

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tandemact 30 mg/2 mg, comprimés

Tandemact 30 mg/4 mg, comprimés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### Tandemact 30 mg/2 mg, comprimés

Chaque comprimé contient 30 mg de pioglitazone (sous forme de chlorhydrate) et 2 mg de glimépiride.

### *Excipient à effet notoire*

Chaque comprimé contient environ 125 mg de lactose monohydrate (voir rubrique 4.4).

### Tandemact 30 mg/4 mg, comprimés

Chaque comprimé contient 30 mg de pioglitazone (sous forme de chlorhydrate) et 4 mg de glimépiride.

### *Excipient à effet notoire*

Chaque comprimé contient environ 177 mg de lactose monohydrate (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

### Tandemact 30 mg/2 mg, comprimés

Les comprimés sont « blancs » à « blanc cassé », ronds, convexes, marqués '4833 G' sur une face et '30/2' sur l'autre.

### Tandemact 30 mg/4 mg, comprimés

Les comprimés sont « blancs » à « blanc cassé », ronds, convexes, marqués '4833 G' sur une face et '30/4' sur l'autre.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Tandemact est indiqué en seconde intention dans le traitement du diabète de type 2 chez les patients adultes déjà traités par l'association pioglitazone et glimépiride et pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou mal tolérée.

Les patients doivent être réexaminés 3 à 6 mois après l'initiation du traitement avec la pioglitazone, afin d'évaluer l'adéquation de la réponse au traitement (réduction de l'HbA<sub>1c</sub>). Pour les patients qui ne montrent pas une réponse adéquate, le traitement avec la pioglitazone doit être arrêté. Au vu des risques potentiels d'un traitement prolongé, les prescripteurs doivent confirmer lors des visites de routine ultérieures que le bénéfice de la pioglitazone est maintenu (voir rubrique 4.4).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

La dose recommandée de Tandemact est de 1 comprimé une fois par jour.

En cas de survenue d'hypoglycémie, la posologie de Tandemact doit être diminuée ou un traitement en association libre doit être envisagé.

Si les patients étaient préalablement traités par pioglitazone et un sulfamide hypoglycémiant autre que le glimépiride, ils devront être stabilisés avec de la pioglitazone et du glimépiride concomitants avant le passage à un traitement par Tandemact.

#### Populations particulières

##### *Patient âgé*

Les médecins doivent débiter le traitement avec la plus petite dose disponible et augmenter la dose progressivement, en particulier quand la pioglitazone est utilisée en association avec l'insuline (voir section 4.4 Rétention hydrique et insuffisance cardiaque).

##### *Insuffisance rénale*

Tandemact ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min, voir rubrique 4.3).

##### *Insuffisance hépatique*

Tandemact ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3 et 4.4).

##### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Tandemact chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Les comprimés sont à prendre immédiatement avant ou pendant le premier repas principal de la journée. Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau.

### **4.3 Contre-indications**

Tandemact est contre-indiqué chez les patients présentant :

- une hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à d'autres sulfamides hypoglycémiants
- une insuffisance cardiaque ou des antécédents d'insuffisance cardiaque (classe I à IV de la NYHA)
- un cancer de la vessie ou des antécédents de cancer de la vessie
- une hématurie macroscopique non explorée
- une insuffisance hépatique
- un diabète sucré de type 1
- un coma diabétique
- une acidocétose diabétique
- une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min)
- un cas de grossesse
- un cas d'allaitement (voir rubrique 4.6)

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Il n'existe pas d'expérience clinique de l'administration de Tandemact ou de l'administration concomitante de glimépiride et de pioglitazone avec d'autres antidiabétiques oraux.

#### Hypoglycémie

En cas de repas pris à intervalles irréguliers, en particulier en cas de saut d'un repas, le traitement par Tandemact peut entraîner une hypoglycémie en raison de la présence du sulfamide hypoglycémiant. Les symptômes disparaissent en général après absorption immédiate d'hydrates de carbone (sucre). Les édulcorants artificiels n'ont aucun effet.

L'expérience avec les autres sulfonylurées montre que malgré des mesures initialement efficaces une hypoglycémie peut récidiver.

Un traitement médical immédiat, voire une hospitalisation, peuvent être nécessaires en cas d'hypoglycémie sévère ou prolongée, même si elle est temporairement contrôlée par une absorption de sucre.

Des contrôles réguliers de la glycémie sont nécessaires avec traitement par Tandemact.

### Rétention hydrique et insuffisance cardiaque

La pioglitazone peut provoquer une rétention hydrique susceptible d'aggraver ou d'accélérer l'évolution vers une insuffisance cardiaque. Chez les patients présentant au moins un facteur de risque de développer une insuffisance cardiaque, (par ex. antécédent d'infarctus du myocarde, maladie coronaire symptomatique ou chez les sujets âgés) les médecins doivent initier la pioglitazone à la plus faible dose disponible et l'augmenter graduellement. Il conviendra de rechercher les signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, de prise de poids ou d'œdème; en particulier chez les patients ayant une réserve cardiaque réduite. Des cas d'insuffisance cardiaque ont été observés, après commercialisation, lorsque l'insuline était associée à la pioglitazone, ou chez des patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque. L'insuline et la pioglitazone étant toutes deux associées à une rétention hydrique, leur administration concomitante peut augmenter le risque d'œdème. Des cas d'œdème périphérique et d'insuffisance cardiaque ont également été observés, après commercialisation, chez des patients utilisant de façon concomitante la pioglitazone et des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris les inhibiteurs COX-2 sélectifs. Tandemact doit être arrêté en cas de dégradation de l'état cardiaque.

Une étude de morbi-mortalité cardiovasculaire avec la pioglitazone a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 de moins de 75 ans, avec une atteinte macrovasculaire majeure préexistante. La pioglitazone ou un placebo ont été ajoutés aux traitements antidiabétiques et cardiovasculaires préexistants, pour une durée allant jusqu'à 3,5 ans. Cette étude a montré une augmentation des cas d'insuffisance cardiaque rapportés, cependant sans augmentation de la mortalité.

### Sujet âgé

L'association avec l'insuline doit être considérée avec prudence chez les sujets âgés en raison du risque accru d'insuffisance cardiaque sévère.

Au vu des risques liés à l'âge (en particulier cancer de la vessie, fractures et insuffisance cardiaque), le rapport bénéfice/risque doit être considéré avec attention à la fois avant et pendant le traitement chez les sujets âgés.

### Cancer de la vessie

Dans une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés, des cas de cancer de la vessie ont été rapportés plus fréquemment avec la pioglitazone (19 cas pour 12 506 patients, 0,15 %) que dans les groupes témoins (7 cas pour 10 212 patients, 0,07 %) Risque Relatif (RR) = 2,64 (IC 95 %, 1.11-6.31, p = 0,029). Après exclusion des patients chez lesquels l'exposition au médicament étudié a été inférieure à un an lors du diagnostic de cancer de la vessie, il y a eu 7 cas (0,06 %) pour le groupe pioglitazone et 2 cas (0,02 %) pour le groupe témoin. Les études épidémiologiques ont également suggéré un risque légèrement accru de cancer de la vessie chez les patients diabétiques traités par la pioglitazone, même si les études n'ont pas toutes identifié une augmentation statistiquement significative du risque.

Les facteurs de risque de cancer de la vessie doivent être évalués avant d'initier le traitement avec la pioglitazone (ces risques comprennent l'âge, les antécédents de tabagisme, l'exposition à certains agents professionnels ou de chimiothérapie, par exemple cyclophosphamide ou une radiothérapie antérieure dans la région pelvienne). Toute hématurie macroscopique doit être explorée avant de débiter le traitement avec la pioglitazone.

Les patients doivent être avisés de consulter rapidement leur médecin si une hématurie macroscopique ou d'autres symptômes tels que la dysurie ou une miction impérieuse surviennent pendant le traitement.

### Surveillance de la fonction hépatique

De rares cas d'élévations des enzymes hépatiques et de dysfonctionnement hépato-cellulaire ont été rapportés après commercialisation de la pioglitazone et du glimépiride (voir rubrique 4.8). Bien que l'issue ait été fatale dans de très rares cas, la relation de causalité n'a pas été établie.

Une surveillance périodique des enzymes hépatiques est donc recommandée. Chez tous les patients, un dosage des enzymes hépatiques devra être effectué avant l'instauration du traitement par Tandemact. Un traitement par Tandemact ne doit pas être instauré chez les patients ayant des enzymes hépatiques élevées (ALAT > 2,5 fois la limite supérieure de la normale) ou présentant tout autre signe évocateur d'une pathologie hépatique.

