

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Tandemact 30 mg/2 mg töflur

Tandemact 30 mg/4 mg töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Tandemact 30 mg/2 mg töflur

Hver tafla inniheldur 30 mg pioglítazón (sem hýdróklóríð) og 2 mg glímepíríð.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur u.þ.b. 125 mg af laktósaeinhýdrati (sjá kafla 4.4).

Tandemact 30 mg/4 mg töflur

Hver tafla inniheldur 30 mg pioglítazón (sem hýdróklóríð) og 4 mg glímepíríð.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur u.þ.b. 177 mg af laktósaeinhýdrati (sjá kafla 4.4).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Tandemact 30 mg/2 mg töflur

Töflurnar eru hvítar til beinhvítar, kringlóttar, kúptar og merktar með „4833 G“ á annarri hliðinni og „30/2“ á hinni.

Tandemact 30 mg/4 mg töflur

Töflurnar eru hvítar til beinhvítar, kringlóttar, kúptar og merktar með „4833 G“ á annarri hliðinni og „30/4“ á hinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Tandemact er ætlað sem annar valkostur við meðferð fyrir fullorðna sjúklinga með sykursýki af tegund 2 sem reynast vera með óþol fyrir metformíni eða eru með frábendingar gegn því að nota metformín og eru þegar að fá samsetta meðferð með pioglítazóni og glímepíríði.

Skoða á sjúklinga 3 til 6 mánuðum eftir að meðferð með pioglítazóni er hafin, til að meta hvort svörun við meðferðinni sé viðunandi (t.d. lækkun á HbA_{1c}-gildum). Hætta skal meðferð með pioglítazóni hjá sjúklingum sem ekki sýna viðunandi svörun. Í ljósi hugsanlegrar áhættu við langtímameðferð ættu þeir sem ávísa lyfinu að staðfesta við síðari reglubundnar skoðanir að um viðvarandi ávinning af pioglítazóni sé að ræða (sjá kafla 4.4).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Tandemact er ein tafla til inntöku einu sinni á dag.

Ef sjúklingar tilkynna um blóðsykursfall ber að minnka skammtinn af Tandemact eða íhuga að nota samsetta meðferð sem gefur kost á að velja magn hvors efnisþáttar fyrir sig.

Ef sjúklingur hefur verið að fá samsetta meðferð með pioglítazóni og öðru súlfónýlúrea-lyfi en glímepíríði ber að koma honum í stöðugt ástand með því að gefa pioglítazón og glímepíríð samhliða, áður en skipt er yfir í Tandemact.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Læknar skulu hefja meðferð með lægsta fánlega skammti og auka skammtinn smám saman, einkum þegar pioglítazón er notað ásamt insúlíni (sjá kafla 4.4 Vökvasöfnun og hjartabilun).

Skert nýrnastarfsemi

Tandemact skal ekki nota handa sjúklingum með sjúkdóma sem valda alvarlegri skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín, sjá kafla 4.3).

Skert lifrastarfsemi

EKKI skal nota Tandemact fyrir sjúklinga með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Börn

EKKI hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Tandemact hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagiöf

Taka skal töflurnar inn stuttu fyrir eða með fyrstu aðalmáltíðinni. Kyngja skal töflunum með glasi af vatni.

4.3 Frábendingar

Tandemact má ekki nota fyrir sjúklinga með eftirfarandi frábendingar:

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1, eða öðrum súlfónýlúrea-lyfjum eða súlfónamíðum
- Hjartabilun eða sögu um hjartabilun (NYHA stig I-IV)
- Krabbamein í þvagblöðru eða sögu um krabbamein í þvagblöðru
- Sýnilegt blóð í þvagi sem ekki hefur verið rannsakað
- Skerta lifrastarfsemi
- Sykursýki af tegund 1
- Sykursýkisdá
- Ketónblóðsýringu af völdum sykursýki
- Sjúkdóma sem valda alvarlegri skerðingu á nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatíníns < 30 ml/mín)
- Meðgöngu
- Brjóstagiöf (sjá kafla 4.6)

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hvorki liggur fyrir reynsla úr klínískum rannsóknum af því að bæta öðrum blóðsykurslækkandi lyfjum til inntöku við meðferð með Tandemact né samhliða gjöf glímepíríðs og pioglítazóns.

Blóðsykursfall

Þegar máltíða er neytt á óreglulegum tímum, eða sleppt algerlega, getur meðferð með Tandemact leitt til blóðsykursfalls vegna súlfónýlúrea-efnisþáttarins. Í langflestum tilvikum er unnt að vinna bug á einkennum fljótt og vel með því að taka þegar í stað inn kolvetni (sykur). Sætuefni hafa engin áhrif.

