

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tandemact 30 mg/2 mg Tabletten

Tandemact 30 mg/4 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tandemact 30 mg/2 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 30 mg Pioglitazon (als Hydrochlorid) und 2 mg Glimepirid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Eine Tablette enthält ca. 125 mg Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 4.4).

Tandemact 30 mg/4 mg Tabletten

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Tandemact 30 mg/2 mg Tabletten

Weiß bis cremefarben, rund, konvex und mit der Prägung „4833 G“ auf einer Seite und „30/2“ auf der anderen Seite.

Tandemact 30 mg/4 mg Tabletten

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Tandemact beträgt eine Tablette einmal täglich.

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

Tandemact ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder andere Sulfonylharnstoffe oder Sulfonamide.
- Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte (NYHA Klassen I bis IV).
- Bestehendem Blasenkrebs oder Blasenkrebs in der medizinischen Vorgeschichte.
- Ungeklärter Makrohämaturie.
- Eingeschränkter Leberfunktion.
- Typ-1 Diabetes mellitus.
- Diabetischem Koma.
- Diabetischer Ketoazidose.
- Schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min).
- Schwangerschaft.
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Klinische Erfahrungen mit einer zusätzlichen Gabe von anderen oralen Antidiabetika zu einer Behandlung mit Tandemact bzw. zu gleichzeitig gegebenem Glimepirid und Pioglitazon liegen nicht vor.

Hypoglykämie

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

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

Die Behandlung mit Tandemact erfordert eine regelmäßige Kontrolle der Blutzuckereinstellung.

Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz

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

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

Ältere Patienten

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

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

Blasenkrebs

Fälle von Blasenkarzinomen wurden in einer Meta-Analyse von kontrollierten klinischen Studien unter Pioglitazon häufiger berichtet (19 Fälle bei 12.506 Patienten, 0,15 %) als in den Kontrollgruppen (7 Fälle von 10.212 Patienten, 0,07 %) HR = 2,64 (95 % KI 1,11 - 6,31, p = 0,029). Nach Ausschluss von Patienten, die der Studienmedikation zum Zeitpunkt der Blasenkarzinom-Diagnose weniger als 1 Jahr exponiert waren, gab es 7 Fälle (0,06 %) unter Pioglitazon und 2 Fälle (0,02 %) in den Kontrollgruppen. Epidemiologische Studien deuten ebenfalls auf ein leicht erhöhtes Risiko von Blasenkarzinomen bei Diabetes-Patienten, die mit Pioglitazon behandelt wurden, hin wobei nicht in allen Studien ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko festgestellt wurde. Risikofaktoren für Blasenkarzinome sollten vor Beginn einer Pioglitazon-Behandlung beurteilt werden (zu den Risiken zählen Alter, Rauchen in der Anamnese, Exposition gegenüber einigen

berufsbedingten oder chemotherapeutischen Stoffen, z. B. Cyclophosphamid oder frühere Strahlenbehandlung im Beckenbereich). Jegliche Makrohämaturie sollte vor Aufnahme einer Pioglitazon-Therapie abgeklärt werden.

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

Leberfunktion

Aus den Erfahrungen nach Markteinführung von Pioglitazon und Glimepirid liegen seltene Berichte über erhöhte Leberenzymwerte und eine hepatozelluläre Dysfunktion vor (siehe Abschnitt 4.8). Obwohl in sehr seltenen Fällen ein tödlicher Ausgang berichtet wurde, konnte ein Kausalzusammenhang jedoch nicht nachgewiesen werden.

Es wird daher empfohlen, Patienten, die mit Tandemact behandelt werden, einer regelmäßigen Kontrolle der Leberenzyme zu unterziehen. Die Leberenzyme sind bei allen Patienten vor Beginn der Therapie mit Tandemact zu kontrollieren. Bei Patienten mit erhöhten Ausgangs-Leberenzymwerten ($ALT > 2,5 \times$ Obergrenze des Normbereichs) oder mit anderen Anzeichen einer Lebererkrankung darf eine Therapie mit Tandemact nicht begonnen werden.

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

Gewichtszunahme

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

Hämatologie

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

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

Bei Patienten mit einem Glukose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel kann die Behandlung mit Sulfonylharnstoffen zum Auftreten einer hämolytischen Anämie führen. Da Glimepirid zur Substanzklasse der Sulfonylharnstoffe gehört, ist bei Patienten mit

Glukose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel Vorsicht geboten, und es sollte eine alternative Therapie erwogen werden, die keine Sulfonharnstoffe enthält.

Augenerkrankungen

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

Polyzystisches Ovarialsyndrom

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

Weiteres

In einer zusammenfassenden Analyse von Nebenwirkungsmeldungen hinsichtlich Knochenbrüchen aus randomisierten, kontrollierten, doppelblinden klinischen Studien zeigte sich eine erhöhte Inzidenz von Knochenbrüchen bei Frauen (siehe Abschnitt 4.8).

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

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

Bei Patienten unter Langzeittherapie mit Pioglitazon sollte das Frakturrisiko berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Cytochrom P450 2C8-Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil) oder -Induktoren (z. B. Rifampicin) sollte Pioglitazon mit Vorsicht angewendet werden. Die Blutzuckereinstellung sollte engmaschig kontrolliert werden. Eine Anpassung der Dosierung von Pioglitazon innerhalb der Dosierungsempfehlung oder eine Änderung der Diabetesbehandlung sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die Tabletten enthalten Lactose-Monohydrat und sollten deshalb nicht von Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption eingenommen werden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Pioglitazon

Die gleichzeitige Anwendung von Pioglitazon mit Gemfibrozil (einem Cytochrom P450 2C8-Inhibitor) resultierte in einer Erhöhung der AUC von Pioglitazon um das 3-Fache. Eine Verringerung der Pioglitazondosierung kann erforderlich sein, wenn Gemfibrozil gleichzeitig gegeben wird. Eine engmaschige Blutzuckerkontrolle sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Pioglitazon mit Rifampicin (einem Cytochrom P450 2C8-Induktor) resultierte in einer Senkung der AUC von Pioglitazon um 54 %. Eine Erhöhung der Pioglitazondosierung bei gleichzeitiger Gabe mit Rifampicin kann erforderlich sein. Eine engmaschige Blutzuckerkontrolle sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Studien zur Untersuchung der Wechselwirkungen haben gezeigt, dass Pioglitazon keine relevanten Wirkungen auf die Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik von Digoxin, Warfarin, Phenprocoumon und Metformin ausübt. Die gleichzeitige Anwendung von Pioglitazon und Sulfonylharnstoffen scheint die Pharmakokinetik des Sulfonylharnstoffes nicht zu beeinflussen. In Humanstudien fanden sich keinerlei Hinweise auf eine Induktion des hauptsächlich induzierbaren Cytochroms P450, 1A, 2C8/9 und 3A4. *In vitro*-Studien zeigten keine Hemmung von Cytochrom P450-Subtypen. Wechselwirkungen mit Stoffen, die von diesen Enzymen metabolisiert werden, z. B. orale Kontrazeptiva, Ciclosporin, Calciumkanalblocker und HMGCoA-Reduktasehemmer sind nicht zu erwarten.