Après l'instauration du traitement par Tandemact, un contrôle périodique des enzymes hépatiques est recommandé sur la base de l'examen clinique. Si le taux d'ALAT est augmenté sous traitement (plus de 3 fois la limite supérieure de la normale), un nouveau contrôle devra être réalisé le plus tôt possible. Si le taux d'ALAT reste à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale, le traitement doit être arrêté. Lorsqu'un patient présente des symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique (nausées d'origine inexplicée, vomissements, douleurs abdominales, fatigue, anorexie et/ou urines foncées), un contrôle des enzymes hépatiques devra être effectué. Dans l'attente des résultats, la décision de maintenir le patient sous Tandemact devra reposer sur l'examen clinique. En cas d'ictère, le traitement doit être arrêté.

### Prise de poids

Les essais cliniques conduits avec la pioglitazone et un sulfamide hypoglycémiant, en monothérapie ou en association, ont mis en évidence une prise de poids dose-dépendante.

Cette prise de poids serait liée à l'accumulation de graisses associée dans certains cas à une rétention hydrique. Dans certains cas, l'augmentation de poids peut être un symptôme d'insuffisance cardiaque. De ce fait, le poids doit être surveillé attentivement. Le traitement du diabète reposant également sur le régime alimentaire, les patients devront suivre attentivement leur prescription diététique.

### Hématologie

De rares modifications hématologiques ont été observées lors d'un traitement par glimépiride (voir rubrique 4.8). Le traitement par Tandemact nécessite donc un contrôle hématologique régulier (en particulier des leucocytes et des plaquettes).

Une diminution de 4,0 % du taux d'hémoglobine moyen et de 4,1 % de l'hématocrite a été observée sous traitement par pioglitazone. Elle peut être expliquée par une hémodilution. Des modifications similaires ont également été observées avec la metformine (diminution de l'hémoglobine 3-4 % et de l'hématocrite 3,6-4,1 %) et dans une moindre mesure avec les sulfamides hypoglycémiantes et l'insuline (diminution de l'hémoglobine 1-2 % et de l'hématocrite 1-3,2 %) dans des essais cliniques randomisées *versus* pioglitazone.

Le traitement des patients atteints d'un déficit en G6PD par des sulfamides hypoglycémiantes peut provoquer une anémie hémolytique. Comme le glimépiride appartient à cette classe chimique des sulfamides hypoglycémiantes, il doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant un déficit en

G6PD et le recours à un traitement alternatif excluant les sulfamides hypoglycémisants doit être envisagé.

### Troubles oculaires

Des cas de survenue ou d'aggravation d'œdèmes maculaires avec diminution de l'acuité visuelle ont été observés après la commercialisation des thiazolidinediones, y compris la pioglitazone. Certains de ces patients présentaient également des œdèmes périphériques concomitants. Une relation directe entre la pioglitazone et les œdèmes maculaires n'a pas été clairement établie. Les prescripteurs doivent être cependant avertis de la possible survenue d'œdèmes maculaires chez les patients présentant des troubles de l'acuité visuelle ; dans ce cas, une consultation ophtalmologique doit être envisagée.

### Syndrome des ovaires polykystiques

Du fait de l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, une reprise de l'ovulation peut survenir chez les patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques. Il existe alors un risque de grossesse. Les patientes doivent être informées de ce risque de grossesse et en cas de désir ou de survenue d'une grossesse, le traitement devra être interrompu (voir rubrique 4.6).

### Autres

Une augmentation de l'incidence des fractures osseuses chez les femmes, a été observée lors d'une analyse des notifications d'effets indésirables issues des essais cliniques randomisés, contrôlés, en double aveugle (voir rubrique 4.8).

L'incidence des fractures calculée pour 100 patient-années a été de 1,9 fractures chez les femmes traitées par la pioglitazone et de 1,1 fractures chez les femmes traitées par un comparateur. Dans cette analyse, la différence de risque de fracture pour les femmes sous pioglitazone est donc de 0,8 fracture pour 100 patient-années d'utilisation.

Certaines études épidémiologiques ont suggéré une augmentation du risque de fracture similaire chez les hommes et les femmes.

Le risque de fracture doit être pris en considération lors de la prise en charge au long cours des patients traités par la pioglitazone (voir rubrique 4.8).

La pioglitazone doit être utilisée avec prudence en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs (ex. gemfibrozil) ou d'inducteurs (ex. rifampicine) du cytochrome P450 2C8. Un contrôle glycémique strict devra être effectué. Une modification de la dose de pioglitazone (en respectant la posologie recommandée) ou une modification du traitement antidiabétique devront être envisagées (voir rubrique 4.5).

Tandemact contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Tandemact ; cependant aucune interaction inattendue n'a été observée avec les deux principes actifs chez les patients traités pendant les essais cliniques. Les informations décrites ci-après concernent les interactions connues avec chacune des substances actives (pioglitazone et glimépiride).

## Pioglitazone

Au cours de l'administration concomitante de pioglitazone et de gemfibrozil (inhibiteur du cytochrome P450 2C8), une augmentation d'un facteur 3 de l'aire sous courbe (ASC) de la pioglitazone a été observée. Une diminution de la dose de pioglitazone pourra s'avérer nécessaire en cas d'administration concomitante de gemfibrozil. Un contrôle strict de la glycémie devra être envisagé (voir rubrique 4.4). À l'inverse, au cours de l'administration concomitante de pioglitazone et de rifampicine (inducteur du cytochrome P450 2C8), une diminution de 54 % de l'ASC de la pioglitazone a été observée. Une augmentation de la dose de pioglitazone pourra s'avérer nécessaire en cas d'administration concomitante de rifampicine. Un contrôle strict de la glycémie devra également être envisagé (voir rubrique 4.4).

Des études d'interaction ont montré que la pioglitazone ne modifie pas les propriétés pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de la digoxine, de la warfarine, de la phenprocoumone et de la metformine. L'administration concomitante de pioglitazone et de sulfamide hypoglycémiant ne modifie pas la cinétique du sulfamide. Aucune induction des principales isoenzymes du cytochrome P450 : 1A, 2C8/9 et 3A4 n'est suggérée par les études réalisées chez l'homme. Aucune inhibition d'un sous-type du cytochrome P450 n'a été observée dans des études *in vitro*. De ce fait, des interactions avec des substances métabolisées par ces enzymes (contraceptifs oraux, ciclosporine, inhibiteurs calciques et inhibiteurs de la HMG CoA-réductase) ne sont pas attendues.

## Glimépiride

En cas d'association du glimépiride avec certains autres médicaments, une augmentation ou une diminution non voulue de l'effet hypoglycémiant du glimépiride peuvent survenir. De ce fait, tout autre médicament associé à Tandemact ne devra se faire qu'avec l'accord du médecin ou uniquement dans le cadre d'une prescription médicale.

Sur la base de l'expérience acquise avec le glimépiride et les autres sulfamides hypoglycémiant, les interactions suivantes doivent être soulignées.

La potentialisation de l'effet hypoglycémiant et donc dans certains cas des hypoglycémies peut survenir en cas de prise de l'un des principes actifs suivants, par exemple:

phénylbutazone, azapropazone et oxyphenbutazone  
insuline et antidiabétiques oraux  
metformine  
salicylates et acide para-amino-salicylique  
hormones stéroïdes anaboliques et hormone sexuelle masculine  
chloramphénicol  
clarithromycine  
anticoagulants à base de coumarine  
disopyramide  
fenfluramine  
fibrates  
inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)  
fluoxétine  
allopurinol  
sympatholytiques  
cyclo-, tro- et isophosphamides  
sulphinpyrazone  
certains sulphonamides à action longue  
tétracyclines  
inhibiteurs de la MAO  
antibiotiques à base de quinolone  
probenécide  
miconazole

pentoxyfylline (par voie parentérale à forte dose)  
tritoqualine  
fluconazole

Une diminution de l'effet hypoglycémiant et donc une élévation de la glycémie peuvent survenir en cas de prise de l'un des principes actifs suivants, par exemple:

œstrogènes et progestérone,  
diurétiques de l'anse, diurétiques thiazidiques,  
agents stimulant la thyroïde, glucocorticoïdes,  
dérivés de la phénothiazine, chlorpromazine,  
adrénaline et sympathicomimétiques,  
acide nicotinique (à fortes doses) et dérivés de l'acide nicotinique,  
laxatifs (utilisation à long terme),  
phénytoïne, diazoxide,  
glucagon, barbituriques et rifampicine,  
acétazolamide.

