

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tandemact 30 mg/2 mg tabletti

Tandemact 30 mg/4 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tandemact 30 mg/2 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää pioglitatsonihydrokloridia joka vastaa 30 mg pioglitatsonia ja 2 mg glimepiridiä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää noin 125 mg laktoosimonohydraattia (ks. kohta 4.4).

Tandemact 30 mg/4 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää pioglitatsonihydrokloridia joka vastaa 30 mg pioglitatsonia ja 4 mg glimepiridiä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää noin 177 mg laktoosimonohydraattia (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Tandemact 30 mg/2 mg tabletti

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kupera tabletti, jossa toisella puolella on merkintä '4833 G' ja toisella puolella merkintä '30/2'.

Tandemact 30 mg/4 mg tabletti

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kupera tabletti, jossa toisella puolella on merkintä '4833 G' ja toisella puolella merkintä '30/4'.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tandemact on tarkoitettu aikuisten tyypin 2 diabetespotilaiden toisen linjan hoitoon, jos potilas ei siedä metformiinia tai metformiinihoito on vasta-aiheinen ja potilas käyttää jo pioglitatsonin ja glimepiridin yhdistelmähoitoa.

Pioglitatsonihoidon aloittamisen jälkeen potilaan tilanne tarkistetaan 3-6 kuukauden kuluttua ja arvioidaan vaste hoidolle (esim. HbA_{1c}-tason lasku). Jos potilaalla ei esiinny riittävää vastetta, pioglitatsonihoito keskeytetään. Mahdollisten pitkään jatkuvan hoidon riskien vuoksi lääkkeen määrääjien on määrävälein tarkistettava, että pioglitatsonin hyöty säilyy (ks. kohta 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelut Tandemact-annos on yksi tabletti kerran vuorokaudessa.

Jos potilas ilmoittaa hypoglykemiasta, Tandemact-annosta tulee pienentää tai yhdistelmähoitoa muilla annoksilla tulee harkita.

Jos potilas käyttää pioglitatsonin ja jonkin muun sulfonyyliurean kuin glimepiridin yhdistelmähoitoa, hänen on saavutettava hoitotasapaino pioglitatsonin ja glimepiridin yhteishoidolla ennen siirtymistä Tandemactin käyttöön.

Erityispotilasryhmät

Läkkäät potilaat

Lääkärin on aloitettava hoito pienimmällä mahdollisella annoksella ja suurennettava annosta vähitellen, etenkin jos pioglitatsonia käytetään yhdessä insuliinin kanssa (ks. kohta 4.4 Nesteretentio ja sydämen vajaatoiminta).

Munuaisten vajaatoiminta

Tandemactia ei tule käyttää, jos potilaalla on vaikea munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta

Tandemactia ei tule käyttää, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

Pediatriset potilaat

Tandemact-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Tabletit otetaan suun kautta juuri ennen ensimmäistä pääateriaa tai sen yhteydessä. Tabletit niellään vesilasillisen kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

Tandemact on vasta-aiheinen, jos potilaalla on tai häntä koskee jokin seuraavista:

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, muille sulfonyyliureoille tai sulfonamideille
- Tämänhetkinen tai aiempi sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokat I-IV)
- Todettu tai aiemmin sairastettu virtsarakon syöpä
- Tutkimaton makroskooppinen hematuria
- Maksan vajaatoiminta
- Tyypin 1 diabetes mellitus
- Diabeettinen kooma
- Diabeettinen ketoasidoosi
- Vaikea munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min)
- Raskaus
- Imetys (ks. kohta 4.6)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kliinisistä tutkimuksista ei ole saatu kokemusta muiden oraalisten diabeteslääkevalmisteiden lisäämisestä Tandemact-hoitoon tai glimepiridin ja pioglitatsonin yhdistelmähoitoon.

Hypoglykemia

Jos ateriat ovat epäsäännöllisiä tai jäävät väliin, Tandemactin sisältämä sulfonyyliurea voi aiheuttaa hypoglykemiaa. Oireet voidaan lähes aina saada ripeästi hallintaan nauttimalla välittömästi hiilihydraatteja (sokeria). Keinotekoisilla makeutusaineilla ei ole vaikutusta.

Muita sulfonyyliureoita käytettäessä on havaittu, että hypoglykemia voi uusiutua, vaikka hoitotoimet onnistuvatkin aluksi. Välitön lääkärinhoito ja joskus sairaalahoito on tarpeen, jos potilalla on vaikea

hypoglykemia tai jos pitkittynyt hypoglykemia saadaan tavanomaisilla sokerimäärillä vain tilapäisesti hallintaan.

Veren glukoositasapainoa on seurattava säännöllisesti Tandemact-hoidon aikana.

Nesteretentio ja sydämen vajaatoiminta

Pioglitatsoni voi aiheuttaa nesteen kertymistä elimistöön, mikä voi pahentaa tai aiheuttaa sydämen vajaatoimintaa. Jos potilaalla on vähintään yksi riskitekijä sydämen vajaatoiminnan kehittymiselle (esim. aiemmin sairastettu sydäninfarkti tai oireinen sepelvaltimotauti tai iäkäs potilas), hoito tulee aloittaa pienimmällä saatavilla olevalla pioglitatsoniannoksella ja annosta tulee suurentaa vähitellen. Potilaita tulee seurata sydämen vajaatoiminnan merkkien tai oireiden, painonnousun ja turvotuksen varalta etenkin, jos sydämen toimintakapasiteetti on tavallista pienempi. Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu sydämen vajaatoimintaa, kun pioglitatsonia on käytetty yhdessä insuliinin kanssa tai potilailla, joilla oli aiemmin ollut sydämen vajaatoiminta. Sekä insuliinin että pioglitatsonin käyttöön voi liittyä nesteen kertymistä elimistöön, joten niiden samanaikainen käyttö voi suurentaa turvotusriskiä. Markkinoilletulon jälkeisessä käytössä on raportoitu myös ääreisturvotusta ja sydämen vajaatoimintaa, kun potilas on käyttänyt samanaikaisesti pioglitatsonia ja tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeitä), mukaan lukien selektiivisiä COX-2-estäjiä. Tandemact-hoito tulee lopettaa, jos sydäntilanne heikkenee.

Pioglitatsonilla tehtiin kardiovaskulaarinen päätetapahtumatutkimus alle 75-vuotiaille potilaille, joilla oli tyyppi 2 diabetes ja entuudestaan kliinisesti merkitsevä makroangiopatia. Tutkimuksessa potilaiden aiempaan diabeteslääkitykseen ja sydän- ja verenkiertoelimistön lääkitykseen lisättiin pioglitatsonia tai lumelääkettä enintään 3,5 vuoden ajaksi. Tutkimuksessa havaittiin, että sydämen vajaatoimintailmoitusten määrä suureni, mutta tämä ei johtanut kuolleisuuden lisääntymiseen kyseisessä tutkimuksessa.

Iäkkäät

Yhteiskäyttöä insuliinin kanssa on harkittava tarkasti iäkkäille vakavan sydämen vajaatoiminnan suurentuneen riskin vuoksi.

Ikään liittyvien riskien (etenkin virtsarakon syövän, murtumien ja sydämen vajaatoiminnan) vuoksi hyöty/riski-arviointi on tehtävä huolellisesti sekä ennen hoitoa että sen aikana iäkkäitä hoidettaessa.

Virtsarakon syöpä

Kontrolloitujen kliinisten tutkimusten meta-analyysissä virtsarakon syöpää ilmoitettiin useammin pioglitatsonia saaneilla potilailla (19 tapausta, 12 506 potilasta, 0,15 %) kuin kontrolliryhmässä (7 tapausta, 10 212 potilasta, 0,07 %) $HR = 2,64$ (95 % CI 1,116,31, $p = 0,029$). Kun jätettiin pois potilaat, jotka olivat saaneet tutkimuslääkettä vähemmän kuin vuoden ajan virtsarakon syövän diagnoosihetkellä, tapauksia oli seitsemän (0,06 %) pioglitatsonia saaneilla ja kaksi tapausta (0,02 %) kontrolliryhmässä. Epidemiologiset tutkimukset ovat viitanneet myös lievästi suurentuneeseen virtsarakon syövän riskiin diabeetikoilla, jotka saavat pioglitatsonia, kaikissa tutkimuksissa ei kuitenkaan ole todettu tilastollisesti merkitsevää riskin suurenemista.

Virtsarakon syöpään liittyvät riskitekijät on arvioitava ennen pioglitatsonihoidon aloittamista (riskejä ovat ikä, tupakointi, työperäinen altistus syöpää aiheuttaville aineille tai altistus solunsalpaajille, kuten syklofosamidille tai aiempi sädehoito lantion alueelle). Mahdollinen makroskooppinen hematuria on tutkittava ennen pioglitatsonihoidon aloittamista.

Potilaita on neuvottava ottamaan heti yhteyttä lääkäriin, jos hoidon aikana ilmenee makroskooppista hematuriaa tai muita oireita, kuten dysuriaa tai virtsaamispakkoa.

Maksan toiminta

Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu harvinaisina tapauksina kohonneita maksaentsyymiarvoja ja maksasolujen toimintahäiriötä pioglitatsonin ja glimepiridin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Vaikka kuolemantapauksia onkin hyvin harvoin raportoitu, näiden syy-yhteyttä pioglitatsonihoitoon ei ole osoitettu.

Tästä syystä on suositeltavaa, että Tandemactia käyttävien potilaiden maksaentsyymiarvoja seurataan säännöllisesti. Kaikkien potilaiden maksaentsyymiarvot tulee tarkistaa ennen Tandemact-hoidon aloittamista. Tandemact-hoitoa ei tule aloittaa, jos potilaan maksaentsyymiarvot ovat lähtötilanteessa koholla ($\text{ALAT} > 2,5 \times$ normaaliarvojen yläraja) tai potilaalla on muita merkkejä maksasairaudesta.