Glimepirid

Wenn Glimepirid gleichzeitig mit bestimmten anderen Arzneimitteln eingenommen wird, kann sowohl ein unerwünschter Anstieg als auch eine Abnahme der hypoglykämischen Aktivität von Glimepirid auftreten. Deshalb sollten andere Arzneimittel nur mit Wissen (oder aufgrund einer Verschreibung) des behandelnden Arztes zusammen mit Tandemact eingenommen werden.

Basierend auf den Erfahrungen mit Glimepirid und mit anderen Sulfonylharnstoffen müssen folgende Interaktionen hervorgehoben werden.

Potenzierung der blutzuckersenkenden Wirkung und daher in einigen Fällen Auftreten einer Hypoglykämie möglich, wenn einer der folgenden Wirkstoffe angewendet wird, z. B.:

Phenylbutazon, Azapropazon und Oxyphenbutazon.

Insulin und orale Antidiabetika.

Metformin.

Salicylate und p-Amino-Salicylsäure.

Anabole Steroide und männliche Sexualhormone.

Chloramphenicol.

Clarithromycin.

Cumarin-Antikoagulantien.

Disopyramid.

Fenfluramin.

Fibrate.

Angiotensin-konvertierendes Enzym (ACE)-Hemmer.

Fluoxetin.

Allopurinol.

Sympatholytika.

Cyclo-, Tro- und Iphosphamid.

Sulfinpyrazon.

Bestimmte langwirksame Sulfonamide.

Tetracycline.

MAO-Hemmer.

Chinolon-Antibiotika.

Probenecid.

Miconazol.
Pentoxifyllin (hochdosiert parenteral).
Tritoqualin.
Fluconazol.

Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung und daher Auftreten erhöhter Blutzuckerwerte möglich, bei Anwendung eines der folgenden Wirkstoffe, z. B.:

Östrogene und Progestagene.
Saluretika, Thiaziddiuretika.
Die Schilddrüsenfunktion stimulierende Arzneimittel, Glucocorticoide.
Phenothiazinderivate, Chlorpromazin.
Adrenalin und Sympathomimetika.
Nikotinsäure (hohe Dosen) und Nikotinsäurederivate.
Laxantien (Langzeitanwendung).
Phenytoin, Diazoxid.
Glucagon, Barbiturate und Rifampicin.
Acetazolamid.

H₂-Antagonisten, Betablocker, Clonidin und Reserpin können entweder zu einer Potenzierung oder Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung führen.

Unter dem Einfluss sympatholytischer Wirkstoffe wie Betablocker, Clonidin, Guanethidin und Reserpin können Anzeichen einer adrenergen Gegenregulation bei Hypoglykämie abgeschwächt sein oder fehlen.

Alkoholkonsum kann die hypoglykämische Wirkung von Glimepirid in einer nicht vorhersehbaren Weise potenzieren oder abschwächen.

Glimepirid kann die Wirkung von Cumarin-Derivaten potenzieren oder abschwächen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter / Kontrazeption bei Männern und Frauen

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

Schwangerschaft

Mit Pioglitazon verbundene Risiken

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Pioglitazon bei Schwangeren vor. In tierexperimentellen Studien mit Pioglitazon ergaben sich Hinweise auf Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Mit Glimepirid verbundene Risiken

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Glimepirid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, die höchstwahrscheinlich auf die pharmakologische Wirkung (*Hypoglykämie*) von Glimepirid zurückzuführen ist.

Tandemact ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei eingetretener Schwangerschaft ist die Behandlung mit Tandemact zu beenden.

Stillzeit

Sulfonylharnstoffderivate wie Glimepirid werden in die Muttermilch ausgeschieden. Pioglitazon wurde in der Milch säugender Ratten nachgewiesen. Es ist nicht bekannt, ob Pioglitazon beim Menschen in die Muttermilch übergeht.

Tandemact ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

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

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

Tandemact hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Konzentrationsfähigkeit und das Reaktionsvermögen des Patienten können infolge einer Glimepirid-bedingten Hypoglykämie oder Hyperglykämie oder zum Beispiel infolge einer Sehstörung beeinträchtigt sein. Dies könnte in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z. B. beim Führen von Kraftfahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen), ein Risiko darstellen.

Patienten sollte angeraten werden, Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Hypoglykämien beim Führen von Kraftfahrzeugen zu treffen. Dies ist insbesondere wichtig bei Patienten mit vermindertem oder fehlendem Auftreten von Hypoglykämie-Warnsymptomen und bei Patienten mit häufigen Hypoglykämie-Episoden. Es sollte überlegt werden, ob das Führen von Kraftfahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen unter diesen Umständen ratsam ist.

Patienten, bei denen Sehstörungen auftreten, sollten vorsichtig sein beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Es wurden klinische Studien unter der gleichzeitigen Gabe von Pioglitazon und Glimepirid durchgeführt (siehe Abschnitt 5.1). Hypoglykämische Reaktionen treten meist unmittelbar aufgrund der Sulfonylharnstoffkomponente von Tandemact auf. Die Symptome können fast immer durch sofortige Einnahme von Kohlenhydraten (Zucker) umgehend behandelt werden. Dies ist eine schwerwiegende Reaktion, die gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) auftreten kann (siehe Abschnitt 4.4). Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) kann eine mittelschwere bis schwere Thrombozytopenie, Leukopenie, Erythrozytopenie, Granulozytopenie, Agranulozytose, hämolytische Anämie und Panzytopenie auftreten (siehe Abschnitt 4.4). Andere Nebenwirkungen wie Knochenbrüche, Gewichtszunahme und Ödeme können häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Nebenwirkung	Häufigkeit der Nebenwirkungen		
	Pioglitazon	Glimepirid	Tandemact
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			