Les antagonistes H<sub>2</sub>, les bêtabloquants, la clonidine et la réserpine peuvent entraîner une potentialisation ou une diminution de l'effet hypoglycémiant.

Les symptômes de contre-régulation adrénergique accompagnant l'hypoglycémie peuvent être diminués voire absents en cas de traitement par certains principes actifs sympatholytiques tels que les bêtabloquants, la clonidine, la guanéthidine et la réserpine.

La prise d'alcool peut potentialiser ou diminuer l'effet hypoglycémiant du glimépiride de manière imprévisible.

Le glimépiride peut soit potentialiser soit diminuer les effets des dérivés de la coumarine.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Femmes en âge de procréer / Contraception chez l'homme et la femme

Tandemact n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Si une patiente souhaite avoir un enfant, le traitement doit être arrêté.

##### Grossesse

###### *Risques liés à la pioglitazone*

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de pioglitazone chez la femme enceinte. Les études avec la pioglitazone effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'homme n'est pas connu.

###### *Risques liés au glimépiride*

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de glimépiride chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction qui était essentiellement liée à l'action pharmacologique (hypoglycémie) du glimépiride.

Tandemact est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). En cas de survenue de grossesse, le traitement par Tandemact doit être arrêté.

##### Allaitement

Les dérivés des sulphonylurées tels que le glimépiride passent dans le lait maternel. Chez l'animal (rate), la pioglitazone a été détectée dans le lait.



Tandemact est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

## Fertilité

Aucun effet sur l'accouplement, la fécondation et l'indice de fertilité n'a été observé dans les études de fertilité chez l'animal.

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Tandemact a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les capacités de concentration et les réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie due au traitement de glimépiride ou en cas d'hyperglycémie, entre autres en cas de troubles visuels. Dans des situations où ces facultés sont de première importance (par exemple, la conduite automobile ou l'utilisation de machines), cela peut représenter un risque pour les patients.

Les patients doivent être informés des précautions à prendre avant de conduire afin d'éviter toute hypoglycémie. Cela est important chez les patients qui ne savent pas ou peu identifier les symptômes précurseurs d'hypoglycémie, ou qui ont des épisodes fréquents d'hypoglycémie. Dans ces circonstances, il n'est pas recommandé de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

La prudence est recommandée lors de la conduite et de l'utilisation de machines, chez les patients qui ont des troubles de la vision.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Des essais cliniques ont été menés avec une association libre de pioglitazone et de glimépiride (voir rubrique 5.1). Des réactions d'hypoglycémie apparaissent le plus souvent immédiatement en raison de la composante sulfonyleurée de Tandemact. Les symptômes peuvent toujours être rapidement contrôlés par une prise de carbohydrates (sucre). C'est un effet grave qui survient peu fréquemment ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) (voir rubrique 4.4). Des cas modérés à sévères de thrombocytopénie, leucopénie, érythrocytopénie, granulocytopénie, agranulocytose, anémie hémolytique et pancytopenie peuvent survenir rarement ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) (voir rubrique 4.4). D'autres réactions comme une fracture, une prise de poids et un œdème peuvent survenir fréquemment ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) (voir rubrique 4.4).

#### Liste des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans le cadre d'études en double aveugle et durant la commercialisation sont listés ci-dessous selon la classification MedDRA, par classe de systèmes d'organes et par fréquence en valeur absolue. Les fréquences sont définies par : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés selon un ordre décroissant de fréquence puis de gravité.

Effets indésirables	Fréquence des effets indésirables		
	Pioglitazone	Glimépiride	Tandemact
<b>Infections et infestations</b>			
infection de l'appareil respiratoire haut	fréquent		fréquent
sinusite	peu fréquent		peu fréquent
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)</b>			

Effets indésirables	Fréquence des effets indésirables		
	Pioglitazone	Glimépiride	Tandemact
cancer de la vessie	peu fréquent		peu fréquent
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>			
modifications hématologiques <sup>1</sup>		rare	rare
<b>Affections du système immunitaire</b>			
choc allergique <sup>2</sup>		très rare	très rare
vascularite allergique <sup>2</sup>		très rare	très rare
hypersensibilité et réactions allergiques <sup>3</sup>	fréquence indéterminée		fréquence indéterminée
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>			
hypoglycémie			peu fréquent
augmentation de l'appétit			peu fréquent
<b>Affections du système nerveux</b>			
étourdissements			fréquent
hypoesthésie	fréquent		fréquent
maux de tête			peu fréquent
insomnie	peu fréquent		peu fréquent
<b>Affections oculaires</b>			
troubles de la vision <sup>4</sup>	fréquent		peu fréquent
œdème maculaire	fréquence indéterminée		fréquence indéterminée
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>			
vertiges			peu fréquent
<b>Affections gastro-intestinales<sup>5</sup></b>			
flatulence			fréquent
vomissement		très rare	très rare
diarrhée		très rare	très rare
nausée		très rare	très rare
douleur abdominale		très rare	très rare
pression abdominale		très rare	très rare
sensation de plénitude stomacale		très rare	très rare
<b>Affections hépatobiliaires<sup>6</sup></b>			
hépatite		très rare	très rare
altération de la fonction hépatique (avec cholestase et ictère)		très rare	très rare
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>			
sudation			peu fréquent

Effets indésirables	Fréquence des effets indésirables		
	Pioglitazone	Glimépiride	Tandemact
hypersensibilité à la lumière		très rare	très rare
urticaire <sup>2</sup>		fréquence indéterminée	fréquence indéterminée
démangeaisons <sup>2</sup>		fréquence indéterminée	fréquence indéterminée
éruption cutanée <sup>2</sup>		fréquence indéterminée	fréquence indéterminée
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>			
fracture <sup>7</sup>	fréquent		fréquent
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>			
glycosurie			peu fréquent
protéinurie			peu fréquent
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>			
œdème <sup>8</sup>			fréquent
fatigue			peu fréquent
<b>Investigations</b>			
prise de poids <sup>9</sup>	fréquent	fréquent	fréquent
augmentation de la déshydrogénase lactique			peu fréquent
diminution des concentrations sériques en sodium		très rare	très rare
augmentation de l'alanine aminotransferase <sup>10</sup>	fréquence indéterminée		fréquence indéterminée

#### Description de certains effets indésirables

<sup>1</sup>Des cas modérés à sévères de thrombocytopénie, leucopénie, érythrocytopenie, granulocytopenie, agranulocytose, anémie hémolytique et pancytopenie peuvent survenir. Ceux-ci sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement.

<sup>2</sup>Dans de très rares cas, des réactions d'hypersensibilités légères pouvant évoluer vers des réactions graves avec dyspnée, chute de la pression artérielle et quelquefois choc ont été observées. Des réactions d'hypersensibilité cutanée telles démangeaisons, éruption cutanée et urticaire peuvent survenir. Une réaction allergique croisée avec les sulfamides hypoglycémiant, les sulphonamides ou leurs substances apparentées est possible.

<sup>3</sup>Depuis la commercialisation, des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients traités avec la pioglitazone. Ces réactions incluent des cas d'anaphylaxie, d'œdème de Quincke et d'urticaire.

<sup>4</sup>Des troubles visuels ont été observés en particulier en début de traitement et sont liés aux modifications de la glycémie, responsables d'une altération temporaire de la turgescence et de l'indice de réfraction du cristallin comme cela a été observé avec d'autres hypoglycémiant.

<sup>5</sup>Les symptômes gastro-intestinaux sont très rares, imposant rarement un arrêt du traitement.

<sup>6</sup>Une élévation des enzymes hépatiques peut être observée. Dans de très rares cas, un dysfonctionnement hépatique (comme une cholestase ou un ictère) peut survenir ainsi qu'une hépatite pouvant évoluer vers une insuffisance hépatique.

<sup>7</sup>Une analyse des effets indésirables en terme de fractures osseuses issus des essais cliniques randomisés en double aveugle et contrôlés *versus* comparateurs (placebo ou comparateur actif), et portant sur plus de 8 100 patients traités par la pioglitazone et plus de 7 400 patients traités par des comparateurs suivis jusqu'à 3,5 ans a été réalisée. Un taux plus élevé de fractures a été observé chez les femmes traitées par la pioglitazone (2,6 %) par rapport à celles traitées par un comparateur (1,7 %). Aucune augmentation du taux de fractures n'a été observée chez les hommes traités par la pioglitazone (1,3 %) *versus* un comparateur (1,5 %).