Tandemact-hoidon aloittamisen jälkeen on suositeltavaa, että potilaan maksaentsyymiarvoja seurataan säännöllisesti lääkärin arvion mukaan. Jos ALAT-arvot kohoavat yli 3 kertaa normaaliarvojen ylärajan suuruiseksi Tandemact-hoidon aikana, maksaentsyymiarvot tulee arvioida uudelleen mahdollisimman pian. Jos ALAT-arvot ovat edelleen yli 3 kertaa normaaliarvojen ylärajan suuruiset, hoito tulee lopettaa. Maksaentsyymiarvot tulee tarkistaa, jos potilaalle kehittyy maksan toimintahäiriöön viittaavia merkkejä kuten selittämätöntä pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua, väsymystä, ruokahaluttomuutta ja/tai tummavirtsaisuutta. Laboratorioarviointien tuloksia odottaessa päätetään lääkärin harkinnan mukaan, tuleeko potilaan jatkaa Tandemact-hoitoa. Jos potilaalla havaitaan ikterusta, lääkevalmisteen käyttö on lopetettava.

Painon nousu

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa pioglitatsonia ja sulfonyyliureaa on käytetty joko monoterapiana tai yhdistelmähoitona, on todettu annosriippuvaista painon nousua, joka saattaa johtua rasvan kertymisestä elimistöön ja joissakin tapauksissa nesteen kertymisestä elimistöön. Joissain tapauksissa painon nousu saattaa olla sydämen vajaatoiminnan oire. Tästä syystä painoa tulee seurata tarkasti. Oikea ruokavalio on osa diabeteksen hoitoa. Potilaita tulee neuvoa noudattamaan tarkoin vähäkalorista ruokavaliota.

Hematologia

Glimepiridihoitoon aikana on havaittu harvinaisina tapauksina hematologisia muutoksia (ks. kohta 4.8). Tästä syystä säännöllinen hematologinen seuranta (etenkin leukosyytti- ja trombosyytti- arvojen seuranta) on tarpeen Tandemact-hoidon aikana.

Pioglitatsonihoitoon aikana todettiin pientä alenemista keskimääräisissä hemoglobiiniarvoissa (4 % suhteellinen lasku) ja hematokriittiarvoissa (4,1 % suhteellinen lasku), mikä saattoi johtua hemodiluutiosta. Pioglitatsonilla tehdyissä kontrolloiduissa vertailututkimuksissa todettiin samanlaisia muutoksia metformiinihoitoa saaneilla potilailla (hemoglobiiniarvon suhteellinen aleneminen 3–4 %, hematokriittiarvon 3,6–4,1 %) ja vähäisemmässä määrin myös sulfonyyliurea- ja insuliinihoitoa saaneilla potilailla (hemoglobiiniarvon suhteellinen aleneminen 1–2 % ja hematokriittiarvon 1–3,2 %).

Jos potilaalla on G6PD:n puutos, sulfonyyliurea- valmisteen käyttö voi johtaa hemolyyttiseen anemiaan. Glimepiridi kuuluu kemiallisesti sulfonyyliureoiden ryhmään, joten on noudatettava varovaisuutta ja harkittava jonkin muun kuin sulfonyyliurea- valmisteen käyttöä silloin kun potilaalla on G6PD:n puutos.

Silmäsairaudet

Eri tialitsolidiinidionien (myös pioglitatsonin) markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu diabeettisen makulopatian kehittymistä tai pahenemista, johon liittyi näöntarkkuuden heikkenemistä. Monilla näistä potilaista ilmoitettiin samanaikaisesti ääresiosien turvotusta. Ei tiedetä, onko pioglitatsonilla suora yhteyttä makulaturvotukseen. Lääkettä määrävien lääkärin tulee kuitenkin ottaa makulaturvotuksen mahdollisuus huomioon, jos potilas kertoo näöntarkkuuden häiriöistä. Potilaan lähettämistä asianmukaisesti oftalmologisiin tutkimuksiin tulee harkita.

Munasarjojen monirakkulatauti

Koska pioglitatsoni tehostaa insuliinin toimintaa, sen antaminen munasarjojen monirakkulatautia sairastaville potilaille voi johtaa ovulaation uudelleen käynnistymiseen. Näillä potilailla saattaa olla raskausriski. Potilaita on informoitava raskauden mahdollisuudesta. Jos potilas suunnittelee raskautta tai tulee raskaaksi pioglitatsonihoiton aikana, hoito on lopetettava (ks. kohta 4.6).

Muut

Naisilla havaittiin olevan lisääntynyt murtumien esiintyvyys yhteisanalysissä, jossa tarkasteltiin kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutuksina esiintyneitä murtumia. Tutkimukset olivat satunnaistettuja, kontrolloituja kaksoisokkotutkimuksia (ks. kohta 4.8).

Pioglitatsoniryhmässä murtumien laskettu ilmaantuvuus oli 1,9 murtumaa sataa naispotilasvuotta kohti, vertailuryhmässä vastaava luku oli 1,1. Tässä tutkimustietokannassa havaittu naisten lisäriski saada murtumia pioglitatsonihoidossa on näin ollen 0,8 murtumaa sataa potilasvuotta kohti.

Jotkut epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että murtumariski suurenee yhtä paljon sekä miehillä että naisilla.

Kun potilaita hoidetaan pioglitatsonilla, murtumavaara tulee ottaa huomioon pitkäaikaishoidossa (ks. kohta 4.8).

Pioglitatsonin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilas käyttää samanaikaisesti CYP2C8:nisoentsyymien estäjiä (esim. gemfibrotsiili) tai induktoreja (esim. rifampisiini). Veren glukoositasapainoa tulee seurata tarkoin. Pioglitatsoniannoksen säätämistä suositellun annosalueen rajoissa tai diabeteksen hoidon muuttamista tulee harkita (ks. kohta 4.5).

Tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tandemactista ei ole tehty muodollisia yhteisvaikutustutkimuksia, mutta vaikuttavien aineiden samanaikainen kliininen käyttö ei ole aiheuttanut odottamattomia yhteisvaikutuksia. Kumpaakin vaikuttavaa ainetta (pioglitatsonia ja glimepiridiä) koskevat saatavilla olevat tiedot kerrotaan alla.

Pioglitatsoni

Pioglitatsonin ja gemfibrotsiilin (CYP2C8:n estäjä) yhteiskäytön on ilmoitettu johtaneen pioglitatsonin AUC-arvojen kolminkertaistumiseen. Pioglitatsonin annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen, jos potilas käyttää samanaikaisesti gemfibrotsiilia. Diabeteksen hoitotasapainon huolellista seurantaa tulee harkita (ks. kohta 4.4). Pioglitatsonin ja rifampisiinin (CYP2C8:n induksi) yhteiskäytön on ilmoitettu johtaneen pioglitatsonin AUC-arvojen pienenemiseen 54 %. Pioglitatsoniannoksen suurentaminen saattaa olla tarpeen, jos potilas käyttää samanaikaisesti rifampisiinia. Diabeteksen hoitotasapainon huolellista seurantaa tulee harkita (ks. kohta 4.4).

Yhteisvaikutustutkimukset ovat osoittaneet, että pioglitatsonilla ei ole merkitsevää vaikutusta digoksiiniin, varfariiniin, fenpropiononin eikä metformiinin farmakokinetiikkaan tai farmakodynamiikkaan. Pioglitatsonin käyttö samanaikaisesti sulfonyyliureoiden kanssa ei nähtävästi vaikuta sulfonyyliureoiden farmakokinetiikkaan. Ihmiselle tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu sytokromin P450, 1A, 2C8/9 tai 3A4:n induktiota. *In vitro* tutkimukset eivät ole osoittaneet aineen estävän minkään sytokromi P450-isoentsyymien toimintaa. Pioglitatsonilla ei odoteta olevan

yhteisvaikutuksia näiden entsyymien metaboloimien lääkeaineiden kanssa kuten ehkäisytabletit, siklosporiini, kalsiuminsalpaajat ja HMGCoA-reduktaasi:n estäjät.

Glimepiridi

Jos glimepiridiä käytetään samanaikaisesti tiettyjen muiden lääkevalmisteiden kanssa, glimepiridin hypoglykeeminen vaikutus saattaa voimistua tai heikentyä ei-toivotulla tavalla. Tästä syystä Tandemactin kanssa tulisi käyttää muita lääkevalmisteita vain, jos lääkäri tietää niistä (tai on määrännyt ne).

Glimepiridin ja muiden sulfonyyliureoiden käytöstä saadut tiedot seuraavista yhteisvaikutuksista tulee ottaa huomioon.

Veren glukoosipitoisuutta pienentävä vaikutus voi voimistua ja joissakin tapauksissa saattaa esiintyä hypoglykemiaa käytettäessä jotakin seuraavista vaikuttavista aineista, esim.:

fenyylibutatsoni, atsapropratsoli ja oksifenbutatsoni
insuliini ja oraaliset diabeteslääkkeet
metformiini
salisyilaatit ja p-aminosalisyylihappo
anaboliset steroidit ja miessukupuolihormonit
kloramfenikoli
klaritromysiini
kumariiniantikoagulantit
disopyramidi
fenfluramiini
fibraatit
angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjät
fluoksetiini
allopurinoli
sympatolyytit
syklo-, tro- ja ifosfamidit
sulfiinipyratsoli
tietty pitkävaikutteiset sulfonamidit
tetrasykliinit
MAO-estäjät
kinoloniantibiootit
probenesidi
mikonatsoli
pentoksifylliini (suuret parenteraaliset annokset)
tritokvaliini
flukonatsoli

Veren glukoosipitoisuutta pienentävä vaikutus voi heikentyä ja veren glukoosipitoisuudet saattavat kohota käytettäessä jotakin seuraavista vaikuttavista aineista, esim.:

estrogeenit ja progestiinit,
salureetit, tiatsididiureetit,
kilpirauhastoimintaa stimuloivat aineet, glukokortikoidit,
fentiatsiinijohdokset, klooripromatsiini,
adrenaliini ja sympatomimeetit,
nikotiinihappo (suuret annokset) ja nikotiinihappojohdokset,
laksatiivit (pitkäaikaiskäyttö),
fenytoini, diatsoksidi,
glukagoni, barbituraatit ja rifampisiini,
asetotsolamidi

H₂-antagonistit, beetasalpaajat, klonidiini ja reserpiini saattavat joko voimistaa tai heikentää hypoglykeemistä vaikutusta.