Nebenwirkung	Häufigkeit der Nebenwirkungen		
	Pioglitazon	Glimepirid	Tandemact
Infektion der oberen Atemwege	Häufig		häufig
Sinusitis	Gelegentlich		gelegentlich
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			
Blasenkrebs	Gelegentlich		gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Blutbildveränderungen ¹		selten	selten
Erkrankungen des Immunsystems			
allergischer Schock ²		sehr selten	sehr selten
allergische Vaskulitis ²		sehr selten	sehr selten
Überempfindlichkeits- und allergische Reaktionen ³	nicht bekannt		nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Hypoglykämie			gelegentlich
vermehrter Appetit			gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems			
Schwindel			häufig
Hypästhesie	Häufig		häufig
Kopfschmerzen			gelegentlich
Insomnie	Gelegentlich		gelegentlich
Augenerkrankungen			
Sehstörungen ⁴	Häufig		gelegentlich
Makulaödem	nicht bekannt		nicht bekannt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			
Drehschwindel			gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts⁵			
Flatulenz			häufig
Erbrechen		sehr selten	sehr selten
Diarrhoe		sehr selten	sehr selten
Übelkeit		sehr selten	sehr selten
Bauchschmerzen		sehr selten	sehr selten
Druckgefühl im Bauch		sehr selten	sehr selten
Völlegefühl im Magen		sehr selten	sehr selten
Leber- und Gallenerkrankungen⁶			
Hepatitis		sehr selten	sehr selten
Leberfunktionsstörung (mit Cholestase und Ikterus)		sehr selten	sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Schwitzen			gelegentlich
Überempfindlichkeit gegenüber Licht		sehr selten	sehr selten
Urtikaria ²		nicht bekannt	nicht bekannt
Juckreiz ²		nicht bekannt	nicht bekannt
Hautausschlag ²		nicht bekannt	nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Knochenbrüche ⁷	Häufig		häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Glukosurie			gelegentlich
Proteinurie			gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			

Nebenwirkung	Häufigkeit der Nebenwirkungen		
	Pioglitazon	Glimepirid	Tandemact
Ödeme ⁸			häufig
Müdigkeit			gelegentlich
Untersuchungen			
Gewichtszunahme ⁹	Häufig	häufig	häufig
Anstieg der Lactatdehydrogenase			gelegentlich
Verringerung der Natriumkonzentration im Serum		sehr selten	sehr selten
Anstieg der Alaninaminotransferase ¹⁰	nicht bekannt		nicht bekannt

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

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

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

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

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

⁷ Es wurde eine zusammenfassende Analyse von Nebenwirkungsmeldungen hinsichtlich Knochenbrüchen aus randomisierten, kontrollierten, doppelblinden klinischen Studien über einen Zeitraum von bis zu 3,5 Jahre mit mehr als 8.100 Patienten in den mit Pioglitazon behandelten Gruppen und über 7.400 Patienten in den mit Vergleichsmedikation behandelten Gruppen durchgeführt. Bei Frauen, die Pioglitazon einnahmen, wurde eine höhere Frakturrate (2,6 %) beobachtet, verglichen mit 1,7 % bei Frauen, die mit einer Vergleichsmedikation behandelt wurden. Bei Männern wurde unter Therapie mit Pioglitazon keine erhöhte Frakturrate ermittelt (1,3 % bei Männern, die mit Pioglitazon behandelt wurden versus 1,5 % bei Einnahme einer Vergleichsmedikation).

In der über einen Zeitraum von 3,5 Jahren laufenden PROactive Studie, traten Frakturen bei 44/870 (5,1 %; 1,0 Frakturen pro 100 Patientenjahre) der mit Pioglitazon behandelten Patientinnen auf, verglichen mit 23/905 (2,5 %; 0,5 Frakturen pro 100 Patientenjahre) bei Patientinnen, die mit einer Vergleichsmedikation behandelt wurden. Daraus ergab sich ein erhöhtes Frakturrisiko von 0,5 Frakturen pro 100 Patientenjahren bei Frauen unter Pioglitazon-Behandlung. Bei Männern wurde unter Therapie mit Pioglitazon keine erhöhte Frakturrate ermittelt (1,7 % bei Männern, die mit Pioglitazon behandelt wurden versus 2,1 % bei Einnahme einer Vergleichsmedikation). Nach der Markteinführung wurden Knochenbrüche sowohl bei männlichen als auch weiblichen Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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

In kontrollierten klinischen Studien war die Häufigkeit von Berichten über Herzinsuffizienz unter der Therapie mit Pioglitazon gleich der in den Placebo-, Metformin- und Sulfonylharnstoff-Behandlungsgruppen, aber erhöht bei Anwendung im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Insulin. In einer Outcome-Studie bei Patienten mit vorbestehender fortgeschrittener makrovaskulärer Erkrankung war die Häufigkeit einer schweren Herzinsuffizienz unter Pioglitazon um 1,6 % höher als unter Placebo, wenn diese zusätzlich zu einer Therapie gegeben wurde, die Insulin beinhaltet. Dies führte jedoch nicht zu einer Zunahme der Mortalität in dieser Studie. Bei Patienten, die Pioglitazon und Insulin in dieser Studie erhalten haben, wurde ein höherer Prozentsatz von Patienten mit Herzinsuffizienz in der Altersgruppe ≥ 65 Jahren im Vergleich zu unter 65-Jährigen beobachtet (9,7 % verglichen mit 4,0 %). Bei Patienten unter Insulinbehandlung ohne Pioglitazon war die Inzidenz für Herzinsuffizienz 8,2 % bei Patienten ≥ 65 Jahren, verglichen mit 4,0 % bei Patienten unter 65 Jahren. Seit der Markteinführung wurde unter Pioglitazon über Herzinsuffizienz berichtet. Diese Berichte waren häufiger, wenn Pioglitazon in Kombination mit Insulin oder bei Patienten mit Herzinsuffizienz in der Anamnese angewendet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

Die Behandlung einer Überdosierung von Tandemact besteht in erster Linie darin, durch Einleitung von Erbrechen und anschließendem Trinken von Aktivkohle (Adsorbens) und Natriumsulfat (Laxans) in Wasser oder Limonade die Resorption von Glimepirid zu verhindern. Wenn große Mengen eingenommen wurden, ist eine Magenspülung mit anschließender Gabe von Aktivkohle und Natriumsulfat angezeigt. Im Falle einer (schweren) Überdosierung ist eine intensivmedizinische

Behandlung in einem Krankenhaus angezeigt. Mit der Gabe von Glucose sollte sobald wie möglich begonnen werden, sofern erforderlich mit einer intravenösen Bolusinjektion von 50 ml einer 50 %-igen Lösung, gefolgt von einer Infusion einer 10 %-igen Lösung unter ständiger Überwachung des Blutzuckerspiegels. Die weitere Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

Pioglitazon

Die Wirkungen von Pioglitazon werden wahrscheinlich über eine Verringerung der Insulinresistenz vermittelt. Pioglitazon scheint über eine Aktivierung spezifischer Kernrezeptoren (Peroxisome Proliferator activated Receptor- γ) zu wirken, was im Tiermodell zu einer erhöhten Insulinsensitivität von Leber-, Fett- und Skelettmuskelzellen führt. Es konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Pioglitazon die Glucoseproduktion in der Leber reduziert und die periphere Glucoseverwertung im Falle einer Insulinresistenz steigert.