Dans l'étude PROactive menée sur 3,5 ans, 44/870 (5,1 %; 1,0 fracture pour 100 patients-années) des patientes traitées par la pioglitazone ont présenté des fractures comparé à 23/905 (2,5 %; 0,5 fracture pour 100 patients-années) des patientes traitées par un comparateur. L'excès de risque de fractures observé chez les femmes sous pioglitazone dans cette étude est donc de 0,5 fracture pour 100 patients-années d'utilisation. Aucune augmentation des taux de fractures n'a été observée chez les hommes traités par la pioglitazone (1,7 %) *versus* comparateur (2,1 %). Post-commercialisation, des fractures osseuses ont été rapportées aussi bien chez des hommes que chez des femmes (voir rubrique 4.4).

<sup>8</sup>Des œdèmes ont été reportés chez 6 à 9 % des patients ayant reçu de la pioglitazone pendant plus d'un an au cours d'essais cliniques contrôlés. Le taux d'œdèmes dans les groupes comparateurs (sulfamides hypoglycémiant, metformine) était de 2 à 5 %. Les œdèmes étaient en général légers à modérés et ne nécessitaient généralement pas l'arrêt du traitement.

<sup>9</sup>Lors d'essais cliniques contrôlés et comparatifs avec la pioglitazone administrée en monothérapie, la prise de poids moyenne était de 2 à 3 kg après un an, identique à ce qui a été observé avec le groupe comparateur traité par sulfamide hypoglycémiant. Dans les essais comparatifs où la pioglitazone était associée à un sulfamide hypoglycémiant, la prise de poids moyenne après un an était de 2,8 kg.

<sup>10</sup>Dans les études cliniques, l'incidence de l'augmentation des ALAT était supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale chez les patients traités par pioglitazone, équivalente à celle observée avec le placebo mais inférieure à celle observée avec les traitements comparateurs comme la metformine ou les sulfamides hypoglycémiant.

Dans les essais cliniques contrôlés, l'incidence des insuffisances cardiaques rapportées avec la pioglitazone était similaire à celle des groupes placebo, metformine et sulfamides hypoglycémiant, mais elle était augmentée quand la pioglitazone était utilisée en association avec l'insuline. Dans une étude de morbi-mortalité cardiovasculaire réalisée chez des patients ayant une pathologie macrovasculaire majeure préexistante, l'incidence de l'insuffisance cardiaque sévère, quand la pioglitazone a été ajoutée à un traitement comprenant de l'insuline, était de 1,6 % supérieure à celle du groupe placebo. Cependant, ceci n'a pas conduit à une augmentation de la mortalité dans l'étude. Dans cette étude chez les patients recevant la pioglitazone avec de l'insuline, un pourcentage plus élevé de patients souffrant d'insuffisance cardiaque a été observé chez les patients âgés de  $\geq 65$  ans par rapport à ceux de moins de 65 ans (9,7 % contre 4,0 %). Chez les patients prenant de l'insuline sans pioglitazone, l'incidence de l'insuffisance cardiaque était de 8,2 % chez les  $\geq 65$  ans contre 4,0 % chez les patients de moins de 65 ans. Des cas d'insuffisance cardiaque ont été rapportés depuis la commercialisation de la pioglitazone, et plus fréquemment quand la pioglitazone était utilisée en association avec l'insuline ou chez des patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque (voir rubrique 4.4).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## 4.9 Surdosage

Dans les études cliniques, des patients ont pris de la pioglitazone à des doses journalières supérieures à la dose maximale recommandée de 45 mg. Le cas de surdosage le plus important avec la pioglitazone a été rapporté chez un patient ayant pris 120 mg/jour pendant quatre jours, puis 180 mg/jour pendant sept jours, sans qu'aucun symptôme ne soit observé.

À la suite d'un surdosage oral de glimépiride, une hypoglycémie peut se produire pendant 12 à 72 heures et récidiver après récupération. Les symptômes peuvent survenir jusqu'à 24 heures après l'ingestion. En général, une surveillance en milieu hospitalier est recommandée. Des nausées, des vomissements ainsi que des douleurs épigastriques peuvent survenir. L'hypoglycémie peut généralement s'accompagner de symptômes neurologiques tels qu'agitation, tremblements, troubles visuels, problèmes de coordination, somnolence, coma et convulsions.

Le traitement d'un surdosage de Tandemact consiste d'abord à empêcher l'absorption gastrique du glimépiride en provoquant des vomissements, puis, à faire boire au patient de l'eau ou de la limonade contenant du charbon actif (adsorbant) et du sulfate de sodium (laxatif). En cas d'ingestion de quantités importantes, un lavage gastrique est indiqué, suivi par l'administration de charbon activé et de sulfate de sodium.

En cas de surdosage (sévère), une hospitalisation dans un service de soins intensifs est indiquée. Une administration de glucose devra être effectuée dès que possible en débutant, le cas échéant, par 50 ml d'une solution à 50 % en bolus, suivie d'une solution à 10 % sous contrôle strict de la glycémie. Poursuivre ensuite par un traitement symptomatique.

Lors du traitement d'une hypoglycémie due à une ingestion accidentelle de Tandemact chez les nourrissons et les jeunes enfants, la quantité de glucose ingérée doit être soigneusement contrôlée afin d'éviter la survenue d'une hyperglycémie dangereuse pour l'enfant. Une surveillance étroite de la glycémie doit être effectuée.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments du diabète, associations d'antidiabétiques oraux, Code ATC : A10BD06.

Tandemact associe 2 substances actives hypoglycémiantes aux mécanismes d'action complémentaires qui améliorent le contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2 : la pioglitazone, de la classe des thiazolidinediones, et le glimépiride, une molécule de la classe des sulfamides hypoglycémiantes. Les thiazolidinediones agissent principalement en réduisant l'insulinorésistance ; les sulfamides hypoglycémiantes en induisant une libération d'insuline à partir des cellules pancréatiques bêta.

#### Pioglitazone

La pioglitazone agit probablement par l'intermédiaire de la réduction de l'insulinorésistance. La pioglitazone est un agoniste sélectif des récepteurs nucléaires PPAR- $\gamma$  (peroxisomal proliferator activated receptor gamma ou récepteurs activateurs de la prolifération des peroxisomes gamma) induisant chez l'animal une sensibilité accrue à l'insuline au niveau du foie, du tissu adipeux et du muscle squelettique. Une diminution de la production hépatique de glucose et une augmentation de l'utilisation périphérique du glucose en cas d'insulinorésistance ont également été observées.

Le contrôle de la glycémie à jeun et post-prandiale est amélioré chez les patients présentant un diabète de type 2 ; il est associé à une réduction des concentrations d'insuline plasmatiques à jeun et post-prandiales. Une étude clinique évaluant la pioglitazone *versus* le gliclazide en monothérapie a été

prolongée à deux ans afin d'évaluer le délai de survenue de l'échec au traitement (défini comme l'apparition d'une  $HbA_{1c} \geq 8,0\%$  après les six premiers mois de traitement). L'analyse de Kaplan-Meier a montré un délai plus court de survenue de l'échec au traitement chez les patients traités avec le gliclazide, comparé à la pioglitazone. À deux ans, le contrôle glycémique (défini par une  $HbA_{1c} < 8,0\%$ ) était maintenu chez 69 % des patients traités par la pioglitazone, comparé à 50 % des patients traités par le gliclazide. Dans une étude d'une durée de 2 ans, en association à la metformine, comparant la pioglitazone au gliclazide, le contrôle glycémique, évalué par la variation moyenne de l' $HbA_{1c}$  par rapport à la valeur de base, était semblable entre les groupes de traitement après un an. Le taux de détérioration de l' $HbA_{1c}$  pendant la deuxième année était inférieur avec la pioglitazone par rapport au gliclazide.

Dans une étude contrôlée contre placebo, des patients avec un contrôle glycémique insuffisant malgré une période d'optimisation de trois mois sous insuline, ont été randomisés dans les groupes pioglitazone ou placebo pendant 12 mois. Les patients recevant la pioglitazone avaient une réduction moyenne d' $HbA_{1c}$  de 0,45 % comparativement au groupe qui recevait uniquement l'insuline, et une réduction des doses d'insuline dans le groupe pioglitazone a été notée.

L'analyse HOMA a montré que la pioglitazone améliore le fonctionnement des cellules bêta et augmente la sensibilité à l'insuline. Des études cliniques sur deux ans montrent le maintien de cet effet.