Sympatolyyttien (esim. beetasalpaajat, klonidiini, guanetidiini ja reserpiini) vaikutuksen aikana hypoglykemian adrenergisen vastasäätelyn merkit saattavat olla vähäisiä tai puuttua kokonaan.

Alkoholin nauttiminen voi voimistaa tai heikentää glimepiridin hypoglykeemistä vaikutusta arvaamattomalla tavalla.

Glimepiridi saattaa voimistaa tai heikentää kumariinijohdosten vaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / Ehkäisy miehille ja naisille

Tandemact-valmisteen käyttöä ei suositella hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä ehkäisyä. Jos potilas haluaa tulla raskaaksi, Tandemact-hoito pitää keskeyttää.

Raskaus

Pioglitatsoniin liittyvät riskit

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja pioglitatsonin käytöstä raskaana oleville naisille. Pioglitatsonilla tehdyt eläinkokeet osoittavat lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Glimepiridiin liittyvät riskit

Ei ole olemassa riittävästi tietoa glimepiridin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta, mikä todennäköisesti liittyi glimepiridin farmakologiseen vaikutukseen (hypoglykemia).

Tandemactin käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Jos raskaus alkaa, Tandemact-hoito on lopetettava.

Imetys

Sulfonyyliureajohdokset kuten glimepiridi erittyvät rintamaitoon. Pioglitatsonia on havaittu imettävien rottien maidossa. Ei tiedetä, erittykö pioglitatsoni rintamaitoon ihmisellä.

Tandemactin käyttö on vasta-aiheista imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Pioglitatsonilla tehdyissä hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia selvittäneissä eläinkokeissa ei esiintynyt vaikutuksia paritteluun, hedelmöittymiseen eikä hedelmällisyysindeksiin.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tandemact-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Glimepiridin aiheuttama hypoglykemia, hyperglykemia tai esimerkiksi mahdolliset näköhäiriöt saattavat heikentää keskittymis- ja reaktiokykyä. Tämä voi olla vaarallista tilanteissa, joissa nämä kyvyt ovat erityisen tärkeitä (esim. autolla ajon tai koneiden käytön yhteydessä).

Potilaita tulee neuvoa ryhtymään varotoimiin hypoglykemian välttämiseksi autolla ajon yhteydessä. Tämä on erityisen tärkeää, jos potilas havaitsee hypoglykemiasta varoittavat merkit vain huonosti tai ei lainkaan tai jos hypoglykemiaa esiintyy usein. On aiheellista miettiä, onko ajaminen tai koneiden käyttö näissä oloissa sopivaa.

Potilaan on oltava varovainen ajaessaan autoa tai käyttäessään koneita, jos hänellä esiintyy näköhäiriöitä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Pioglitatsonin ja glimepiridin yhdistelmähoitoa on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.1). Hypoglykeemiset reaktiot ilmenevät useimmiten heti Tandemactin sisältämästä sulfonyyliureasta johtuen. Hypoglykemian oireet häviävät yleensä annettaessa välittömästi hiilihydraatteja (sokeria). Tämä on vakava reaktio, jota saattaa esiintyä melko harvoin ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) (ks. kohta 4.4). Kohtalaista tai vaikeaa trombosytopeniaa, leukopeniaa, erytrosytopeniaa, granulotsytopeniaa, agranulosytoosia, hemolyyttistä anemiaa ja pansytopeniaa voi esiintyä harvoin ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) (ks. kohta 4.4). Muita reaktioita, kuten luun murtumia, painon nousua ja edeemaa, saattaa esiintyä yleisenä ($\geq 1/100$, $< 1/10$) (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Kaksoissokkotutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset luettelaa seuraavassa MedDRA-terminologian, elinryhmien ja absoluuttisen esiintyvyyden mukaan. Esiintymistiheyden määritelmät ovat seuraavat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinryhmässä haittavaikutuksen ilmaantuvuuden ja vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutus	Haittavaikutusten esiintyvyys		
	Pioglitasoni	Glimepiridi	Tandemact
Infektiot			
ylähengitystieinfektio	yleinen		yleinen
sinuiitti	melko harvinainen		melko harvinainen
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			
virtsarakon syöpä	melko harvinainen		melko harvinainen
Veri ja imukudos			
hematologiset muutokset ¹		harvinainen	harvinainen
Immuunijärjestelmä			
allerginen shokki ²		hyvin harvinainen	hyvin harvinainen
allerginen vaskuliitti ²		hyvin harvinainen	hyvin harvinainen
yliherkkyys- ja allergiset reaktiot ³	tuntematon		tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			
hypoglykemia			melko harvinainen
ruokahalun lisääntyminen			melko harvinainen
Hermosto			
heitehuimaus			yleinen
hypestesia	yleinen		yleinen
päänsärky			melko harvinainen
unettomuus	melko harvinainen		melko harvinainen

Haittavaikutus	Haittavaikutusten esiintyvyys		
	Pioglitatsoni	Glimepiridi	Tandemact
Silmät			
näköhäiriö ⁴	yleinen		melko harvinainen
makulaturvotus	tuntematon		tuntematon
Kuulo ja tasapainoelin			
kiertohuimaus			melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö⁵			
ilmavaivat			yleinen
oksentelu		hyvin harvinainen	hyvin harvinainen
ripuli		hyvin harvinainen	hyvin harvinainen
pahoinvointi		hyvin harvinainen	hyvin harvinainen
vatsakipu		hyvin harvinainen	hyvin harvinainen
paine vatsassa		hyvin harvinainen	hyvin harvinainen
täysinäisyyden tunne mahassa		hyvin harvinainen	hyvin harvinainen
Maksa ja sappi⁶			
hepatiitti		hyvin harvinainen	hyvin harvinainen
maksan toimintahäiriöt (joihin on liittynyt kolestaasia ja ikterusta)		hyvin harvinainen	hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos			
hikoilu			melko harvinainen
valoyliherkkyys		hyvin harvinainen	hyvin harvinainen
urtikaria ²		tuntematon	tuntematon
kutina ²		tuntematon	tuntematon
ihottuma ²		tuntematon	tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos			
luunmurtuma ⁷	yleinen		yleinen
Munuaiset ja virtsatiet			
glykosuria			melko harvinainen
proteinuria			melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
edeema ⁸			yleinen
väsymys			melko harvinainen
Tutkimukset			
painon nousu ⁹	yleinen	yleinen	yleinen
kohonneet laktaattidehydrogenaasiarvot			melko harvinainen
seerumin natriumpitoisuuksien pieneneminen		hyvin harvinainen	hyvin harvinainen
suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus ¹⁰	tuntematon		tuntematon

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

¹ Kohtalaista tai vaikeaa trombositopeniaa, leukopeniaa, erytrosytopeniaa, agranulosytopeniaa, agranulosytoosia, hemolyyttistä anemiaa ja pansytopeniaa saattaa esiintyä. Ne korjaantuvat yleensä, kun hoito lopetetaan.

² Hyvin harvinaisissa tapauksissa lievät yliherkkyyssreaktiot saattavat kehittyä vakaviksi reaktioiksi, joihin liittyy hengenahdistusta, verenpaineen laskua ja joskus sokki. Ihon yliherkkyyssreaktiot voivat ilmetä kutinana, ihottumana tai nokkosihottumana. Ristiallergiaa sulfonyyliureoiden, sulfonamidien tai niiden kaltaisten aineiden kanssa saattaa esiintyä.

³ Pioglitatsonihoitoa saavilla potilailla on raportoitu markkinoille tulon jälkeen yliherkkyyssreaktioita, kuten anafylaksiaa, angioedeemaa ja nokkosihottumaa.

⁴ Näköhäiriöitä on ilmoitettu lähinnä hoidon alkuvaiheissa, ja ne ovat yhteydessä veren glukoosipitoisuuden muutoksiin, jotka aiheuttavat tilapäistä mykiön turvotusta ja muuttavat tilapäisesti mykiön taitekerrointa kuten muitakin verensokeria alentavia lääkevalmisteita käytettäessä.

⁵ Ruoansulatuskanavan vaivat ovat hyvin harvinaisia ja johtavat harvoin hoidon lopettamiseen.

⁶ Maksaentsyymiarvojen kohoaminen on mahdollista. Hyvin harvinaisissa tapauksissa saattaa kehittyä maksan toimintahäiriöitä (joihin voi liittyä esim. kolestaasia ja ikterusta) tai hepatiittia, joka voi johtaa maksan vajaatoimintaan.

⁷ Kliinisten tutkimusten aikana haittavaikutuksina ilmoitetuista luun murtumista tehtiin yhteisanalyysi. Tutkimukset olivat satunnaistettuja, vertailevia kaksoissokkotutkimuksia, joissa pioglitasoniryhmässä oli yli 8 100 potilasta ja vertailuryhmässä yli 7 400 potilasta. Tutkimukset kestivät enimmillään 3,5 vuotta. Naisilla havaittiin enemmän murtumia pioglitasoniryhmässä (2,6 %) kuin vertailuryhmässä (1,7 %). Miehillä, jotka saivat pioglitasonia, ei havaittu murtumien lisääntymistä vertailuvalmisteeseen nähden pioglitasoni (1,3 %) vs. vertailuvalmiste (1,5 %). Kolme ja puoli vuotta kestäneessä PROactive-tutkimuksessa, 44/870 (5,1 %; 1,0 murtumaa 100 potilasvuotta kohti) pioglitasonilla hoidetuista naisista sai murtumia, vertailuryhmässä murtumia oli 23/905 (2,5 %; 0,5 murtumaa 100 potilasvuotta kohti). Kyseisessä tutkimuksessa pioglitasoniryhmän naisilla todettu murtumariskin suureneminen vastasi siis 0,5 murtumaa 100 potilasvuotta kohti. Miehillä, jotka saivat pioglitasonia, ei havaittu murtumien lisääntymistä vertailuvalmisteeseen nähden pioglitasoni (1,7 %) vs. vertailuvalmiste (2,1 %). Markkinoilletulon jälkeen luunmurtumia on ilmoitettu sekä miehillä että naisilla (ks. kohta 4.4).