Die Nüchtern- und postprandiale Blutzuckerkontrolle von Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2 wird verbessert. Diese verbesserte Blutzuckerkontrolle geht mit einer Senkung sowohl der Nüchtern- als auch der postprandialen Plasma-Insulinkonzentrationen einher. Eine klinische Studie mit Pioglitazon *versus* Gliclazid als Monotherapie wurde über zwei Jahre fortgeführt, um die Zeit bis zum Nachlassen des therapeutischen Effektes zu untersuchen (definiert als $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ nach den ersten 6 Behandlungsmonaten). Die Kaplan-Meier-Analyse zeigte unter Gliclazid eine kürzere Zeitperiode bis zum Nachlassen der Wirksamkeit als unter Pioglitazon. Zum Zeitpunkt nach zwei Jahren nach Beginn der Therapie konnte eine Blutzuckerkontrolle (definiert als $HbA_{1c} < 8,0\%$) durch Pioglitazon bei 69 % der behandelten Patienten (gegenüber 50 % der Patienten unter Gliclazid) aufrechterhalten werden. In einer Studie über zwei Jahre wurden die Effekte einer Kombinationstherapie von Metformin mit jeweils Pioglitazon oder Gliclazid untersucht. Die glykämische Kontrolle, gemessen als mittlere Änderung im Vergleich zu den HbA_{1c} -Ausgangswerten, war nach einem Jahr zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Während des zweiten Behandlungsjahres verschlechterten sich die HbA_{1c} -Werte unter Pioglitazon in geringerem Maße als unter Gliclazid.

In einer placebokontrollierten Studie wurden Patienten, deren Blutzucker trotz dreimonatiger Optimierungsphase mit Insulin unzureichend eingestellt war, in eine 12-monatige Behandlung mit Pioglitazon oder Placebo randomisiert. Bei Patienten unter Pioglitazon reduzierte sich der mittlere HbA_{1c} -Wert um 0,45 % verglichen mit den Patienten, die weiterhin nur Insulin erhielten; eine Reduzierung der Insulindosierung in der mit Pioglitazon behandelten Gruppe wurde beobachtet.

Die HOMA-Analyse zeigt, dass Pioglitazon sowohl die Betazellfunktion verbessert als auch die Insulinsensitivität erhöht. Klinische Studien über zwei Jahre haben die Aufrechterhaltung dieser Wirkung belegt.

In klinischen Studien über ein Jahr zeigte sich unter Pioglitazon durchgängig eine statistisch signifikante Abnahme des Albumin/Kreatinin-Quotienten im Vergleich zu den Ausgangswerten.

Die Wirkung von Pioglitazon (Monotherapie mit 45 mg *versus* Placebo) wurde in einer kleinen, auf 18 Wochen ausgelegten Studie an Typ-2 Diabetikern geprüft. Die Einnahme von Pioglitazon war mit einer signifikanten Gewichtszunahme verbunden. Dabei nahm das viszerale Fettgewebe signifikant ab, während sich die Masse an extra-abdominalem Fettgewebe vergrößerte. Vergleichbare Veränderungen der Körperfettverteilung unter Pioglitazon gingen mit einer Verbesserung der Insulinsensitivität einher. In den meisten klinischen Studien wurden im Vergleich zu Placebo eine Reduktion der Gesamtplasma-Triglyzeride und der freien Fettsäuren und ein Anstieg der HDL-Cholesterinspiegel sowie geringfügig, jedoch klinisch nicht signifikant erhöhte LDL-Cholesterinspiegel beobachtet. In klinischen Studien über einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren reduzierte Pioglitazon im Vergleich zu Placebo, Metformin oder Gliclazid die Gesamtplasmatriglyzeride und die freien Fettsäuren und erhöhte die HDL-Cholesterinspiegel. Im Vergleich zu Placebo wurde unter Pioglitazon kein statistisch signifikanter Anstieg der LDL-Cholesterinspiegel festgestellt, während unter Metformin und Gliclazid verminderte Werte beobachtet wurden. In einer Studie über 20 Wochen reduzierte Pioglitazon nicht nur die Nüchtern-Triglyceride, sondern verbesserte darüber hinaus auch die postprandial erhöhten Triglyceridspiegel, dies sowohl über einen Effekt auf die Triglyzerid-Absorption als auch auf die hepatische Triglyzerid-Synthese. Diese Wirkungen waren unabhängig von den Pioglitazon-Effekten auf den Blutzuckerspiegel und waren im Vergleich zu Glibenclamid statistisch signifikant stärker ausgeprägt.

In der PROactive-Studie, einer kardiovaskulären Outcome-Studie, wurden 5.238 Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus und vorbestehender fortgeschrittener makrovaskulärer Erkrankung in Gruppen randomisiert, die über einen Zeitraum von bis zu 3,5 Jahren zusätzlich zur bereits bestehenden antidiabetischen und kardiovaskulären Therapie entweder Pioglitazon oder Placebo erhielten. Die Studienpopulation hatte ein Durchschnittsalter von 62 Jahren; die durchschnittliche Dauer des Diabetes betrug 9,5 Jahre. Annähernd ein Drittel der Patienten erhielt Insulin in Kombination mit Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff. Um in die Studie aufgenommen zu werden, mussten bei den Patienten ein oder mehrere der folgenden Ereignisse aufgetreten sein: Myokardinfarkt, Schlaganfall, perkutane kardiale Intervention oder koronararterieller Bypass, akutes Koronarsyndrom, koronare Herzkrankheit oder periphere arterielle Verschlusskrankheit. Fast die Hälfte der Patienten hatte bereits einen Myokardinfarkt und annähernd 20 % einen Schlaganfall erlitten. Etwa die Hälfte der Studienpopulation wies in der Anamnese mindestens zwei der kardiovaskulären Einschlusskriterien auf. Fast alle Patienten (95 %) erhielten kardiovaskuläre Arzneimittel (Betablocker, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten, Calciumantagonisten, Nitrate, Diuretika, Acetylsalicylsäure, Statine, Fibrate).

Obwohl die Studie das Ziel hinsichtlich ihres primären Endpunktes verfehlte, welcher eine Kombination aus der Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt, Schlaganfall, akutem Koronarsyndrom, Beinamputation oberhalb des Knöchels, koronarer Revaskularisation und Revaskularisation der Beinarterien darstellte, legen die Ergebnisse nahe, dass mit der Einnahme von Pioglitazon keine kardiovaskulären Langzeitrисiken verbunden sind. Die Häufigkeiten von Ödemen, Gewichtszunahme und Herzinsuffizienz waren jedoch erhöht. Es wurde kein Anstieg der Mortalität aufgrund einer Herzinsuffizienz beobachtet.