Dans les études cliniques sur un an, la pioglitazone entraîne uniformément une réduction statistiquement significative du ratio albumine/créatinine par rapport à la valeur de base.

Les effets de la pioglitazone (45 mg en monothérapie *versus* placebo) ont été étudiés dans un essai de 18 semaines chez des patients diabétiques de type 2. Une prise de poids significative a été observée sous pioglitazone. Une diminution significative de la graisse abdominale a été observée en même temps qu'une augmentation de la graisse sous-cutanée. Des changements similaires de la distribution de la masse grasse corporelle observés sous pioglitazone se sont accompagnés d'une amélioration de l'insulinosensibilité. Une diminution des triglycérides plasmatiques et des acides gras libres circulants ainsi qu'une augmentation du HDL-cholestérol ont été observées dans la plupart des essais cliniques en comparaison au placebo, avec une augmentation légère, mais non cliniquement significative du LDL-cholestérol. Dans des études cliniques d'une durée allant jusqu'à deux ans, la pioglitazone a réduit comparativement au placebo, à la metformine, ou au gliclazide, les triglycérides plasmatiques totaux, les acides gras libres, et a augmenté le taux du HDL-cholestérol. La pioglitazone n'a pas entraîné d'augmentation statistiquement significative du niveau de LDL-cholestérol comparée au placebo, alors que des réductions «étaient observées avec la metformine et le gliclazide. Dans une étude de 20 semaines, la pioglitazone a diminué l'hypertriglycémie post-prandiale, ainsi que les triglycérides à jeun, par un effet sur les triglycérides absorbés et ceux synthétisés par le foie. Ces effets étaient indépendants des effets de la pioglitazone sur la glycémie et avaient une différence statistiquement significative comparativement au glibenclamide.

Dans PROactive, étude de morbi-mortalité cardiovasculaire, 5 238 patients diabétiques de type 2 avec atteinte macrovasculaire majeure préexistante ont reçu de façon randomisée de la pioglitazone ou un placebo en association à leurs traitements antidiabétiques et cardiovasculaires préexistants, pour une durée allant jusqu'à 3,5 ans. L'âge moyen de la population étudiée était de 62 ans et l'ancienneté moyenne du diabète était de 9,5 ans. Environ un tiers des patients ont reçu de l'insuline en association avec la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant.

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient présenter un ou plusieurs des antécédents suivants : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, intervention coronarienne transcutanée ou pontage coronarien, syndrome coronarien aigu, maladie coronaire, artériopathie périphérique obstructive. Environ 50 % des patients avaient un antécédent d'infarctus du myocarde et 20 % d'accident vasculaire cérébral. Environ 50 % de la population étudiée avaient au moins deux des antécédents cardiovasculaires retenus comme critères d'inclusion. Presque tous les patients (95 %) recevaient des traitements à visée cardiovasculaire (bêtabloquants, IEC, antagonistes de

l'angiotensine II, inhibiteurs calciques, dérivés nitrés, diurétiques, acide acétylsalicylique, statines, fibrates).

Bien que l'étude n'ait pas atteint son objectif principal qui était un critère composite incluant toutes les causes de mortalité, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral, syndrome coronarien aigu, amputation majeure du membre inférieur, revascularisation coronarienne et revascularisation de la jambe, les résultats suggèrent qu'il n'y a pas de risque cardiovasculaire lié à l'utilisation à long terme de la pioglitazone. Cependant l'incidence des œdèmes, de la prise de poids et de l'insuffisance cardiaque ont été augmentées. Il n'a pas été observé une augmentation de la mortalité par insuffisance cardiaque.

### Glimépiride

Le glimépiride agit principalement en stimulant la libération d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans pancréatiques. Comme les autres sulfamides hypoglycémiant, cet effet repose sur une augmentation de la réponse de ces cellules au stimulus physiologique dû au glucose. De plus, le glimépiride, comme d'autres sulfamides hypoglycémiant semble exercer d'importants effets extrapancréatiques.

#### *Effets sur la libération d'insuline*

Les sulfamides hypoglycémiant régulent la sécrétion d'insuline en fermant les canaux potassiques ATP dépendants au niveau de la membrane de la cellule bêta. La fermeture de ces canaux potassiques induit une dépolarisation de la membrane, entraînant une augmentation de l'entrée de calcium dans la cellule (par ouverture des canaux calciques). L'augmentation de la concentration du calcium intracellulaire stimule la libération d'insuline par exocytose.

Le glimépiride se lie (avec un taux de renouvellement rapide) à une protéine membranaire de la cellule bêta ; cette protéine de liaison, associée aux canaux potassiques ATP dépendants est différente de celle des autres sulfamides hypoglycémiant.

#### *Effets extra pancréatiques*

Les effets extra pancréatiques sont une amélioration de la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline ainsi qu'une diminution de la captation d'insuline par le foie.

La captation du glucose sanguin par les myocytes et les adipocytes se fait par l'intermédiaire de protéines de transport localisées dans les membranes cellulaires, la captation du glucose constituant le facteur limitant à l'utilisation du glucose. Le glimépiride augmente très rapidement le nombre de transporteurs actifs dans les membranes des cellules musculaires et adipeuses, stimulant ainsi la captation du glucose. Le glimépiride augmente l'activité de la phospholipase C spécifique du glycosylphosphatidylinositol ; cette augmentation pourrait être en rapport avec la lipogenèse et la glycogénogenèse induites par le médicament dans les cellules adipeuses et musculaires isolées. Le glimépiride inhibe la production hépatique de glucose en augmentant la concentration intracellulaire de fructose 2,6-diphosphate, qui, à son tour, inhibe la néoglucogenèse.

#### *Action générale*

Chez l'homme sain, la dose minimale efficace par voie orale est de 0,6 mg. L'effet du glimépiride est dose-dépendant et reproductible. La réponse physiologique à l'effort, c'est-à-dire une diminution de l'insulinosécrétion, persiste sous glimépiride.

L'effet est similaire, si le médicament est administré 30 minutes avant le repas ou au moment du repas. Chez le diabétique, une dose quotidienne unique permet un contrôle métabolique satisfaisant pendant toute la durée du nyctémère.

Le métabolite hydroxy du glimépiride exerce un faible effet hypoglycémiant et ne contribue que pour une faible part à l'effet hypoglycémiant total.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Tandemact dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique atteinte de diabète sucré de type 2 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Tandemact

Les études de bioéquivalence chez le sujet sain ont montré une bioéquivalence entre Tandemact et de la pioglitazone et du glimépiride en comprimés pris en association libre.

Les informations ci-après concernent les propriétés pharmacocinétiques de chacune des substances actives de Tandemact

### Pioglitazone

#### *Absorption*

Après administration orale, la pioglitazone est rapidement absorbée; le pic de concentration plasmatique de pioglitazone est atteint se produit 2 heures après la prise. Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose (doses de 2 à 60 mg). L'état d'équilibre est atteint 4 à 7 jours après la prise. L'administration répétée n'entraîne pas d'accumulation du produit ou de ses métabolites. L'absorption n'est pas influencée par la prise alimentaire. La biodisponibilité absolue est supérieure à 80 %.

#### *Distribution*

Chez l'homme, le volume de distribution estimé est de 0,25 L/kg.

La pioglitazone et tous les métabolites actifs sont fortement liés aux protéines plasmatiques (> 99 %).

#### *Biotransformation*

La pioglitazone subit un métabolisme hépatique important par hydroxylation des groupes méthylène aliphatiques, essentiellement dû au cytochrome P450 2C8, et peut être à de nombreux autres isoformes mais dans une moindre mesure. Trois des six métabolites identifiés sont actifs (M-II, M-III et M-IV). En prenant à la fois en compte les concentrations plasmatiques et la liaison aux protéines plasmatiques, la pioglitazone et le métabolite M-III contribuent de façon équivalente à l'efficacité. Selon les mêmes critères, la contribution du métabolite M-IV à l'efficacité est environ trois fois plus importante que celle de la pioglitazone, alors que l'efficacité relative de M-II est minime.

Des études *in vitro* n'ont montré aucune inhibition d'une sous-unité quelconque du cytochrome P450 par la pioglitazone. Chez l'homme, il n'y a pas d'induction des principales isoenzymes inductibles du cytochrome P450 : 1A, 2C8/9 et 3A4.

Des études d'interaction ont montré que la pioglitazone n'avait pas d'effet significatif sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la digoxine, de la warfarine, de la phenprocoumone et de la metformine. Au cours de l'administration concomitante de la pioglitazone et du gemfibrozil (un inhibiteur du cytochrome P450 2C8) ou de la rifampicine (un inducteur du cytochrome P450 2C8), il a été observé, respectivement, une augmentation ou une diminution de la concentration plasmatique de la pioglitazone (voir rubrique 4.5).