⁸ Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin turvotusta 6-9 %:lla pioglitasonihoitoa saaneista potilaista yhden vuoden aikana. Vertailuryhmissä (sulfonyyliurea, metformiini) turvotusprosentit olivat 2-5 %. Turvotuksen ilmoitettiin olleen yleensä lievää tai kohtalaista, eikä se johtanut yleensä hoidon keskeyttämiseen.

⁹ Kontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa käytettiin vaikuttavia vertailuvalmisteita, potilaiden paino nousi pioglitasonihoidon yhteydessä keskimäärin 2-3 kg yhden vuoden aikana. Vaikuttavaa sulfonyyliureaa käyttäneessä vertailuryhmässä todettiin samankaltaista painonnousua. Yhdistelmähoidolla tehdyissä tutkimuksissa pioglitasonin lisääminen sulfonyyliureaan johti keskimäärin 2,8 kg painonnousuun yhden vuoden aikana.

¹⁰ Pioglitasonilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ALAT-arvojen kohoamista yli kolme kertaa normaaliarvojen ylärajan suuruisiksi esiintyi yhtä paljon kuin lumelääkeryhmässä, mutta vähemmän kuin metformiinia tai sulfonyyliureaa käyttäneissä vertailuryhmissä. Maksaentsyymiarvojen keskiarvot alenivat pioglitasonihoidon aikana.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetun sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus pioglitasoniryhmässä oli sama kuin lumelääkettä, metformiinia ja sulfonyyliureaa käyttäneissä

ryhmissä. Sydämen vajaatoiminnan esiintymistiheys suureni kuitenkin, jos pioglitatsonia käytettiin yhdessä insuliinin kanssa. Hoitotulostutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli entuudestaan jokin merkittävä makrovaskulaarinen sairaus ja heidän aiempaan insuliinia sisältäneeseen hoitoonsa lisättiin joko pioglitatsonia tai lumelääkettä, vakavan sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus oli pioglitatsonia saaneilla potilailla 1,6 % suurempi kuin lumeryhmässä. Tämä ei kuitenkaan johtanut kuolleisuuden lisääntymiseen. Tässä tutkimuksessa havaittiin, että sekä pioglitatsonia että insuliinia käyttävillä ≥ 65 -vuotiailla potilailla oli enemmän sydämen vajaatoimintaa kuin alle 65-vuotiailla potilailla (9,7 % vs. 4,0 %). Jos potilas käytti insuliinia mutta ei pioglitatsonia, sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus oli 8,2 % ≥ 65 -vuotiailla ja 4,0 % alle 65-vuotiailla. Markkinoille tulon jälkeen pioglitatsonihoidon aikana on ilmoitettu sydämen vajaatoimintaa, ja sitä on kuitenkin ollut tavallista useammin, jos pioglitatsonia on käytetty yhdessä insuliinin kanssa tai potilaalla on ollut anamneesissa sydämen vajaatoimintaa (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Potilaat ovat ottaneet kliinisissä tutkimuksissa suurimmat suositusannokset (45 mg/vrk) ylittäviä annoksia pioglitatsonia. Suurin ilmoitettu annos oli 120 mg/vrk 4 päivän ajan ja sen jälkeen 180 mg/vrk 7 päivän ajan, eikä siihen liittynyt mitään oireita.

Glimepiridiyliannoksen ottamisen jälkeen saattaa esiintyä 12-72 tuntia kestävä hypoglykemiaa, joka saattaa uusiutua alkuvaiheessa tapahtuneen tilan korjautumisen jälkeen. Oireita ei välttämättä ilmene jopa 24 tuntiin lääkkeenoton jälkeen. Yleisesti ottaen suositellaan sairaalassa tapahtuvaa seurantaa. Pahoinvointia, oksentelua ja kipua epigastriumien alueella saattaa esiintyä. Hypoglykemian yhteydessä saattaa yleisesti ottaen esiintyä neurologisia oireita kuten levottomuutta, vapinaa, näköhäiriöitä, koordinaatio-ongelmia, uneliaisuutta, tajuttomuutta ja kouristuksia.

Tandemact-yliannosta hoidetaan pääasiassa estämällä glimepiridin imeytyminen oksennuttamalla potilasta ja juottamalla hänelle tämän jälkeen vettä tai limonadia, jonka kanssa annetaan lääkehiiltä (adsorbentti) ja natriumsulfaattia (laksatiivi). Jos potilas on ottanut suuria määriä, mahahuuhdeltu on aiheellinen, minkä jälkeen annetaan lääkehiiltä ja natriumsulfaattia. (Vaikeissa) yliannostapauksissa hoito sairaalan teho-osastolla on aiheellista. Hoito aloitetaan antamalla glukoosia mahdollisimman pian, tarvittaessa bolusinjektiona laskimoon (50 ml 50 % liuosta), minkä jälkeen potilaalle annetaan 10 % liuosta infuusiona ja veren glukoosipitoisuutta seurataan tarkoin. Jatkohoidon tulee olla oireenmukaista.

Etenkin, jos imeväinen tai pikkulapsi on ottanut vahingossa Tandemactia, hypoglykemian hoidoksi annettava glukoosiannos on tasapainotettava tarkoin, jotta potilaalle ei kehittyisi vaarallista hyperglykemiaa. Veren glukoosipitoisuutta tulee seurata tarkoin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, oraaliset veren glukoosipitoisuutta pienentävät yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: A10BD06

Tyypin 2 diabetes mellitusta sairastavien potilaiden veren glukoosipitoisuuksia tasapainottava Tandemact-valmiste sisältää kahta veren glukoosipitoisuutta pienentävää vaikuttavaa ainetta, joiden vaikutusmekanismit täydentävät toisiaan, eli tiatsolidiinidioneihin kuuluvaa pioglitatsonia ja sulfonyyliureoiden lääkeryhmään kuuluvaa glimepiridiä. Tiatsolidiinidionit vaikuttavat lähinnä

vähentämällä insuliiniresistenssiä. Sulfonyyliureat taas stimuloivat insuliinin vapautumista haiman beetasoluista.

Pioglitatsoni

Pioglitatsoni vaikuttaa mahdollisesti vähentämällä insuliiniresistenssiä. Pioglitatsoni aktivoi ilmeisesti tiettyjä tuman reseptoreja (PPAR-gamma, peroksisomien proliferaattorin aktivoima gammareseptori), jolloin maksa-, rasvakudos- ja luustolihasolujen insuliiniherkkyys lisääntyy eläimillä.

Pioglitatsonihoidon on osoitettu vähentävän maksan glukoosintuotantoa ja lisäävän perifeeristä glukoosinkäyttöä insuliiniresistenssin yhteydessä.

Tyypin 2 diabeetikkojen paastonaikainen ja aterian jälkeinen veren glukoositasapaino paranee. Verensokeritasapainon paraneminen on yhteydessä plasman paastonaikaisen ja aterian jälkeisen insuliinipitoisuuden pienenemiseen. Kun pioglitatsonin ja gliklatsidin käyttöä monoterapiana vertailtiin kliinisessä tutkimuksessa, tutkimusta jatkettiin kahteen vuoteen asti hoidon tehon menetykseen kuluvan ajan arvioimiseksi (määritelty HbA_{1c}-arvon nousuksi vähintään tasolle 8,0 % ensimmäisten kuuden hoitokuukauden jälkeen). Kaplan-Meier-analyysi osoitti, että hoidon teho menetettiin gliklatsidiryhmässä nopeammin kuin pioglitatsoniryhmässä. Kahden vuoden kohdalla veren glukoositasapaino oli edelleen hyvä (määritelmän mukaan HbA_{1c}-arvo < 8,0 %) 69 %:lla pioglitatsonihoitoa saaneista potilaista, kun taas gliklatsidiryhmässä vastaava luku oli 50 %. Kaksivuotisessa tutkimuksessa, jossa pioglitatsonin ja metformiinin yhdistelmää vertailtiin gliklatsidin ja metformiinin yhdistelmään, veren glukoositasapaino (mitattuna keskimääräisenä HbA_{1c}-arvon muutoksena lähtötilanteesta) oli samanlainen molemmissa ryhmissä yhden vuoden kohdalla. Toisen vuoden aikana HbA_{1c}-arvo huononi pioglitatsoniryhmässä hitaammin kuin gliklatsidiryhmässä.

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa potilaat, joiden glukoositasapaino pysyi huonona vielä 3 kk pituisen insuliinihoidon optimointijakson jälkeenkin, satunnaistettiin saamaan joko pioglitatsonia tai lumelääkettä 12 kk ajan. Pioglitatsoniryhmässä HbA_{1c}-arvot pienenivät keskimäärin 0,45 % verrattuna ryhmään, jossa käytettiin edelleen pelkkää insuliinia. Lisäksi pioglitatsonihoitoa saaneiden potilaiden käyttämää insuliiniannosta pienennettiin.

HOMA-analyysi osoitti, että pioglitatsoni parantaa sekä beetasolujen toimintaa että insuliiniherkkyttä. Kaksivuotiset kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että vaikutus säilyy.

Yksivuotisissa kliinisissä tutkimuksissa pioglitatsoni pienensi albumiinin ja kreatiniinin suhdelukua tilastollisesti merkitsevässä määrin ja johdonmukaisella tavalla verrattuna lähtötilanteeseen.