Glimepirid

Glimepirid wirkt hauptsächlich über die Stimulation der Insulinfreisetzung aus den Betazellen des Pankreas. Wie bei anderen Sulfonylharnstoffen basiert dieser Effekt auf einer Verbesserung der Empfindlichkeit der pankreatischen Betazellen auf den physiologischen Glucosereiz. Zusätzlich scheint Glimepirid ausgeprägte extra-pankreatische Effekte zu haben, die auch für andere Sulfonylharnstoffe postuliert werden.

Insulinfreisetzung

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

Extrapankreatische Aktivität

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

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

Allgemeines

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

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

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

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Tandemact

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

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

Pioglitazon

Resorption

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

Verteilung

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

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

Biotransformation

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

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

In Interaktionsstudien konnte nachgewiesen werden, dass Pioglitazon keinen relevanten Effekt auf die Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik von Digoxin, Warfarin, Phenprocoumon und Metformin ausübt. Die gleichzeitige Anwendung von Pioglitazon mit Gemfibrozil (einem Cytochrom P450 2C8-Inhibitor) oder mit Rifampicin (einem Cytochrom P450 2C8-Induktor) erhöht bzw. senkt die Plasmakonzentration von Pioglitazon (siehe Abschnitt 4.5).

Elimination

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

Linearität/Nicht-Linearität

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

Ältere Patienten

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Glimepirid

Resorption

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

Verteilung

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

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

Biotransformation und Elimination

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

Nach Einmalgabe von radioaktiv markiertem Glimepirid wurde 58 % der Radioaktivität im Urin und 35 % im Fäzes wiedergefunden. Im Harn wurde kein unveränderter Wirkstoff nachgewiesen. Zwei Metaboliten – höchstwahrscheinlich aus der Verstoffwechselung in der Leber (Hauptenzym ist CYP2C9) resultierend – wurden sowohl im Harn als auch in den Fäzes nachgewiesen: das Hydroxy-Derivat und das Carboxy-Derivat. Nach oraler Gabe von Glimepirid betrugen die terminalen Halbwertszeiten beider Metaboliten jeweils 3 bis 6 bzw. 5 bis 6 Stunden.

Der Vergleich von einzelnen und wiederholten täglichen Einmalgaben ergab keine signifikanten Unterschiede bei der Pharmakokinetik, und die intraindividuelle Variabilität war sehr gering. Es entstand keine relevante Akkumulation.

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

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

Linearität/Nicht-Linearität

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Pioglitazon

In toxikologischen Studien trat bei Mäusen, Ratten, Hunden und Affen übereinstimmend nach wiederholter Gabe eine Plasmavolumenvergrößerung mit Hämodilution, Anämie und reversibler exzentrischer Herzhypertrophie auf. Zusätzlich wurden vermehrte Fettablagerungen und Infiltrationen beobachtet. Bei Plasmakonzentrationen, die dem 4-Fachen und weniger des Plasmaspiegels bei klinischer Anwendung entsprechen, wurden diese Befunde bei allen Spezies gefunden. In Tierstudien mit Pioglitazon traten fötale Wachstumsverzögerungen auf. Dies ist darauf zurückzuführen, dass unter Behandlung mit Pioglitazon die in der Gestation entstehende Hyperinsulinämie und erhöhte Insulinresistenz des Muttertieres vermindert und dadurch die Verfügbarkeit der metabolischen Substrate für das fötale Wachstum verringert wird.

Pioglitazon zeigte in einer umfangreichen Serie von *In vivo*- und *In vitro*-Studien kein genotoxisches Potential. In Langzeitstudien bis zu 2 Jahren wurden bei der Ratte erhöhte Inzidenzen von Hyperplasien (bei männlichen und weiblichen Ratten) und Tumoren (bei männlichen Ratten) des Harnblasenepithels induziert.

Die Bildung bzw. das Vorhandensein von Harnsteinen mit nachfolgender Reizung und Hyperplasie wurde als Grundlage für die beobachtete karzinogene Reaktion bei männlichen Ratten angesehen. Eine 24-monatige mechanistische Studie an männlichen Ratten zeigte, dass die Verabreichung von Pioglitazon zu einer erhöhten Inzidenz von hyperplastischen Veränderungen in der Blase führte. Eine durch Diät herbeigeführte Ansäuerung verringerte die Inzidenz von Tumoren signifikant, beseitigte sie jedoch nicht. Das Vorhandensein von Mikrokristallen verschlimmerte die hyperplastische Reaktion, wurde aber nicht als primäre Ursache für die hyperplastischen Veränderungen angesehen. Eine Relevanz der karzinogenen Befunde, die bei männlichen Ratten auftraten, kann für den Menschen nicht ausgeschlossen werden.

Bei Mäusen beiderlei Geschlechts traten keine Tumoren auf. Hyperplasien der Harnblase wurden bei Hunden und Affen, die bis zu 12 Monate mit Pioglitazon behandelt wurden, nicht beobachtet.

In einem Tiermodell der familiären adenomatösen Polyposis (FAP) führte die Behandlung mit zwei anderen Thiazolidindionen zu einer erhöhten Häufigkeit von Kolontumoren. Die Relevanz dieser Befunde ist unbekannt.

Glimepirid

Präklinische Effekte wurden entweder nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen und deren Relevanz für den Menschen als gering bewertet wird, oder waren auf die pharmakodynamische Wirkung der Substanz (*Hypoglykämie*) zurückzuführen. Diese Feststellung basiert auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität. Bei letzteren (Studien zur Embryotoxizität, Teratogenität und Entwicklungstoxizität) wurden unerwünschte Wirkungen beobachtet, von denen man annimmt, dass sie als Folge der durch die Substanz bei den Muttertieren und deren Nachkommen induzierten hypoglykämischen Wirkungen auftraten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Hyprolose
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Polysorbat 80

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen; Packungen mit 28 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. Januar 2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09. September 2016

10. STAND DER INFORMATION

08/2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
County Wicklow
Irland

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

Takeda GmbH
Betriebsstätte Oranienburg
Lehnitzstrasse 70 – 98
16515 Oranienburg
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des

Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Tandemact 30 mg/2 mg Tabletten

Pioglitazon/Glimepirid

2. WIRKSTOFFE

Jede Tablette enthält 30 mg Pioglitazon (als Hydrochlorid) und 2 mg Glimepirid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/366/018 28 Tabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Tandemact 30 mg/2 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Tandemact 30 mg/4 mg Tabletten

Pioglitazon/Glimepirid

2. WIRKSTOFFE

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/366/006 28 Tabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Tandemact 30 mg/4 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**BLISTERPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Tandemact 30 mg/2 mg Tabletten

Pioglitazon/Glimepirid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

FÜR KALENDERPACKUNGEN:

Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa
So

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**BLISTERPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Tandemact 30 mg/4 mg Tabletten

Pioglitazon/Glimepirid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN (FÜR KALENDERPACKUNGEN)

FÜR KALENDERPACKUNGEN:

Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa
So

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Tandemact 30 mg/2 mg Tabletten Tandemact 30 mg/4 mg Tabletten Pioglitazon/Glimepirid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Tandemact und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Tandemact beachten?
3. Wie ist Tandemact einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Tandemact aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Tandemact und wofür wird es angewendet?

