit
- forhøjelse af et enzym kaldet laktisk dehydrogenase (LDH)

Sjældne: (Kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 behandlede)

- væsentlige forandringer i blodet

Meget sjældne (Kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 behandlede)

- leversygdom
- allergiske reaktioner herunder allergisk shock
- kvalme (nausea), opkastning og diarre
- mavesmerter
- trykken i maven
- oppustethed i maven
- øget følsomhed for lys
- nedsat indhold af salt (natrium) i blodet

Ikke kendt (hyppighed kan ikke beregnes ud fra de foreliggende data)

- forhøjelse af leverenzzymer
- hudkløe
- hævet og kløende udslæt (nældefeber)

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisterkortet efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Tandemact indeholder:

- Aktive stoffer: pioglitazon og glimepirid.
Hver Tandemact 30 mg/2 mg tablet indeholder 30 mg pioglitazon (som hydrochlorid) og 2 mg glimepirid.
Hver Tandemact 30 mg/4 mg tablet indeholder 30 mg pioglitazon (som hydrochlorid) og 4 mg glimepirid.
- Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLinsk cellulose, croscarmellosenatrium, hydroxypropylcellulose, lactosemonohydrat (se punkt 2 "Tandemact indeholder lactosemonohydrat"), magnesiumstearat og polysorbat 80.

Udseende og pakningsstørrelser

- Tandemact 30 mg/2 mg tabletterne er hvide til off-white, runde og konvekse og præget '4833 G' på den ene side og '30/2' på den anden side.
- Tandemact 30 mg/4 mg tabletterne er hvide til off-white, runde og konvekse og præget '4833 G' på den ene side og '30/4' på den anden side.

Tabletterne leveres i aluminium/aluminium-blisterpakninger med enten 28 tabletter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Tyskland

Fremstiller

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret 08/2023.

Andre informationskilder

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.