Pioglitatsonin vaikutusta tutkittiin pienessä 18 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa tyypin 2 diabeetikoilla (hoitona 45 mg pioglitatsonia yksinään tai lumelääke). Pioglitatsonin käyttöön liittyi merkitsevää painonnousua. Viskeraalisen rasvan määrä pieneni merkitsevästi, kun taas vatsaontelon ulkopuolella sijaitseva rasvamäärä suureni. Tällaiseen pioglitatsonihoidon aikana tapahtuvaan elimistön rasvan uudelleensijoittumiseen on liittynyt insuliiniherkyyden paranemista. Useimmissa kliinisissä tutkimuksissa plasman kokonaistriglyseridipitoisuudet ja vapaiden rasvahappojen pitoisuudet pienenivät ja HDL-kolesterolipitoisuudet suurenivat verrattuna lumelääkkeeseen. LDL-kolesteroliarvoissa tapahtui pientä, mutta kliinisesti merkitykseltä suurenmista. Enintään kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa pioglitatsoni pienensi plasman kokonaistriglyseridipitoisuuksia ja vapaiden rasvahappojen pitoisuuksia ja suurensi HDL-kolesteroliarvoja verrattuna lumelääkkeeseen, metformiiniin ja gliklatsidiin. Pioglitatsoni ei aiheuttanut LDL-kolesteroliarvojen tilastollisesti merkitsevää suurenmista verrattuna lumelääkkeeseen, kun taas metformiini ja gliklatsidi pienensivät näitä arvoja. 20 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa pioglitatsoni vähensi aterian jälkeistä hypertriglyseridemiaa ja pienensi triglyseridien paastoarvoja vaikuttamalla sekä imeytyvien että maksassa syntetisoitujen triglyseridien määrään. Vaikutukset olivat riippumattomia pioglitatsonin vaikutuksista veren glukoosipitoisuuteen, ja ne erosivat tilastollisesti merkitsevässä määrin glibenklamidilla todetuista vaikutuksista.

PROactive-tutkimus, jonka päätetapahtumina olivat sydän- ja verisuonitautitapahtumat, tehtiin 5 238 tyypin 2 diabetespotilaalle, joilla oli entuudestaan merkittävä valtimonkoveutauti. Potilaat

saivat aiemman diabeteslääkityksen sekä sydän- ja verisuonitautilääkityksen lisäksi satunnaisarvonnalla mukaan joko pioglitatsonia tai lumelääkettä. Hoito kesti 3,5 vuoteen saakka. Tutkimushenkilöiden keski-ikä oli 62 vuotta ja diabeteksen keskimääräinen kesto oli 9,5 vuotta. Noin kolmannes potilaista sai insuliinia metformiinin ja/tai sulfonyyliurean kanssa. Tutkimuksen sisäänottoon vaadittiin, että potilaalla oli ollut yksi tai useampia seuraavista: sydäninfarkti, aivohalvaus, perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide tai sepelvaltimoiden ohitusleikkaus, akuutti koronaarioireyhtymä, sepelvaltimotauti tai perifeerinen valtimoiden ahtauma. Melkein puolella potilaista oli ollut sydäninfarkti ja noin 20 %:lla oli ollut aivohalvaus. Noin puolella tutkimukseen osallistuneista oli ainakin kaksi sisäänottokriteereihin kuuluvista sydän- ja verisuonitautitapahtumista. Melkein kaikki (95 %) saivat sydän- ja verisuonitautien hoitoon käytettäviä lääkevalmisteita (beetasalpaajia, ACE-estäjiä, angiotensiini II- reseptorin salpaajia, kalsiumkanavan salpaajia, nitraatteja, diureetteja, asetyylisalisyylihappoa, statiineja, fibraatteja).

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli aika satunnaistamisesta siihen, kun potilaalle ilmaantui jokin seuraavista: kuolema (kaikki syyt), ei-kuolemaan-johtaneet sydäninfarktut, aivohalvaus, akuutti koronaarioireyhtymä, suuri alaraajan amputaatio, sepelvaltimotoimenpiteet ja alaraajan verisuonitoimenpiteet. Tutkimus ei kuitenkaan osoittanut merkitsevää vähenemistä ensisijaisessa päätetapahtumassa. Tulosten valossa pioglitatsonin käyttöön ei liity pitkällä aikavälillä sydän- ja verisuonitauteihin liittyviä huolia. Kuitenkin turvotuksen, painon nousun ja sydämen vajaatoiminnan esiintyvyys suureni. Sydämen vajaatoiminnasta johtuva kuolleisuus ei lisääntynyt.

Glimepiridi

Glimepiridi vaikuttaa lähinnä stimuloimalla insuliinin vapautumista haiman beetasoluista. Kuten muidenkin sulfonyyliureoiden kohdalla, vaikutus perustuu siihen, että haiman beetasolujen reaktioherkkyys fysiologisiin glukoosiärsykkeisiin paranee. Lisäksi glimepiridillä näyttää olevan myös selvää vaikutusta muualla kuin haimassa samalla tavalla kuin muillakin sulfonyyliureoilla.

Insuliinin vapautuminen

Sulfonyyliureat säätelevät insuliinin vapautumista sulkemalla beetasolun solukalvon ATP-herkän kaliumkanavan. Kaliumkanavan sulkeutuminen johtaa beetasolun depolarisoitumiseen, jolloin kalsiumkanavat aukeavat ja soluun virtaa lisää kalsiumia. Tämä johtaa insuliinin vapautumiseen eksosytoosin kautta. Glimepiridi sitoutuu suurella vaihtonopeudella beetasolun solukalvon proteiiniin, joka on yhteydessä ATP-herkkään kaliumkanavaan. Kyseessä ei kuitenkaan ole sulfonyyliureoiden tavanomainen sitoutumiskohta.

Vaikutus muualla kuin haimassa

Aine vaikuttaa muualla kuin haimassa esimerkiksi parantamalla perifeeristen kudosten insuliiniherkyyttä ja vähentämällä insuliinin ottoa maksaan.

Glukoosin otto verestä perifeeriseen lihas- ja rasvakudokseen tapahtuu solukalvossa sijaitsevien erityisten kuljettajaproteiinien avulla. Glukoosin kulkeutuminen näihin kudoksiin on tärkein glukoosin käyttönopeutta rajoittava tekijä. Glimepiridi lisää hyvin nopeasti aktiivisten glukoosin kuljettajamolekyylien määrää lihas- ja rasvasolujen solukalvoissa, jolloin glukoosin otto soluun paranee. Glimepiridi lisää glykosyyli-fosfatidyyli-inositolispesifisen fosfolipaasi C:n aktiivisuutta, mikä saattaa olla yhteydessä yksittäisissä rasva- ja lihassoluissa tapahtuvaan indusoituun lipogeneesiin ja glykogeneesiin. Glimepiridi estää maksan glukoosintuotantoa suurentamalla fruktoosi-2,6-bisfosfaatin pitoisuutta solun sisällä, mikä taas estää glukoneogeneesiä.

Yleistä

Terveillä henkilöillä pienin tehokas oraalinen annos on noin 0,6 mg. Glimepiridin vaikutus on suhteessa annokseen ja toistettavissa. Insuliinineritys vähenee myös glimepiridin käytön aikana fysiologisena vasteena akuuttiin ruumiilliseen rasitukseen.

Vaikutuksessa ei ollut merkitseviä eroja, kun glimepiridi annettiin 30 minuuttia tai välittömästi ennen ateriaa. Diabeetikoilla voidaan saavuttaa 24 tuntia kestävä hyvä metabolinen vaikutus yhdellä annoksella vuorokaudessa.

Glimepiridin hydroksimetaboliitti aiheutti pienen, mutta merkitsevän laskun terveiden henkilöiden seerumin glukoosipitoisuuksissa, mutta sen vaikutus on vain vähäinen osa kokonaisvaikutuksesta.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Tandemactin käytöstä tyypin 2 diabeteksen hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Tandemact

Vapaaehtoisilla henkilöillä tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että Tandemact on biologisesti ekvivalentti erillisinä tabletteina annetun pioglitatsoni-glimepiridihdistelmän kanssa.

Tandemactin kummankin vaikuttavan aineen farmakokineettisistä ominaisuuksista kerrotaan alla.

Pioglitatsoni

Imeytyminen

Oraalisesti annettu pioglitatsoni imeytyy nopeasti, ja muuttumattoman pioglitatsonin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan yleensä 2 tunnin kuluttua lääkkeenannosta. Lääkeaineen pitoisuuden plasmassa on todettu suurenevan suhteessa annokseen 2-60 mg annoksilla. Vakaa tila saavutetaan 4-7 hoitopäivän kuluttua. Toistuva annostelu ei johda kanta-aineen eikä metaboliittien kertymiseen elimistöön. Ruoka ei vaikuta imeytymiseen. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on yli 80 %.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus ihmisellä on noin 0,25 L/kg.

Pioglitatsoni ja kaikki aktiiviset metaboliitit sitoutuvat suuressa määrin plasman proteiineihin (> 99 %).

Biotransformaatio

Pioglitatsoni metaboloituu suuressa määrin maksassa alifaattisten metyleeniryhmien hydroksylaation kautta. Tämä tapahtuu pääasiassa CYP2C8-välitteisesti, joskin myös muut isoformit saattavat osallistua vähäisemmässä määrin metaboliaan. Kolme kuudesta tunnetusta metaboliitista on aktiivisia (M-II, M-III ja M-IV). Kun aktiivisuus, pitoisuudet ja sitoutuminen proteiineihin otetaan huomioon, pioglitatsoni ja sen metaboliitti M-III vaikuttavat yhtä paljon valmisteen tehoon. Tällä perusteella M-IV:n vaikutus tehoon on noin kolminkertainen pioglitatsonin vaikutukseen nähden, kun taas M-II:n suhteellinen teho on hyvin vähäinen.