Tandemact enthält Pioglitazon und Glimepirid, welche *Antidiabetika* sind, die zur Kontrolle des Blutzuckerspiegels eingesetzt werden.

Es wird bei Erwachsenen zur Behandlung von *Diabetes mellitus* vom Typ-2 (nicht-insulinpflichtig) angewendet, wenn Metformin nicht geeignet ist. Diese Diabetesform vom Typ-2 tritt gewöhnlich erst im Erwachsenenalter auf, wenn der Körper entweder nicht genügend Insulin produziert (ein Hormon, das den Blutzuckerspiegel kontrolliert), oder das produzierte Insulin nicht wirksam nutzen kann.

Wenn Sie an Typ-2 Diabetes erkrankt sind, unterstützt Tandemact die Kontrolle Ihres Blutzuckerspiegels, indem es die Menge an verfügbarem Insulin erhöht und eine bessere Verwertung des körpereigenen Insulins herbeiführt. Ihr Arzt wird, 3 bis 6 Monate nachdem Sie mit der Einnahme begonnen haben, überprüfen, ob Tandemact wirkt.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Tandemact beachten?

Tandemact darf nicht eingenommen werden

- Wenn Sie allergisch gegen Pioglitazon, Glimepirid, andere Sulfonylharnstoffe oder Sulfonamide oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- Wenn Sie an einer Herzinsuffizienz leiden oder in der Vergangenheit an Herzinsuffizienz gelitten haben.
- Wenn Sie an einer Lebererkrankung leiden.
- Wenn Sie eine *diabetische Ketoazidose* haben (eine Komplikation des Diabetes mit raschem Gewichtsverlust, Übelkeit oder Erbrechen).
- Wenn Sie schwerwiegende Nierenprobleme haben.
- Wenn Sie Blasenkrebs haben oder jemals gehabt haben.
- Wenn Sie Blut im Urin haben und Ihr Arzt das nicht untersucht hat.

- Wenn Sie an insulinpflichtigem Diabetes (Typ-1) erkrankt sind.
- Wenn Sie in einem diabetischen Koma sind.
- Wenn Sie schwanger sind.
- Wenn Sie stillen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Tandemact einnehmen (siehe auch Abschnitt 4.),

- wenn Sie Herzprobleme haben. Bei einigen Patienten mit langjährigem Typ-2 Diabetes mellitus und einer Herzerkrankung oder früherem Schlaganfall, die zusammen mit Pioglitazon und Insulin behandelt wurden, entwickelte sich eine Herzinsuffizienz. Informieren Sie so bald wie möglich Ihren Arzt, wenn Sie Anzeichen einer Herzinsuffizienz bei sich feststellen, wie z. B. ungewöhnliche Kurzatmigkeit oder rasche Gewichtszunahme oder lokale Schwellungen (*Ödeme*).
- wenn sich Wasser in Ihrem Körper ansammelt (Flüssigkeitsretention) oder Sie Probleme mit einer Herzinsuffizienz haben, insbesondere wenn Sie älter als 75 Jahre sind. Wenn Sie entzündungshemmende Arzneimittel einnehmen, die ebenso Flüssigkeitsretention und Schwellungen verursachen können, müssen Sie auch dies Ihrem Arzt mitteilen.
- wenn Sie an einer bestimmten diabetischen Augenerkrankung leiden, die als *Makulaödem* bezeichnet wird (Schwellung des Augenhintergrundes). Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Veränderungen in Ihrem Sehvermögen bemerken.
- wenn Sie Leberprobleme haben. Bevor Sie mit der Einnahme von Tandemact beginnen, wird Ihre Leberfunktion durch eine Blutuntersuchung überprüft. Diese Untersuchung sollte in Abständen wiederholt werden. Informieren Sie so bald wie möglich Ihren Arzt, wenn Sie Symptome entwickeln, die auf ein Leberproblem schließen lassen (wie unerklärliche Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Müdigkeit, Appetitverlust und/oder dunklen Urin), da Ihre Leberfunktion überprüft werden sollte.
- wenn Sie Eierstockzysten haben (*polyzystisches Ovarialsyndrom*). Die Wahrscheinlichkeit schwanger zu werden, kann durch das Wiedereinsetzen des Eisprungs erhöht sein, wenn Sie Tandemact einnehmen. Falls dies auf Sie zutrifft, verwenden Sie geeignete Verhütungsmethoden, um die Möglichkeit einer ungeplanten Schwangerschaft zu vermeiden.
- wenn Sie bereits andere Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes einnehmen.
- wenn Sie Probleme mit dem Enzym Glukose-6-Phosphatdehydrogenase haben, da dies zu einer Verminderung Ihrer roten Blutkörperchen führen kann.

Es kann auch zu einer Verminderung der Anzahl Ihrer Blutkörperchen (*Anämie*) kommen. Ihr Arzt kann Blutuntersuchungen durchführen, um Ihre Blutzellwerte und Leberfunktion zu überwachen.

Hypoglykämie

Wenn Sie Tandemact einnehmen, könnte Ihr Blutzuckerwert unter das normale Niveau fallen (*Hypoglykämie*). Wenn Sie Symptome eines niedrigen Blutzuckerwertes bemerken, wie z. B. kalten Schweiß, Müdigkeit, Kopfschmerzen, schnellen Herzschlag, quälenden Hunger, Reizbarkeit, Nervosität oder Übelkeit, sollten Sie etwas Zucker zu sich nehmen, um Ihren Blutzuckerspiegel wieder zu erhöhen. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Sie diese Symptome erkennen. Es wird empfohlen, dass Sie Würfelzucker, Süßigkeiten, Kekse oder zuckerhaltigen Fruchtsaft mit sich führen.

Knochenbrüche

Bei Patienten (insbesondere Frauen), die Pioglitazon einnahmen, zeigte sich eine erhöhte Anzahl von Knochenbrüchen. Ihr Arzt wird dies bei der Behandlung Ihres Diabetes berücksichtigen.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen.

Einnahme von Tandemact zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, weil einige

Arzneimittel die Wirkung von Tandemact auf Ihren Blutzuckerspiegel abschwächen bzw. verstärken können.