#### *Élimination*

Après administration par voie orale de pioglitazone radiomarquée chez l'homme, la fraction marquée a été retrouvée essentiellement dans les selles (55 %) et à un moindre degré dans les urines (45 %). Chez l'animal, seule une faible quantité de pioglitazone inchangée a pu être détectée dans les urines ou les selles. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de la pioglitazone inchangée chez l'homme est de 5 à 6 heures et de 16 à 23 heures pour ses métabolites actifs totaux.



### *Linéarité/non-linéarité*

Les études à dose unique ont montré une linéarité de la pharmacocinétique dans la gamme de doses thérapeutiques.

### *Sujet âgé*

À l'état d'équilibre, la pharmacocinétique est identique chez les patients âgés de 65 ans et plus et chez les sujets jeunes.

### *Insuffisant rénal*

Chez l'insuffisant rénal, les concentrations plasmatiques de la pioglitazone et de ses métabolites sont plus faibles que celles observées chez les sujets ayant une fonction rénale normale, mais la clairance orale de la molécule mère est identique. Ainsi, la concentration de la pioglitazone libre (non liée) est inchangée.

### *Insuffisant hépatique*

La concentration plasmatique totale de pioglitazone est inchangée, mais le volume de distribution est supérieur. Ainsi, la clairance intrinsèque est diminuée avec une fraction libre plus importante de pioglitazone.

## Glimépiride

### *Absorption*

La biodisponibilité du glimépiride est totale. La prise d'aliments ne modifie pas l'absorption de manière significative, seule la vitesse d'absorption est légèrement ralentie. La concentration plasmatique maximale (C<sub>max</sub>) est atteinte environ 2 h 30 après la prise (en moyenne 0,3 µg/mL après administration répétée d'une dose journalière de 4 mg).

### *Distribution*

Le glimépiride a un volume de distribution très faible (environ 8,8 L), comparable à celui de l'albumine, une fixation aux protéines plasmatiques importante (> 99 %) ainsi qu'une faible clairance (approximativement 48 mL/min).

Chez l'animal, le glimépiride est retrouvé dans le lait maternel.

Le glimépiride franchit la barrière placentaire ; le passage de la barrière hémato-encéphalique est faible.

### *Biotransformation et élimination*

En cas d'administrations répétées, la demi-vie d'élimination est de 5 à 8 heures. Cependant, à très fortes doses, des demi-vies légèrement plus longues ont été observées.

Après administration de glimépiride radiomarké, 58 % de la radioactivité est retrouvé dans les urines et 35 % dans les selles. Les urines ne contiennent aucune trace de produit initial. Deux métabolites, probablement issus du métabolisme hépatique (l'enzyme principale étant le CYP2C9), ont été identifiés à la fois dans les urines et dans les selles. Il s'agit d'un dérivé hydroxy et d'un dérivé carboxy du glimépiride. Après administration orale de glimépiride, les demi-vies terminales d'élimination des deux métabolites sont comprises respectivement entre 3 et 6 heures et 5 et 6 heures.

Il n'a pas été observé de différence des paramètres cinétiques après administration orale unique ou répétée de glimépiride (1 prise quotidienne), la variabilité intra-individuelle étant très faible.

Aucune donnée faisant suspecter un risque d'accumulation n'a été observée.

Aucune modification des paramètres cinétiques n'a été observée en fonction du sexe ou de l'âge (plus de 65 ans). Chez les sujets ayant une clairance de la créatinine diminuée, la clairance plasmatique du glimépiride augmente alors que les concentrations plasmatiques moyennes diminuent, en raison d'une élimination plus rapide due à une diminution de la fixation protéique. Ainsi, l'élimination rénale des deux métabolites est diminuée. Cependant, il ne semble pas y avoir de risque d'accumulation chez ces patients.

La cinétique du glimépiride chez 5 patients non diabétiques ayant subi une intervention chirurgicale au niveau des canaux biliaires est identique à celle observée chez des sujets sains.

#### *Linéarité/non-linéarité*

Il existe une relation linéaire entre la dose administrée, la valeur de la  $C_{max}$  et l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps (ASC).

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Aucune étude animale n'a été réalisée avec Tandemact. Les données présentées ci-après proviennent d'études réalisées soit avec la pioglitazone seule soit avec le glimépiride seul.

#### Pioglitazone

Les études de toxicité après administration répétée chez la souris, le rat, le chien et le singe ont montré une augmentation du volume plasmatique avec hémodilution, une anémie et une hypertrophie cardiaque excentrique réversible. De plus, une augmentation des infiltrations et dépôts graisseux a été observée. Ces résultats ont été observés d'une espèce à l'autre à des concentrations plasmatiques inférieures ou égales à 4 fois celles utilisées en clinique. Une diminution de la croissance fœtale a été observée dans les études animales avec la pioglitazone. Cette diminution est attribuée à l'action de la pioglitazone qui diminue l'hyperinsulinémie maternelle et à une augmentation de l'insulinorésistance qui apparaît durant la grossesse, ce qui réduit ainsi la disponibilité des substrats métaboliques pour la croissance fœtale.

Aucun potentiel génotoxique n'a été observé dans les essais de génotoxicité *in vivo* et *in vitro*. Une incidence accrue d'hyperplasie (chez le mâle et la femelle) et de tumeurs (chez le mâle) de l'épithélium de la vessie a été observée chez les rats traités jusqu'à 2 ans par la pioglitazone.

La formation et la présence de calculs urinaires avec pour conséquence une irritation et une hyperplasie ont été définies comme le mécanisme de base de la réponse tumorigène observée chez le rat mâle. Une étude de mécanisme de 24 mois chez le rat mâle a montré que l'administration de pioglitazone provoquait une augmentation de l'incidence des modifications hyperplasiques de la vessie. Une acidification des aliments a diminué significativement l'incidence des tumeurs sans toutefois la supprimer. La présence de microcristaux a exacerbé la réponse hyperplasique mais elle n'était pas considérée comme la cause première des modifications hyperplasiques. La pertinence chez l'homme de ces résultats tumorigènes chez le rat mâle ne peut être exclue.

Aucune réponse tumorigène n'a été observée chez la souris quel que soit le sexe. L'hyperplasie de la vessie n'a pas été observée chez le chien ou le singe traités jusqu'à 12 mois par la pioglitazone.

Dans un modèle animal de polypose adénomateuse familiale, un traitement par deux autres thiazolidinediones a augmenté le nombre de tumeurs du colon. La pertinence de cette découverte est inconnue.

#### Glimépiride

Les effets observés chez l'animal l'ont été avec des expositions bien plus importantes que l'exposition maximale chez l'homme. Ces effets sont dus à l'action pharmacologique (hypoglycémie) du produit. Les données non cliniques sont issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, génotoxicité, carcinogénicité et de reproduction. Les effets observés dans les études de reproduction (études d'embryotoxicité, de tératogénicité, et de développement fœtal) sont considérés comme secondaires aux effets hypoglycémiant induits par le produit chez les mères et les nouveau-nés.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Cellulose microcristalline  
Croscarmellose sodique  
Hydroxypropylcellulose  
Lactose monohydraté  
Stéarate de magnésium  
Polysorbate 80.

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes thermoformées (aluminium/aluminium) : boites de 28 comprimés.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Allemagne

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 08 janvier 2007  
Date de dernier renouvellement : 09 septembre 2016

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

08/2023

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

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

Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery  
County Wicklow  
Irlande

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tandemact 30 mg/2 mg, comprimés

pioglitazone/glimépiride

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 30 mg de pioglitazone (sous forme de chlorhydrate) et 2 mg de glimépiride.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose monohydraté. Voir la notice pour de plus amples informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

28 comprimés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION****10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/06/366/018 28 comprimés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Tandemact 30 mg/2 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tandemact 30 mg/4 mg, comprimés

pioglitazone/glimépiride

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 30 mg de pioglitazone (sous forme de chlorhydrate) et 4 mg de glimépiride.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose monohydraté. Voir la notice pour de plus amples informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

28 comprimés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION****10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/06/366/006 28 comprimés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Tandemact 30 mg/4 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tandemact 30 mg/2 mg tablets

pioglitazone/glimépiride

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

POUR LES CONDITIONNEMENTS CALENDAIRES :

Lu  
Ma  
Me  
Je  
Ve  
Sa  
Di

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tandemact 30 mg/4 mg tablets

pioglitazone/glimépiride

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

POUR LES CONDITIONNEMENTS CALENDAIRES :

Lu  
Ma  
Me  
Je  
Ve  
Sa  
Di

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

**Tandemact 30 mg/2 mg, comprimés**

**Tandemact 30 mg/4 mg, comprimés**  
pioglitazone /glimépiride

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que Tandemact et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Tandemact
3. Comment prendre Tandemact
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Tandemact
6. Contenu de l'emballage et autres informations

### 1. Qu'est-ce que Tandemact et dans quels cas est-il utilisé

Tandemact contient de la pioglitazone et du glimépiride qui sont des substances antidiabétiques, utilisées pour le contrôle du niveau de sucre dans le sang.