In vitro tutkimukset eivät ole osoittaneet pioglitatsonin estävän minkään sytokromi P450-isoentsyymin toimintaa. Aine ei indusoi CYP1A:n, CYP2C8/9:n eikä CYP3A4:n toimintaa ihmisessä.

Yhteisvaikutustutkimukset ovat osoittaneet, että pioglitatsonilla ei ole merkitsevää vaikutusta digoksiinin, varfariinin, fenprokumonin eikä metformiinin farmakokinetiikkaan tai farmakodynamiikkaan. Ilmoitusten mukaan pioglitatsonin pitoisuus plasmassa suurenee, kun sitä käytetään yhdessä gemfibrosiilin kanssa (CYP2C8:n estäjä), ja pienenee, kun sitä käytetään yhdessä rifampisiinin kanssa (CYP2C8:n induktori) (ks. kohta 4.5).

Eliminaatio

Kun radioaktiivisesti merkittyä pioglitatsonia annettiin oraalisesti ihmiselle, merkkiaine erittyi lähinnä ulosteeseen (55 %) ja vähäisemmässä määrin virtsaan (45 %). Eläimillä vain pieni määrä pioglitatsonia erittyi muuttumattomana virtsaan tai ulosteeseen. Ihmisellä muuttumattoman

pioglitatsonin eliminaation puoliintumisajan keskiarvo plasmassa on 5-6 tuntia ja sen kaikkien aktiivisten metaboliittien eliminaation puoliintumisajan keskiarvo 16-23 tuntia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Kerta-annoksilla tehdyt tutkimukset osoittavat, että farmakokinetiikka on lineaarista terapeuttisilla annoksilla.

Iäkkäät potilaat

Vakaan tilan farmakokinetiikka on samanlainen 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla kuin nuoremmillakin henkilöillä.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Munuaisten vajaatoimintapotilailla pioglitatsonin ja sen metaboliittien pitoisuudet plasmassa ovat pienempiä kuin henkilöillä, joiden munuaistoiminta on normaali, mutta oraalisesti annetun kanta-aineen puhdistuma on samankaltainen. Vapaan (sitoutumattoman) pioglitatsonin pitoisuus ei siis muutu.

Maksan vajaatoimintapotilaat

Pioglitatsonin kokonaispitoisuus plasmassa ei muutu, mutta jakautumistilavuus suurenee. Tästä syystä entsymaattinen puhdistuma pienenee, ja suurempi osuus pioglitatsonista on vapaana.

Glimepiridi

Imeytyminen

Suun kautta annetun glimepiridin biologinen hyötyosuus on 100 %. Ruoka ei vaikuta merkittävästi imeytymiseen, vain imeytymisnopeus hidastuu hieman. Maksimipitoisuudet seerumissa (C_{max}) saavutetaan noin 2,5 tunnin kuluttua oralisesta annosta (keskimäärin 0,3 mikrog/ml, kun potilas saa toistuvia 4 mg annoksia päivittäin).

Jakautuminen

Glimepiridin jakautumistilavuus on hyvin pieni (noin 8,8 l) ja vastaa suurin piirtein albumiinin jakautumistilaa. Glimepiridi sitoutuu suuressa määrin proteiineihin (> 99 %), ja sen puhdistuma on pieni (noin 48 ml/min).

Eläimillä glimepiridi erittyy maitoon. Glimepiridi kulkeutuu istukkaan. Aine läpäisee veri-aivoesteen vain vähäisessä määrin.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Glimepiridin pääasiallinen puoliintumisaika seerumissa, joka on merkityksellinen seerumipitoisuuksien kannalta toistuvia annoksia käytettäessä on keskimäärin noin 5-8 tuntia. Suurilla annoksilla on havaittu hieman pidempiä puoliintumisaikoja.

Kun tutkimushenkilöille annettiin kerta-annos radioaktiivisesti merkittyä glimepiridiä, 58 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan ja 35 % ulosteeseen. Muuttumatonta ainetta ei havaittu virtsassa. Sekä virtsassa että ulosteessa havaittiin kahta metaboliittia (hydroksi- ja karboksijohdokset), jotka muodostuvat todennäköisesti maksametabolian kautta. Tärkein entsyymi on CYP2C9. Glimepiridin oraalisen annon jälkeen näiden metaboliittien terminaaliset puoliintumisajat olivat 3-6 tuntia (hydroksijohdos) ja 5-6 tuntia (karboksijohdos).

Kerta-annosten ja kerran vuorokaudessa otettujen toistuvia annosten farmakokinetiikassa ei havaittu merkitseviä eroja, ja koehenkilöiden välinen vaihtelu oli hyvin vähäistä. Merkittävää kertymistä elimistöön ei havaittu.

Farmakokinetiikka on samanlainen molemmilla sukupuolilla ja sekä nuorilla että iäkkäillä (yli 65-vuotiailla) potilailla. Potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma oli alhainen, oli taipumusta glimepiridipuhdistuman suurentumiseen ja seerumin pitoisuuskeskiarvojen pienenemiseen. Syynä oli

hyvin todennäköisesti vähäisempi sitoutuminen proteiineihin ja siitä johtunut eliminaation nopeutuminen. Metaboliittien munuaispuhdistuma oli heikentynyt. Yleisesti ottaen aineen kertymisriski ei todennäköisesti ole tällaisilla potilailla tavallista suurempi.

Viidellä ei-diabeettisella potilaalla, joille oli tehtysappitiehyytleikkaus, farmakokinetiikka oli samankaltainen kuin terveillä henkilöillä.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Sekä $C_{\max}$ että AUC ovat lineaarisessa suhteessa annokseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tandemactin vaikuttavien aineiden yhdistelmää ei ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa. Seuraavat tiedot perustuvat pioglitatsonilla ja glimepiridillä erikseen tehtyihin tutkimuksiin.

Pioglitatsoni

Toksikologisissa tutkimuksissa, joissa tutkittiin pioglitatsonin toistuvaa annostelua hiirellä, rotalla, koiralla ja apinalla, havaittiin johdonmukaista plasmatilavuuden suurenemista, hemodiluutiota, anemiaa ja korjautuvaa eksentristä sydämen hypertrofiaa. Lisäksi havaittiin rasvakertymien ja infiltraattien lisääntymistä. Näitä löydöksiä havaittiin kaikilla lajeilla, kun aineen pitoisuudet plasmassa olivat enintään 4 kertaa kliinisen altistuksen suuruiset. Sikiön kasvun hidastuminen oli selvää pioglitatsonilla tehdyissä eläintutkimuksissa. Tämän arveltiin johtuvan siitä, että pioglitatsoni vähensi emon hyperinsulinemiaa ja tiineyden aikaista insuliiniresistenssiä, jolloin sikiön kasvuun tarvittavien metabolisten substraattien saatavuus pieneni.

Pioglitatsoni ei ollut genotoksinen laaja-alaisissa *in vitro* ja *in vivo* genotoksisuusarvioinneissa. Kun rottia hoidettiin pioglitatsonilla enintään 2 vuoden ajan, virtsarakkoepiteelin hyperplasian ilmaantuvuus suureni uroksilla ja naarailla. Uroksilla myös virtsarakkoepiteelin kasvainten ilmaantuvuus suureni.

Virtsatiekiviä ja niiden muodostumista sekä niistä johtuvaa ärsytystä ja hyperplasiaa pidettiin urosrotista havaitun tuumorigeenisen vasteen mekanistisena selityksenä. 24 kuukautta kestäneessä mekanistisessa tutkimuksessa urosrotilla todettiin, että pioglitatsoni suurensi virtsarakon hyperplastisten muutosten ilmaantuvuutta. Ruokavalion happamoittaminen vähensi merkittävästi kasvainten ilmaantuvuutta, mutta ei poistanut sitä kokonaan. Mikrokiteiden esiintyminen pahensi hyperplastista vastetta, mutta sen ei katsottu olevan hyperplastisten muutosten pääasiallinen aiheuttaja. Näiden urosrotilla todettujen tuumorigeenisten löydösten merkitystä ihmiselle ei voida sulkea pois.

Tuumorigeenistä vastetta ei todettu uros- eikä naarashiirillä. Virtsarakon hyperplasiaa ei todettu koirilla eikä apinoilla, joita hoidettiin pioglitatsonilla enintään 12 kk ajan.

Familiaalisen adenomatoottisen polypoosin (FAP) eläinmallissa kahdella eri tiatsolidiinidionilla tapahtunut hoito lisäsi paksusuolen kasvainmäärää. Tämän ilmiön merkitystä ei tunneta.

Glimepiridi

Havaitut prekliiniset vaikutukset ilmenivät altistuksilla, jotka olivat niin paljon ihmisellä käytettäviä maksimialtistuksia suurempia, että vaikutuksilla on kliinisessä käytössä todennäköisesti vain vähäinen merkitys, tai johtuivat yhdisteen farmakodynaamisesta vaikutuksesta (hypoglykemia). Tämä löydös perustuu farmakologista turvallisuutta, toistuvien annosten toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten tuloksiin. Lisääntymistoksisuutta (alkiotoksisuutta, teratogeenisuutta ja kehitystoksisuutta) koskeneissa tutkimuksissa havaittujen haittavaikutusten katsottiin johtuvan yhdisteen hypoglykeemisestä vaikutuksesta emoon ja jälkeläisiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Hydroksipropyyliselluloosa
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti
Polysorbaatti 80

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Al/Al-läpipainopakkaukset, pakkauksissa 28 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 08 tammikuuta 2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 09 syyskuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

08/2023

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
County Wicklow
Irlanti

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

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

Lääkevalmisteiden painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritellyt Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tandemact 30 mg/2 mg tabletti

pioglitatsoni/glimepiridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää pioglitatsonihydrokloridia joka vastaa 30 mg pioglitatsonia ja 2 mg glimepiridiä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/366/018 28 tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Tandemact 30 mg/2 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tandemact 30 mg/4 mg tabletti

pioglitatsoni/glimepiridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää pioglitatsonihydrokloridia joka vastaa 30 mg pioglitatsonia ja 4 mg glimepiridiä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/366/006 28 tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Tandemact 30 mg/4 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tandemact 30 mg/2 mg tabletti

pioglitatsoni/glimepiridi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

KALENTERIPAKKAUKSET:

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tandemact 30 mg/4 mg tabletti

pioglitatsoni/glimepiridi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

KALENTERIPAKKAUKSET:

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Tandemact 30 mg/2 mg tabletti

Tandemact 30 mg/4 mg tabletti

pioglitatsoni/glimepiridi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Tandemact on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Tandemact-valmistetta
3. Miten Tandemact-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tandemact-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Tandemact on ja mihin sitä käytetään

Tandemact sisältää pioglitatsonia ja glimepiridia, jotka ovat diabeteksen hoidossa käytettäviä lääkkeitä veren sokeritasapainon säätelyyn.