Die folgenden Arzneimittel können die blutzuckersenkende Wirkung von Tandemact verstärken. Dies kann zu einem *Hypoglykämierisiko* (zu niedriger Blutzuckerspiegel) führen:

- Gemfibrozil und Fibrate (zur Senkung hoher Cholesterinspiegel).
- Insulin, Metformin oder andere Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes mellitus.
- Phenylbutazon, Azapropazon, Oxyphenbutazon, Acetylsalicylsäure-ähnliche Arzneimittel (zur Behandlung von Schmerzen und Entzündungen).
- Langwirksame Sulfonamide, Tetracycline, Chloramphenicol, Fluconazol, Miconazol, Chinolone, Clarithromycin (zur Behandlung bakterieller Infektionen oder Pilzinfektionen).
- Anabole Steroide (Unterstützung des Muskelaufbaus) oder Hormonersatztherapie mit männlichen Sexualhormonen.
- Fluoxetin, MAO-Hemmer (zur Behandlung von Depressionen).
- Angiotensin-konvertierendes Enzym (ACE)-Hemmer, Sympatholytika, Disopyramid, Pentoxifyllin, Cumarinderivate wie Warfarin (zur Behandlung von Herz- oder Blutproblemen).
- Allopurinol, Probenecid, Sulfinpyrazon (zur Behandlung von Gicht).
- Cyclophosphamid, Ifosfamid, Trofosfamid (zur Krebsbehandlung).
- Fenfluramin (zur Gewichtsreduktion).
- Tritoqualin (zur Allergiebehandlung).

Die folgenden Arzneimittel können die blutzuckersenkende Wirkung von Tandemact vermindern. Dies kann zu einem *Hyperglykämierisiko* (zu hoher Blutzuckerspiegel) führen:

- Östrogene, Gestagene (weibliche Sexualhormone).
- Thiaziddiuretika und Saluretika, auch Wassertabletten genannt (zur Behandlung von hohem Blutdruck).
- Levothyroxin (zur Stimulation der Schilddrüse).
- Glucocorticoide (zur Behandlung von Allergien und Entzündungen).
- Chlorpromazin und andere Phenothiazinderivate (zur Behandlung schwerer psychischer Erkrankungen).
- Adrenalin und Sympathomimetika (zur Erhöhung des Herzschlags, zur Behandlung von Asthma oder verstopfter Nase, Husten und Erkältungen oder zur Anwendung bei lebensbedrohlichen Notfällen).
- Nikotinsäure (zur Behandlung hoher Cholesterinspiegel).
- Langzeitanwendung von Abführmitteln (zur Behandlung von Verstopfung).
- Phenytoin (zur Behandlung von Krampfanfällen).
- Barbiturate (zur Behandlung von Nervosität und Schlafproblemen).
- Acetazolamid (zur Behandlung von erhöhtem Augeninnendruck, auch Glaukom genannt).
- Diazoxid (zur Behandlung von hohem Blutdruck oder niedrigem Blutzucker).
- Rifampicin (zur Behandlung von Infektionen, Tuberkulose).
- Glucagon (zur Behandlung von sehr niedrigen Blutzuckerspiegeln).

Die folgenden Arzneimittel können die blutzuckersenkende Wirkung von Tandemact verstärken oder vermindern:

- H₂-Antagonisten (zur Behandlung von Magengeschwüren).
- Betablocker, Clonidin, Guanethidin und Reserpin (zur Behandlung von hohem Blutdruck oder Herzinsuffizienz). Diese Arzneimittel können auch die Anzeichen einer Hypoglykämie verdecken, daher ist bei Einnahme dieser Arzneimittel besondere Vorsicht geboten.

Tandemact kann die Wirkung der folgenden Arzneimittel entweder verstärken oder abschwächen:

- Cumarinderivate wie Warfarin (zur Verlangsamung oder Hemmung der Blutgerinnung).

Teilen Sie Ihrem Arzt oder Apotheker mit, wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen. Ihr Blutzuckerwert wird kontrolliert und Ihre Dosis für Tandemact muss möglicherweise angepasst werden.

Einnahme von Tandemact zusammen mit Alkohol

Vermeiden Sie Alkohol, während Sie Tandemact einnehmen, da Alkohol die blutzuckersenkende Wirkung von Tandemact in einer nicht vorhersehbaren Weise verstärken oder vermindern kann.

Schwangerschaft und Stillzeit

Nehmen Sie Tandemact nicht ein, wenn Sie schwanger sind. Sie müssen Ihren Arzt informieren, wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Ihr Arzt wird Sie auffordern, dieses Arzneimittel nicht weiter einzunehmen. Wenden Sie Tandemact nicht an, wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen (siehe Abschnitt 2 „Tandemact darf nicht eingenommen werden“).

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wegen Glimperid können Aufmerksamkeit und Reaktionszeit durch hohe oder niedrige Blutzuckerwerte beeinträchtigt werden. Dies tritt besonders zu Beginn oder nach Umstellung der Behandlung auf oder wenn Tandemact nicht regelmäßig eingenommen wird. Ihre Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen oder zum Bedienen von Maschinen kann dadurch beeinflusst werden. Seien Sie vorsichtig, falls bei Ihnen Sehstörungen auftreten.

Tandemact enthält Lactose-Monohydrat

Bitte nehmen Sie Tandemact erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

Tandemact enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Tandemact einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette einmal täglich kurz vor oder mit der ersten Hauptmahlzeit. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, welche Dosis Sie einnehmen sollen, oder falls erforderlich, die Dosis ändern. Nehmen Sie die Tabletten mit einem Glas Wasser ein.

Wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Tandemact nicht ausreichend ist, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie eine Diabetesdiät befolgen, sollten Sie diese unter Tandemact fortführen.

Kontrollieren Sie Ihr Gewicht in regelmäßigen Abständen; falls Ihr Gewicht zunimmt, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Ihr Arzt wird Sie bitten, unter der Behandlung mit Tandemact in regelmäßigen Abständen Blutuntersuchungen durchführen zu lassen.

Wenn Sie eine größere Menge von Tandemact eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich zu viele Tabletten eingenommen haben, oder wenn ein anderer oder ein Kind Ihr Arzneimittel eingenommen hat, müssen Sie sich umgehend mit einem Arzt oder Apotheker in Verbindung setzen. Ihr Blutzuckerwert könnte unter das normale Niveau fallen. Die Symptome können kalten Schweiß, Müdigkeit, Kopfschmerzen, schnellen Herzschlag, quälenden Hunger, Reizbarkeit, Nervosität, Übelkeit, Koma oder Krämpfe umfassen. Ihr Blutzuckerspiegel kann durch die Einnahme von Zucker erhöht werden. Es wird empfohlen, dass Sie Würfelzucker, Süßigkeiten, Kekse oder zuckerhaltigen Fruchtsaft mit sich führen.