Reynsla af notkun annarra súlfónýlúrea-lyfja hefur sýnt að þrátt fyrir að slíkar gagnráðstafanir takist vel í upphafi getur blóðsykursfall endurtekið sig. Við alvarlegt blóðsykursfall eða langvarandi blóðsykursfall, sem einungis tekst að hafa hemil á tímabundið með venjulegu magni af sykri, er nauðsynlegt að sjúklingur komist undir læknishendur þegar í stað og stundum að hann leggist inn á sjúkrahús.

Við meðferð með Tandemact er nauðsynlegt að fylgst sé reglulega með blóðsykursstjórnun.

Vökvasöfnun og hjartabilun

Pioglitázón getur valdið vökvasöfnun, sem getur aukið eða framkallað hjartabilun. Þegar verið er að meðhöndla sjúklinga með að minnsta kosti einn áhættuþátt sem stuðlar að hjartabilun (t.d. fyrra tilvik um hjartadrep eða kransæðasjúkdóm með einkennum eða hár aldur) ber læknum að hefja meðferð með minnsta fánlegum skammti af pioglitázóni og stækka skammtinn smátt og smátt. Við skoðun sjúklinga skal leita að einkennum hjartabilunar, þyngdaraukningu eða bjúgi, sérstaklega hjá þeim sem hafa skerta hjartastarfsemi. Hjartabilun hefur verið lýst eftir markaðssetningu þegar pioglitázón var notað samhliða insúlíni eða gefið sjúklingum með sögu um hjartabilun. Þar sem bæði insúlín og pioglitázón hafa verið tengd við vökvasöfnun, gæti samhliða gjöf aukið hættu á bjúgi. Eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá tilvikum um bjúgi í útlimum og hjartabilun hjá sjúklingum sem notað hafa pioglitázón samhliða bólgueyðandi verkjalyfjum (NSAID), þar með talið sértækum COX-2 hemlum. Tandemact meðferð skal hætt ef vart verður hrakandi hjartastarfsemi.

Fram hefur farið langtímarannsókn á áhrifum pioglitázóns á hjarta- og æðakerfið hjá sjúklingum undir 75 ára með sykursýki af tegund 2 sem þegar voru haldnir alvarlegum æðasjúkdómi í meginæðum. Pioglitázóni eða lyfleysu var bætt við þáverandi meðferð við sykursýki og hjarta- og æðasjúkdómum í allt að 3,5 ár. Í rannsókninni varð vart fjölgunar á tilkynningum um hjartabilun, en hins vegar leiddi það ekki til aukinnar dánartíðni í rannsókninni.

Aldraðir

Gæta skal varúðar þegar íhuguð er notkun samhliða insúlíni hjá öldruðum vegna aukinnar hættu á alvarlegri hjartabilun.

Í ljósi aldurstengdrar áhættu (einkum krabbamein í þvagblöðru, beinbrot og hjartabilun), skal íhuga hlutfall ávinnings og áhættu vandlega hjá öldruðum, bæði fyrir meðferð og meðan á henni stendur.

Krabbamein í þvagblöðru

Í safngreiningu á klínískum samanburðarrannsóknum kom fram að oftast var tilkynnt um krabbamein í þvagblöðru hjá sjúklingum sem fengu pioglitázón (19 tilvik meðal 12.506 sjúklinga; 0,15 %) en í samanburðarhópum (7 tilvik meðal 10.212 sjúklinga; 0,07 %), áhættuhlutfall = 2,64 (95 % öryggismörk 1,11-6,31, $p = 0,029$). Þegar búið var að útiloka sjúklinga sem höfðu fengið rannsóknarlyf skemur en eitt ár þegar krabbamein í þvagblöðru greindist stóðu eftir 7 tilvik (0,06 %) í hópnum sem fékk pioglitázón og 2 tilvik (0,02 %) í samanburðarhópum. Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa einnig bent til lítils háttar aukinnar áhættu á krabbameini í þvagblöðru hjá sykursýkisjúklingum sem fengu pioglitázón, þó svo að tölfræðilega marktæk aukin áhætta hafi ekki verið staðfest í öllum rannsóknunum.

Meta skal áhættuþætti krabbameins í þvagblöðru áður en meðferð með pioglitázóni er hafin (áhættuþættir eru m.a. aldur, reykingasaga, útsetning fyrir ákveðnum efnum í starfi eða krabbameinslyfjum t.d. cyklófosfamíði eða fyrri geislameðferð á mjaðmasvæði). Rannsaka skal sýnilegt blóð í þvagi áður en meðferð með pioglitázóni er hafin.