Sitä käytetään aikuisille tyypin 2 (insuliinista riippumattoman) diabeteksen hoitoon silloin, kun metformiinia ei voida käyttää. Tyypin 2 diabetes kehittyy yleensä aikuisiässä, kun elimistö ei kykene tuottamaan riittävästi insuliinia (veren sokeritasapainoa säätelevä hormoni) tai kun elimistö ei pysty käyttämään tuottamaansa insuliinia.

Tandemact parantaa aikuistyyppin diabeetikkojen veren sokeritasapainoa lisäämällä käytettävissä olevan insuliinin määrää ja parantamalla elimistön kykyä hyödyntää sitä. Lääkäri tarkistaa 3-6 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta, tehoako Tandemact.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Tandemact-valmistetta

Älä käytä Tandemact-valmistetta

- jos olet allerginen pioglitatsonille, glimepiridille, muille sulfonyyliureoille tai sulfonamideille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on sydämen vajaatoiminta tai sinulla on aiemmin ollut sydämen vajaatoimintaa
- jos sinulla on maksasairaus
- jos sinulla on ollut diabeettinen ketoasidoosi (diabeteksen komplikaatio, joka aiheuttaa nopeaa laihtumista, pahoinvointia tai oksentelua)
- jos sinulla on vaikeita munuaisvaivoja
- jos sinulla on tai on ollut virtsarakon syöpä
- jos sinulla esiintyy verivirtsaisuutta, jonka syytä lääkäri ei ole tutkinut
- jos sinulla on insuliinista riippuvainen diabetes (tyypin 1 eli nuoruustyyppin diabetes)
- jos sinulla on diabeettinen kooma
- jos olet raskaana
- jos imetät

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Tandemact-valmistetta (ks. myös kohta 4)

- jos sinulla on sydänongelmia. Muutamille tyyppin 2 diabetesta pitkään sairastaneille potilaille, joilla oli sydänsairaus tai aiempi aivohalvaus, kehittyi sydämen vajaatoiminta, kun heitä hoidettiin insuliinilla ja pioglitatsonilla. Kerro lääkärillesi mahdollisimman pian, jos huomaat sydämen vajaatoiminnan oireita, kuten epätavallista hengenahdistusta, nopeaa painon nousua tai paikallista turvotusta (edeema).
- jos sinulla on nesteen kertymistä elimistöön tai sydämen vajaatoimintaa, etenkin jos olet yli 75-vuotias. Kerro myös lääkärillesi, jos käytät tulehduskipulääkkeitä, jotka voivat myös aiheuttaa nesteen kertymistä elimistöön ja turvotusta.
- jos sinulla on erityinen diabeettinen silmänsairaus nimeltä makulaedeema (turvotus silmän takaosassa), keskustele lääkärin kanssa, mikäli huomaat näössi tapahtuneen muutoksia.
- jos sinulla on maksaongelmia. Sinulta on otettava verikoe ennen Tandemact-hoidon aloittamista maksasi toiminnan tarkistamiseksi. Maksan toiminta tarkistetaan säännöllisin väliajoin. Kerro lääkärillesi mahdollisimman pian, jos sinulle kehitty maksan toimintahäiriöihin viittaavia oireita (kuten selittämätöntä pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua, väsymystä, ruokahaluttomuutta ja/tai tummaa virtsaa) koska maksan toiminta on tällöin tutkittava.
- jos sinulla on munasarjakysta (munasarjojen monirakkulatauti). Raskauden mahdollisuus saattaa olla suurentunut, koska sinulla saattaa esiintyä jälleen ovulaatio Tandemact-hoidon aikana. Jos tämä koskee sinua, käytä asianmukaista ehkäisyä suunnittelemattoman raskauden mahdollisuuden estämiseksi.
- jos käytät jo entuudestaan muita diabeteslääkkeitä.
- jos sinulla on entsyymipoiikkeavuus nimeltä glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos, koska punasolujen määrä voi vähentyä.

Sinulla saattaa esiintyä myös verenkuvaan muutoksia (anemiaa). Lääkäri saattaa ottaa verikokeita tarkkaillakseen veriarvojasi ja maksan toimintaa.

Hypoglykemia

Tandemactin käytön aikana verensokeripitoisuutesi saattaa laskea alle normaalin pitoisuuden (hypoglykemia). Jos sinulla on verensokerin laskun oireita kuten kylmänhikeä, väsymystä, päänsärkyä, sydämen sykkeen nopeutumista, äkillistä näläntunnetta, ärtyneisyyttä, hermostuneisuutta tai pahoinvointia, nauti sokeria, jotta verensokeri nousee. Pyydä lääkäriltäsi tai apteekista lisätietoa, jos et ole varma, miten ne tunnistetaan. On suositeltavaa pitää mukana sokeripaloja, makeisia, keksejä tai sokeria sisältävää hedelmämehua.

Luunmurtumat

Potilailla, erityisesti naisilla, on havaittu enemmän luunmurtumia pioglitatsonihoidon yhteydessä. Lääkäri ottaa tämän huomioon diabeteksesi hoidossa.

Lapset ja nuoret

Käyttöä alle 18-vuotiaiden nuorten ja lasten hoitoon ei suositella.

Muut lääkevalmisteet ja Tandemact

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Jotkin lääkkeet voivat nimittäin voimistaa tai heikentää Tandemactin vaikutusta verensokeriin.

Seuraavat lääkkeet voivat lisätä Tandemactin verensokeria alentavaa vaikutusta. Tämä voi aiheuttaa hypoglykemian (alhaisen verensokeritason) vaaran:

- gemfibrotsiili ja fibraatit (käytetään veren kolesterolipitoisuuden pienentämiseen)
- insuliini, metformiini tai muut diabeteksen hoidossa käytettävät lääkkeet
- fenyylibutatsoni, atsapropratsioni, oksifenbutatsoni, aspiriinin kaltaiset lääkkeet (kivun ja tulehduksen hoidossa käytettävät lääkkeet)
- pitkävaikutteiset sulfonamidit, tetrasykliinit, kloramfenkoli, flukonatsoli, mikonatsoli, kinolonit, klaritromysiini (bakteeri- ja sienitulehdusten hoidossa käytettävät lääkkeet)

- anaboliset steroidit (lihasten kasvattamisessa käytettävät lääkkeet) tai miessukupuoli-hormonin korvaushoidossa käytettävät lääkkeet
- fluoksetiini, MAO:n estäjät (masennuksen hoitoon)
- angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjät, sympatolyytit, disopyramidi, pentoksifylliini, kumariinijohdokset, kuten varfariini (sydän- tai verisairauksien hoitoon)
- allopurinoli, probenesidi, sulfiinipyratsoni (kivien hoitoon)
- syklofosfamidi, ifosfamidi, trofosfamidi (syöpälääkkeitä)
- fenfluramiini (painon alentamiseen)
- tritogualiini (allergialääke)

Seuraavat lääkkeet voivat heikentää Tandemact-valmisteen verensokeria alentavaa vaikutusta. Tämä voi aiheuttaa hyperglykemian (korkean verensokeritason) vaaran:

- estrogeenit, progestogeenit (naissukupuoli-hormoneja sisältävät lääkkeet)
- tiatsidiureetit ja salureetit, jotka ovat neste-poistolääkkeitä (käytetään verenpaineen alentamiseen)
- levotyroksiini (kilpirauhasen toimintaa lisäävät lääkkeet)
- glukokortikoidit (allergioiden ja tulehdusten hoidossa käytettävät lääkkeet)
- klooripromatsiini ja muut fentiatsiinijohdokset (vaikeiden mielenterveyshäiriöiden hoidossa käytettävät lääkkeet)
- adrenaliini ja sympatomimeetit (sydämen sykettä lisäävät lääkkeet, astman, nenän tukkoisuuden, yskän ja flunssan hoidossa käytettävät lääkkeet tai henkeä uhkaavissa hätätapauksissa käytettävät lääkkeet)
- nikotiinihappo (korkeaa veren kolesterolitasoa alentavat lääkkeet)
- pitkäaikainen laksatiivien käyttö (ummetuksen hoidossa)
- fenytoiini (kouristusk kohtausten hoidossa käytettävät lääkkeet)
- barbituraatit (hermostuneisuuden ja unihäiriöiden hoidossa käytettävät lääkkeet)
- asetatsoliamidi (kohonneen silmänpaineen eli glaukooman hoidossa käytettävät lääkkeet)
- diatsoksidi (korkean verenpaineen hoitoon tai verensokerin alentamiseen käytettävä lääke)
- rifampisiini (infektioiden, tuberkuloosin hoidossa käytettävät lääkkeet)
- glukagoni (vaikeasti alentuneen verensokeritason hoidossa käytettävät lääkkeet).