Wenn Sie die Einnahme von Tandemact vergessen haben

Nehmen Sie Tandemact täglich entsprechend den Anweisungen Ihres Arztes ein. Wenn Sie aber dennoch einmal eine Dosis vergessen haben sollten, lassen Sie diese Dosis ausfallen und nehmen Sie die nächste Dosis einfach wie gewohnt ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Tandemact abbrechen

Tandemact sollte jeden Tag eingenommen werden, um richtig zu wirken. Falls Sie die Einnahme von Tandemact beenden, könnte Ihr Blutzuckerwert ansteigen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie diese Behandlung beenden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Insbesondere sind die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Patienten aufgetreten:

Blasenkrebs ist gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen) bei Patienten unter Behandlung mit Tandemact aufgetreten. Anzeichen und Symptome umfassen Blut im Urin, Schmerzen beim Harnlassen oder plötzlichen Harndrang. Wenn Sie eines dieser Anzeichen oder Symptome beobachten, sprechen Sie so bald wie möglich mit Ihrem Arzt.

Hypoglykämie (zu niedriger Blutzuckerspiegel) wurde gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen) bei Patienten unter Behandlung mit Tandemact berichtet. Die Symptome können kalten Schweiß, Müdigkeit, Kopfschmerzen, schnellen Herzschlag, quälenden Hunger, Reizbarkeit, Nervosität oder Übelkeit umfassen. Es ist wichtig zu wissen, welche Anzeichen auf eine Hypoglykämie (zu niedriger Blutzuckerspiegel) hindeuten. Falls Sie sich nicht sicher sind, wie Sie eine Hypoglykämie erkennen und was Sie machen sollen, wenn die Symptome auftreten, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker für nähere Informationen.

Eine Abnahme der Anzahl der Blutplättchen (die das Risiko für Blutungen oder Blutergüsse erhöht), der roten Blutkörperchen (die zu blasser Haut führt und Schwäche oder Atemlosigkeit hervorruft) und der weißen Blutkörperchen (die Infektionen wahrscheinlicher macht) wurde selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen) bei Patienten unter Behandlung mit Tandemact berichtet. Sprechen Sie so bald wie möglich mit Ihrem Arzt, wenn Sie diese Nebenwirkung bemerken. Diese Probleme bessern sich im Allgemeinen nachdem Sie die Einnahme von Tandemact beenden.

Lokale Schwellungen (*Ödeme*) sind ebenfalls häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) bei Patienten unter Behandlung mit Tandemact in Kombination mit Insulin aufgetreten. Wenn diese Nebenwirkung bei Ihnen auftritt, sprechen Sie so bald wie möglich mit Ihrem Arzt.

Knochenbrüche wurden häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) bei weiblichen Patienten unter Behandlung mit Tandemact berichtet und außerdem bei männlichen Patienten (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) unter der Behandlung mit Tandemact. Wenn diese Nebenwirkung bei Ihnen auftritt, sprechen Sie so bald wie möglich mit Ihrem Arzt.

Verschwommenes Sehen aufgrund einer Schwellung (oder Flüssigkeitsansammlung) im Augenhintergrund (*Makulaödem*) ist auch bei Patienten unter Behandlung mit Tandemact berichtet worden (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Wenn dieses Symptom erstmals bei Ihnen auftritt, sprechen Sie so bald wie möglich mit Ihrem Arzt. Wenn Sie bereits an verschwommenem Sehen leiden und die Beschwerden sich verschlimmern, sprechen Sie ebenfalls so bald wie möglich mit Ihrem Arzt.

Allergische Reaktionen mit nicht bekannter Häufigkeit (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) wurden von Patienten unter Behandlung mit Tandemact berichtet. Wenn bei Ihnen eine schwere allergische Reaktion mit Blasenbildung auf der Haut (Nesselsucht) und Schwellung des Gesichts, der Lippen, der Zunge oder im Hals auftritt, die Atem- oder Schluckbeschwerden verursachen kann, nehmen Sie das Arzneimittel nicht weiter ein und sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt.

Bei einigen Patienten traten während der Einnahme von Pioglitazon und Sulfonylharnstoffen, einschließlich Glimepirid, folgende Nebenwirkungen auf:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Gewichtszunahme.
- Schwindel.
- Blähungen.
- Atemwegsinfektion.
- Taubheitsgefühl.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Kopfschmerzen.
- Nasennebenhöhlenentzündung (*Sinusitis*).
- Drehschwindel.
- Sehstörungen.
- Schwitzen.
- Müdigkeit.
- Schlafstörungen (*Insomnie*).
- Erniedrigter Blutzuckerspiegel.
- Zucker im Urin.
- Eiweiß im Urin.
- Appetitzunahme.
- Erhöhte Werte eines Enzyms namens Lactatdehydrogenase (LDH).

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Auffällige Veränderungen des Blutbildes.

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen):

- Lebererkrankung.
- Allergische Reaktionen einschließlich allergischem Schock.
- Übelkeit, Erbrechen und Durchfall.
- Bauchschmerzen.
- Druckgefühl im Bauch.
- Völlegefühl im Magen.
- Lichtempfindlichkeit.
- Verringerung der Salzkonzentration (Natrium) im Blut.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Erhöhung der Leberenzymwerte.
- Juckende Haut.
- Juckender Hautausschlag mit Quaddeln (*Nesselsucht*).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit des Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Tandemact aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verw. bis:“ und der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Tandemact enthält

- Die Wirkstoffe sind: Pioglitazon und Glimepirid.
Jede Tandemact 30 mg/2 mg Tablette enthält 30 mg Pioglitazon (als Hydrochlorid) und 2 mg Glimepirid.
Jede Tandemact 30 mg/4 mg Tablette enthält 30 mg Pioglitazon (als Hydrochlorid) und 4 mg Glimepirid.
- Die sonstigen Bestandteile sind: mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Hypromellose, Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 2. „Tandemact enthält Lactose-Monohydrat“), Magnesiumstearat (Ph.Eur.) und Polysorbat 80.

Wie Tandemact aussieht und Inhalt der Packung

- Tandemact 30 mg/2 mg Tabletten sind weiß bis cremefarben, rund, gewölbt und haben die Prägung „4833 G“ auf der einen Seite und „30/2“ auf der anderen Seite.
- Tandemact 30 mg/4 mg Tabletten sind weiß bis cremefarben, rund, gewölbt und haben die Prägung „4833 G“ auf der einen Seite und „30/4“ auf der anderen Seite.
- Die Tabletten sind in Aluminium/Aluminium Blisterpackungen mit 28 Tabletten erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Deutschland

Hersteller

Takeda Ireland Limited, Bray Business Park, Kilruddery, County Wicklow, Irland
Delpharm Novara S.r.l., Via Crosa, 86, 28065 Cerano (NO), Italien
Takeda GmbH, Betriebsstätte Oranienburg, Lehnitzstrasse 70 – 98, 16515 Oranienburg, Deutschland

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im 08/2023.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.