Il est utilisé chez l'adulte dans le traitement du diabète sucré de type 2 (non insulino-dépendant) lorsque la metformine ne convient pas. Ce diabète de type 2 survient habituellement à l'âge adulte lorsque le corps ne produit pas assez d'insuline (une hormone qui contrôle le niveau de sucre dans le sang), ou qu'il n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit.

Tandemact aide à contrôler le niveau de sucre de votre sang, si vous avez un diabète de type 2, en augmentant la quantité d'insuline disponible et en aidant votre corps à mieux l'utiliser. Votre médecin devra vérifier si Tandemact est efficace 3 à 6 mois après le début du traitement.

### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Tandemact

#### Ne prenez jamais Tandemact

- si vous êtes allergique à la pioglitazone, au glimépiride, aux autres sulfamides hypoglycémisants ou sulphonamides ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez ou avez déjà eu une insuffisance cardiaque
- si vous avez une maladie du foie
- si vous avez une acidocétose diabétique (une complication du diabète accompagnée d'une rapide perte de poids, de nausées ou de vomissements).
- si vous présentez des troubles rénaux sévères.
- si vous avez ou avez eu un cancer de la vessie.
- si vous avez du sang dans vos urines et que votre médecin n'en a pas vérifié la cause.
- si vous avez un diabète insulino-dépendant (type 1).
- si vous êtes en coma diabétique.
- si vous êtes enceinte
- si vous allaitez.



## **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Tandemact (voir également rubrique 4)

- si vous avez un problème au niveau du cœur. La survenue d'insuffisance cardiaque a été observée chez certains patients souffrant depuis longtemps d'un diabète sucré de type 2 et d'une maladie cardiaque et ayant été traités par une association de pioglitazone et d'insuline. Informez dès que possible votre médecin, en cas d'apparition de signes d'insuffisance cardiaque tels qu'une inhabituelle difficulté à respirer ou une prise de poids rapide ou un gonflement localisé (œdème).
- si vous faites de la rétention d'eau (rétention hydrique) ou si vous avez des problèmes d'insuffisance cardiaque notamment si vous avez plus de 75 ans. Si vous prenez des médicaments anti-inflammatoires pouvant également provoquer une rétention d'eau et un gonflement, vous devez aussi en parler à votre médecin.
- si vous avez une maladie particulière des yeux liée au diabète nommée œdème maculaire (gonflement à l'arrière de l'œil), contactez votre médecin si vous remarquez un changement de votre vue.
- si vous avez un problème au niveau du foie. Avant de commencer à prendre Tandemact, vous devez subir un prélèvement sanguin pour analyser le fonctionnement de votre foie. Ce contrôle sera répété à intervalles réguliers. Informez dès que possible votre médecin, en cas d'apparition de symptômes suggérant un problème de votre foie afin d'en contrôler son fonctionnement (sensation d'être malade sans explications, vomissements, maux d'estomac, fatigue, perte d'appétit et/ou urines foncées).
- si vous avez des kystes sur vos ovaires (syndrome des ovaires polykystiques). Vous avez une plus grande possibilité d'être enceinte car vous pouvez continuer d'ovuler lors de la prise de Tandemact. Si cela est votre cas, vous devez utiliser une méthode de contraception appropriée afin d'éviter une grossesse non prévue.
- si vous prenez déjà un autre médicament pour traiter votre diabète.
- si vous avez un problème avec l'enzyme appelée Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase qui peut diminuer votre taux de globules rouges.

Vous pouvez également être sujet à une diminution du nombre de cellules dans le sang (anémie). Votre médecin doit vous prescrire des prélèvements sanguins pour contrôler votre taux de cellules et le fonctionnement de votre foie.

## **Hypoglycémie**

Lorsque vous prenez Tandemact, le taux de sucre dans votre sang peut baisser en dessous du niveau normal (hypoglycémie). Si vous ressentez des symptômes d'hypoglycémie tels que des sueurs froides, la fatigue, des maux de tête, une accélération des battements du cœur, des crampes d'estomac, une irritabilité, une nervosité ou des nausées, vous devez prendre du sucre pour faire remonter votre taux de sucre dans le sang. Demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien si vous avez du mal à reconnaître ces symptômes. Il est recommandé d'emporter avec vous quelques morceaux de sucre, des bonbons, des gâteaux ou des jus de fruits sucrés.

## **Fractures osseuses**

Un taux plus élevé de fractures osseuses a été observé chez les patients, en particulier les femmes, qui prenaient de la pioglitazone. Votre médecin tiendra compte de ce risque lors de la prise en charge de votre diabète.

## **Enfants et adolescents**

L'utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'est pas recommandée.

## **Autres médicaments et Tandemact**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En effet, certains médicaments peuvent diminuer ou majorer les actions de Tandemact sur le taux de sucre dans votre sang.

Les médicaments suivants peuvent augmenter l'action de Tandemact sur la diminution du taux de sucre dans le sang. Ceci peut conduire à un risque d'hypoglycémie (taux faible de sucre dans le sang):

- gemfibrozile et fibrates (pour diminuer le taux de cholestérol)
- insuline, metformine ou autres médicaments traitant le diabète sucré
- phénylbutazone, azopropazone, oxyphenbutazone, médicaments type aspirine (pour traiter la douleur et l'inflammation)
- sulfonamides à durée d'action longue, tétracyclines, chloramphénicol, fluconazole, miconazole, quinolones, clarithromycine (pour traiter les infections bactériennes ou à champignons)
- stéroïdes anabolisants (favorisant le développement des muscles) ou traitement de substitution des hormones sexuelles mâles
- fluoxétine, inhibiteurs de la MAO (pour traiter la dépression)
- inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), sympatholytiques, disopramide, pentoxifylline, dérivés coumariniques tels que la warfarine (pour traiter les problèmes du cœur ou du sang)
- allopurinol, probenécide, sulfinpyrazone (pour traiter la goutte)
- cyclophosphamide, ifosfamide, trofosfamide (pour traiter le cancer)
- fenfluramine (pour la perte de poids)
- tritoqualine (pour traiter les allergies)

Les médicaments suivants peuvent diminuer l'action de Tandemact sur la diminution du taux de sucre dans le sang. Ceci peut conduire à un risque d'hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang) :

- œstrogènes, progestogènes (hormones sexuelles de la femme)
- diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse (pour traiter l'hypertension artérielle)
- levothyroxine (pour stimuler la glande thyroïdienne)
- glucocorticoïdes (pour traiter les allergies et l'inflammation)
- chlorpromazine et autres dérivés de la phénothiazine (pour traiter les troubles mentaux sévères)
- adrénaline et sympathomimétiques (pour augmenter le rythme du cœur, pour traiter l'asthme ou les congestions nasales, la toux et les rhumes ou utiliser en cas d'urgence vitale)
- acide nicotinique (pour traiter les taux élevés de cholestérol)
- utilisation au long cours des laxatifs (pour traiter la constipation)
- phénytoïne (pour traiter les convulsions)
- barbituriques (pour traiter les problèmes de nervosité et de sommeil)
- acétazolamide (pour traiter l'augmentation de pression au niveau de l'œil appelée glaucome)
- diazoxide (pour traiter l'hypertension artérielle et la diminution du taux de sucre dans le sang)
- rifampicine (pour traiter les infections, la tuberculose)
- glucagon (pour traiter les taux très faibles de sucre dans le sang)

Les médicaments suivants peuvent augmenter ou diminuer l'action de Tandemact sur la diminution du taux de sucre dans le sang :

- antagonistes H<sub>2</sub> (pour traiter les ulcères de l'estomac)
- bêtabloquants, clonidine, guanethidine et réserpine (pour traiter l'hypertension artérielle ou l'insuffisance cardiaque). Ils peuvent aussi masquer les signes de l'hypoglycémie d'où une grande prudence lors de l'association avec ces médicaments

Tandemact peut soit augmenter soit diminuer les effets des médicaments suivants :

- dérivés coumariniques comme la warfarine (pour ralentir ou stopper les saignements)

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un de ces médicaments. Votre taux de sucre dans le sang sera contrôlé et votre dose de Tandemact pourra être modifiée en conséquence.