Seuraavat lääkkeet voivat lisätä tai heikentää Tandemact-valmisteen verensokeria alentavaa vaikutusta:

- H₂-antagonistit (mahahaavan hoidossa käytettävät lääkkeet)
- beetasalpaajat, klonidiini, guanetidiini ja reserpiini (korkean verenpaineen tai sydämen vajaatoiminnan hoidossa). Nämä voivat myös peittää hypoglykemian oireita, joten näiden lääkkeiden käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Tandemact voi joko voimistaa tai heikentää seuraavien lääkkeiden vaikutusta:

- kumariinijohdokset, kuten varfariini (veren hyytymisen hidastamiseen tai verihyytymien estoon käytettävät lääkkeet).

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotakin näistä. Verensokeripitoisuutesi on tarkistettava ja Tandemact-annostasi saattaa olla tarpeen muuttaa.

Tandemact alkoholin kanssa

Vältä alkoholin käyttöä Tandemact-hoidon aikana, sillä alkoholi saattaa voimistaa tai heikentää Tandemact-valmisteen verensokeria alentavaa vaikutusta ennalta arvaamattomalla tavalla.

Raskaus ja imetys

Älä käytä Tandemactia, jos olet raskaana. Kerro lääkärillesi, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista. Lääkäri kehottaa sinua lopettamaan tämän lääkkeen käytön.

Älä käytä Tandemactia, jos imetät tai suunnittelet lapsesi imettämistä (ks. kohta ”Älä käytä Tandemact-valmistetta”).

Ajaminen ja koneiden käyttö

Glimepiridin käyttö voi aiheuttaa verensokeriarvojen alenemista tai kohoamista, mikä saattaa heikentää tarkkaavuutta ja reaktiokykyä (etenkin hoidon alussa, hoidon muututtua tai Tandemactin epäsäännöllisen käytön yhteydessä). Tämä voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Ole varovainen, jos sinulla on näköhäiriöitä.

Tandemact sisältää laktoosimonohydraattia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen Tandemactia ottamista.

Tandemact sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Tandemact-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on yksi tabletti kerran vuorokaudessa juuri ennen ensimmäistä pääateriaa tai sen yhteydessä. Lääkärisi kertoo sinulle, millainen annos sinun pitää ottaa tai jos sinun pitää muuttaa annosta. Tabletit niellään vesilasillisen kanssa.

Jos sinusta tuntuu, että Tandemactin vaikutus on liian heikko, kerro asiasta lääkärillesi.

Jos noudatat erityisruokavaliota diabeteksen takia, jatka sitä Tandemact-hoidon aikana.

Tarkista painosi säännöllisin väliajoin. Jos painosi nousee, kerro asiasta lääkärillesi.

Lääkärisi tekee sinulle säännöllisiä verikokeita Tandemact-hoidon aikana.

Jos otat enemmän Tandemact-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa liikaa tabletteja tai jos joku muu tai lapsi ottaa lääkettäsi, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai apteekkiin. Verensokeripitoisuutesi saattaa pienentyä alle normaalipitoisuuden. Alhaisen verensokerin oireita voivat olla kylmänhiki, väsymys, päänsärky, nopea sydämensyke, äkillinen näläntunne, ärtyneisyys, hermostuneisuus, pahoinvointi, kooma tai kouristukset. Verensokeripitoisuutta voidaan suurentaa nauttimalla sokeria. Sinun on suositeltavaa pitää mukanasasi sokeripaloja, makeisia, keksejä tai sokeripitoista mehua.

Jos unohdat ottaa Tandemact-valmistetta

Ota Tandemact päivittäin lääkärin määräyksen mukaisesti. Jos kuitenkin unohdat annoksen, jätä kyseinen annos ottamatta ja ota seuraava annos tavanomaiseen tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat Tandemact-valmisteen oton

Tandemact-valmistetta on otettava joka päivä, jotta ne vaikuttavat asianmukaisella tavalla. Jos lopetat Tandemact-valmisteen ottamisen, verensokeripitoisuus saattaa suurentua. Keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen käytön lopettamista.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Potilailla on esiintynyt erityisesti seuraavia vakavia hättävääikutuksia:

Virtsarakon syöpää on havaittu melko harvinaisesti (voi esiintyä korkeintaan 1 käyttäjällä 100:sta) potilailla, jotka käyttävät Tandemact-valmistetta. Sen oireita ja merkkejä ovat verivirtsaisuus, kipu virtsatessa tai äkillinen virtsaamistarve. Jos sinulla esiintyy jotakin näistä oireista, ota yhteys lääkäriin mahdollisimman pian.

Hypoglykemiaa (alhaista verensokeria) on raportoitu melko harvinaisesti (voi esiintyä korkeintaan 1 käyttäjällä 100:sta) Tandemactia käyttävillä potilailla. Alhaisen verensokerin oireita voivat olla kylmänhiki, väsymys, päänsärky, nopea sydämensyke, äkillinen näläntunne, ärtyneisyys, hermostuneisuus tai pahoinvointi. On tärkeää tietää, millaisia oireita alhaiseen verensokeriin eli hypoglykemiaan liittyy. Pyydä lääkäritäsi tai apteekista lisätietoa, jos et ole varma, miten ne tunnistetaan ja mitä tehdä, jos oireita ilmaantuu.

Verihiutaleiden määrän laskua (mikä voi lisätä verenvuotojen ja mustelmien ilmaantumista), punasolujen määrän laskua (mikä aiheuttaa kalpeutta, voimattomuutta tai hengenahdistusta) ja valkosolujen määrän laskua (mikä lisää infektiöherkkyttä) on raportoitu Tandemactia käyttävillä potilailla harvoin (voi esiintyä korkeintaan 1 käyttäjällä 1000:sta). Jos sinulla ilmenee tämä hättävääikutus, ota yhteys lääkäriin mahdollisimman pian. Nämä ongelmat korjaantuvat yleensä, kun Tandemactin käyttö lopetetaan.

Paikallista turvotusta (edeemaa) on myös esiintynyt yleisesti (voi esiintyä korkeintaan 1 käyttäjällä 10:stä) Tandemactia yhdessä insuliinin kanssa käyttävillä potilailla. Jos sinulla ilmenee tämä hättävääikutus, ota yhteys lääkäriin mahdollisimman pian.

Luunmurtumia on havaittu yleisesti (voi esiintyä korkeintaan 1 käyttäjällä 10:stä) naispotilailla, jotka käyttävät Tandemactia-tabletteja, ja niitä on ilmoitettu myös Tandemactia-tabletteja käyttävillä miespotilailla (yleisyys tuntematon, koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Jos huomaat tällaisen hättävääikutuksen, kerro siitä lääkärillesi mahdollisimman pian.

Myös silmänpohjan turvotuksesta (tai sinne kertyvästä nesteestä) johtuvaa näön hämärtymistä (makulaturvotusta) on ilmoitettu Tandemactia käyttävillä potilailla (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Ota yhteys lääkäriisi mahdollisimman pian, jos sinulle kehittyy ensimmäistä kertaa tällaisia oireita. Jos sinulla esiintyy ennestään näön hämärtymistä ja oireet pahenevat, ota myös silloin yhteys lääkäriin mahdollisimman pian.

Tandemact-valmistetta käyttävillä potilailla on havaittu allergisia reaktioita, joiden esiintymistiheys on tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Jos sinulla on vakava allerginen reaktio, johon liittyy nokkosihottumaa ja mahdollisesti hengitys- tai nielemisvaikeuksia aiheuttavaa kasvojen, huulten, kielen tai nielun turvotusta, lopeta lääkkeen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin.

Joillakin potilailla on esiintynyt seuraavia hättävääikutuksia pioglitatsonin ja sulfonyyliureoiden (myös glimepiridin) käytön aikana:

Yleiset (voi esiintyä korkeintaan 1 käyttäjällä 10:stä)

- painonnousu
- heitehuimaus
- ilmavaivat
- hengitystieinfektio
- tunnottomuus

Melko harvinaiset (voi esiintyä korkeintaan 1 käyttäjällä 100:stä)

- päänsärky
- nenän sivuontelotulehdus (sinuiitti)

- kiertohuimaus
- näköhäiriöt
- hikoilu
- väsymys
- unettomuus (insomnia)
- alhainen verensokeri
- sokeria virtsassa
- valkuaisaineita virtsassa
- ruokahalun voimistuminen
- kohonnut LDH-arvo (laktaattidehydrogenaasi)

Harvinaiset: (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1000:sta)

- verenkuvan muutokset

Hyvin harvinaiset: (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta)

- maksasairaus
- allergiset reaktiot, myös allerginen sokki
- pahoinvointi (nausea), oksentelu ja ripuli
- vatsakipu
- vatsaontelon paine
- täyden olon tunne vatsassa
- valoherkkyys
- veren suola- (eli natrium)pitoisuuden lasku

Tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- kohonnut maksaentsyymipitoisuus
- ihon kutina
- koholla oleva kutiseva ihottuma (nokkosihottuma)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Tandemact-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tandemact sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat pioglitatsoni ja glimepiridi.
Yhdessä Tandemact 30 mg/2 mg-tabletissa on 30 mg pioglitatsonia (hydrokloridina) ja 2 mg glimepiridiä.

Yhdessä Tandemact 30 mg/4 mg-tabletissa on 30 mg pioglitatsonia (hydrokloridina) ja 4 mg glimepiridiä.

- Muut aineet ovat, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, hydroksipropyyliselluloosa, laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2 Tandemact sisältää laktoosimonohydraattia), magnesiumstearaatti ja polysorbaatti 80.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

- Tandemact 30 mg/2 mg-tabletit ovat valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kupera tabletti, jossa on toisella puolella merkintä '4833 G' ja toisella puolella merkintä '30/2'.
- Tandemact 30 mg/4 mg-tabletit ovat valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kupera tabletti, jossa on toisella puolella merkintä '4833 G' ja toisella puolella merkintä '30/4'.

Tabletit toimitetaan alumiini/alumiini-läpipainopakkauksissa, joissa on 28 tablettia.

Myyntiluvan haltija

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Saksa

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi 08/2023.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.