### **Tandemact avec de l'alcool**

Eviter l'alcool durant la prise de Tandemact car l'alcool peut augmenter ou diminuer de façon aléatoire l'action de Tandemact sur la diminution du taux de sucre dans le sang.

### **Grossesse et allaitement**

Ne prenez pas Tandemact si vous êtes enceinte. Vous devez informer votre médecin si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou planifiez une grossesse. Votre médecin vous conseillera d'arrêter le traitement.

Ne prenez pas Tandemact si vous allaitez ou si vous avez prévu d'allaiter (voir rubrique « Ne prenez jamais Tandemact »).

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

La vigilance et le délai de réaction peuvent être altérés en raison d'un taux de sucre dans le sang trop faible ou trop élevé, occasionné par le glimépiride, en particulier au début du traitement, après toute modification de celui-ci ou en cas de prise irrégulière de Tandemact. Ceci peut altérer votre capacité à la conduite ou à l'utilisation de machines.

La prudence est recommandée en cas de troubles de la vision.

### **Tandemact contient du lactose monohydraté**

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre Tandemact.

### **Tandemact contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **3. Comment prendre Tandemact?**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est de un comprimé une fois par jour, peu de temps avant le premier repas principal ou en même temps que celui-ci. Votre médecin vous indiquera la posologie à suivre ou s'il est nécessaire de la modifier. Vous devez avaler les comprimés avec un verre d'eau.

Si vous avez l'impression que l'effet de Tandemact est trop faible, parlez-en à votre médecin.

Si vous suivez un régime alimentaire spécifique pour votre diabète, vous devez poursuivre celui-ci pendant que vous prenez Tandemact.

Votre poids devra être surveillé régulièrement ; en cas de prise de poids, informez votre médecin.

Votre médecin vous demandera de réaliser des dosages sanguins périodiquement pendant la durée du traitement avec Tandemact.

### **Si vous avez pris plus de Tandemact que vous n'auriez dû**

Si vous avez accidentellement pris trop de comprimés ou si une autre personne ou un enfant a pris votre médicament, informez-en immédiatement votre médecin ou votre pharmacien. Votre taux de sucre dans le sang peut chuter en dessous du taux normal. Les symptômes peuvent être du type : sueurs froides, fatigue, maux de tête, accélération des battements du cœur, crampes d'estomac, irritabilité, nervosité, nausée, coma ou convulsions. Votre taux de sucre dans le sang peut être remonté en mangeant du sucre. Il est recommandé que vous ayez avec vous quelques morceaux de sucre, des bonbons, des biscuits ou des jus de fruits sucrés.

### **Si vous oubliez de prendre Tandemact**

Prenez Tandemact comprimé tous les jours selon la prescription de votre médecin.

Cependant, en cas d'oubli d'une dose, ne prenez pas la dose oubliée mais attendez la prise suivante pour reprendre votre traitement. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

### **Si vous arrêtez de prendre Tandemact**

Tandemact doit être pris tous les jours pour être efficace. Si vous arrêtez Tandemact, votre taux de sucre dans le sang pourra augmenter rapidement. Informez votre médecin avant d'arrêter le traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables graves suivants ont notamment été observés:

Un cancer de la vessie a été peu fréquemment observé (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) chez les patients prenant Tandemact. Les signes et les symptômes comprennent du sang dans vos urines, une douleur en urinant ou un besoin urgent d'uriner. Si vous rencontrez un de ces symptômes, consultez votre médecin dès que possible.

Une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) a été peu fréquemment observée (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) chez les patients prenant Tandemact. Les symptômes peuvent être du type : sueurs froides, fatigue, maux de tête, accélération des battements du cœur, crampes d'estomac, irritabilité, nervosité ou nausée. Il vous faut connaître les symptômes attendus lorsque le niveau de sucre dans le sang est faible (hypoglycémie). Demandez à votre médecin ou votre pharmacien plus d'informations si vous n'êtes pas certain de savoir les reconnaître et que faire si ces symptômes apparaissent.

Des diminutions du taux de plaquettes dans le sang (ce qui augmente le risque de saignement ou de bleus), du taux de globules rouges (ce qui donne une peau pâle et peut entraîner une faiblesse et un essoufflement), du taux de globules blancs (ce qui favorise les infections) ont été rapportées rarement (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1000) chez les patients prenant Tandemact. En cas de survenue de cet effet indésirable, consultez votre médecin dès que possible. Ces problèmes disparaissent en général à l'arrêt du traitement par Tandemact.

Un gonflement localisé (œdème) a été rapporté fréquemment (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) chez les patients prenant Tandemact en association avec de l'insuline. En cas de survenue de cet effet indésirable, consultez votre médecin dès que possible.

Une fracture des os a été rapportée fréquemment (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) chez des femmes prenant Tandemact, et ont également été rapportées chez des hommes prenant Tandemact (fréquence ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles). En cas de survenue de cet effet indésirable, consultez votre médecin dès que possible.

Une vision trouble due à un gonflement (accumulation de liquide) à l'arrière de l'œil (œdème maculaire) a également été rapportée chez les patients prenant Tandemact (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles). En cas de survenue pour la première fois, consultez votre médecin immédiatement. D'autre part, si vous avez déjà une vision trouble et que les symptômes s'aggravent, consultez votre médecin dès que possible.

Des réactions allergiques ont été rapportées mais leur fréquence n'est pas connue (elle ne peut être estimée sur la base des données disponibles) chez les patients prenant Tandemact. Si vous présentez une réaction allergique grave, incluant de l'urticaire et un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge pouvant entraîner une difficulté à respirer ou à avaler, arrêtez la prise de ce médicament et consultez votre médecin immédiatement.

Les effets indésirables suivants ont été observés chez certains patients traités par pioglitazone et sulfamides hypoglycémifiants, dont le glimépiride :

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- prise de poids
- vertiges
- gaz
- infection respiratoire
- engourdissement

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- maux de tête
- inflammation des sinus (sinusite)
- vertige
- vision anormale
- sudation
- fatigue
- troubles du sommeil (insomnie)
- diminution du taux de sucre dans le sang
- sucre dans les urines
- protéines dans les urines
- augmentation de l'appétit
- augmentation de l'enzyme appelée lactate-déshydrogénase (LDH)

Rare (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 1000)

- changement notable de la formulation du sang

Très rare (peut affecter moins de 1 patient sur 10000)

- maladie du foie
- réactions allergiques y compris choc allergique
- mal au cœur (nausées), vomissement et diarrhée
- maux d'estomac
- pression au niveau de l'abdomen
- sensation d'estomac rempli
- sensibilité des yeux à la lumière
- diminution de la concentration de sel (sodium) dans le sang

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- augmentations des enzymes du foie
- peau qui démange
- éruption de boutons et démangeaison (urticaire)

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Tandemact**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Tandemact**

- Les substances actives des comprimés de Tandemact sont la pioglitazone et le glimépiride. Chaque comprimé de Tandemact 30 mg/2 mg contient 30 mg de pioglitazone (sous forme de chlorhydrate) et de 2 mg de glimépiride. Chaque comprimé de Tandemact 30 mg/4 mg contient 30 mg de pioglitazone (sous forme de chlorhydrate) et de 4 mg de glimépiride.
- Les autres excipients sont la cellulose microcristalline, la croscarmellose sodique, l'hydroxypropylcellulose, le lactose monohydraté (voir rubrique 2 « Tandemact contient du lactose monohydraté », le stéarate de magnésium et le polysorbate 80.

### **Qu'est ce que Tandemact et contenu de l'emballage extérieur**

- Les comprimés de Tandemact 30 mg/2 mg sont blancs à blanc cassé, ronds, convexes, marqués '4833 G' d'un côté et '30/2' de l'autre.
- Les comprimés Tandemact 30 mg/4 mg sont blancs à blanc cassé, ronds, convexes, marqués '4833 G' d'un côté et '30/4' de l'autre.

Les comprimés sont présentés sous plaquettes aluminium/aluminium en boîtes contenant 28 comprimés.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Allemagne

### **Fabricant**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est 08/2023.**

### **Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles dans le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.