Ráðleggja skal sjúklingum að leita tafarlaust til læknis ef blóð í þvagi eða önnur einkenni, svo sem sársauki við þvaglát eða bráð þvaglátaþörf, kemur fram meðan á meðferð stendur.

Lifrarstarfsemi

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum hækkunum lifrarensíma og truflunum á lifrarstarfsemi eftir markaðssetningu pioglitazóns og glímepíríðs (sjá kafla 4.8). Þó örsjaldan hafi verið greint frá dauðsföllum, hefur ekki verið sýnt fram á orsakasamband.

Því er mælt með að fylgst sé reglulega með lifrarensímum sjúklinga sem eru meðhöndlaðir með Tandemact. Lifrarensím skulu mæld hjá öllum sjúklingum áður en meðferð er hafin með Tandemact. Tandemact ætti ekki að gefa sjúklingum með hækkuð lifrarensím ($ALT > 2,5 \times$ efri viðmiðunarmörk) eða ef önnur einkenni um lifrarsjúkdóm finnast.

Eftir að meðferð með Tandemact er hafin, er mælt með að lifrarensím séu mæld reglulega samkvæmt klínísku mati. Ef ALT gildið er hækkað í $3 \times$ efri viðmiðunarmörk á meðferðartíma með Tandemact, skal mælingin endurtekin eins fljótt og unnt er. Ef ALT gildið er ennþá $> 3 \times$ efri viðmiðunarmörk, skal meðferð hætt. Ef sjúklingur fær einkenni sem benda til truflana á lifrarstarfsemi, þar með talin ógleði af óþekktum orsökum, uppköst, kviðverkir, þreyta, lystarleysi og/eða dökkt þvag, skulu lifrarensím mæld. Ákvörðun um hvort Tandemact-meðferð skuli haldið áfram skal tekin með hliðsjón af klínísku mati meðan beðið er eftir niðurstöðum á mælingum lifrarensíma. Ef sjúklingur fær gulu, skal meðferð með lyfinu hætt.

Þyngdaraukning

Dæmi eru um skammtaháða þyngdaraukningu í klínískum rannsóknum með pioglitazóni og súlfónýlúrea, hvort sem er í eins lyfs eða samsettri meðferð, sem gæti stafað af fitusöfnun og í sumum tilvikum tengst vökvassöfnun. Í sumum tilvikum gæti þyngdaraukning verið einkenni hjartabilunar og því skal fylgst náið með þyngd. Stjórnun mataræðis er hluti af meðferð sykursýki. Sjúklingum skal ráðlagt að fylgja samviskusamlega ráðgjöf um hitaeningafjölda í mat.

Blóðsjúkdómafræði

Vart hefur orðið við mjög sjaldgæfar blóðsjúkdómafræðilegar breytingar við meðferð með glímepíríði (sjá kafla 4.8). Reglulegt eftirlit með samsetningu blóðs er því nauðsynlegt við meðferð með Tandemact (einkum með hvítum blóðkornum og blóðflögum).

Væg lækkun hemóglóbíns (4 % hlutfallsleg lækkun) og blóðskila (4,1 % hlutfallsleg lækkun) varð á meðferðartíma með pioglitazóni, sem er í samræmi við blóðvökvaaukningu. Svipaðar breytingar hafa sést hjá sjúklingum sem fengu metformín (hemóglóbín 3-4 % og blóðskil 3,6-4,1 % hlutfallsleg lækkun) og í minna mæli hjá sjúklingum sem fengu súlfónýlúrea-lyf og insúlín (hemóglóbín 1-2 % og blóðskil 1-3,2 % hlutfallsleg lækkun) í samanburðarrannsóknum við pioglitazón.

Meðferð sjúklinga sem skortir glúkósa-6-fosfódehýdrógenasa (G6PD) með súlfónýlúrealýfjum getur leitt til rauðalosblóðleysis. Þar sem glímepíríð tilheyrir efnaflokki súlfónýlúrealýfja ber að gæta varúðar hjá sjúklingum með G6PD-skort og taka til athugunar að nota í staðinn lyf sem ekki innihalda súlfónýlúrea.

Augnsjúkdómar

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um nýtilkominn eða versnandi sjónudepilsbjúg vegna sykursýki og minnkandi sjónskerpu í tengslum við thiazólídíndíón-lyf, þar með talið pioglitazón. Margir þessara sjúklinga kvörtuðu um samhliða búg í útlimum. Ekki er víst hvort beint samband er á milli pioglitazóns og sjónudepilsbjúgs, en læknar sem ávísar lyfinu ættu að vera vakandi fyrir hugsanlegum sjónudepilsbjúg ef sjúklingar kvarta um truflanir á sjónskerpu og íhuga ætti að senda sjúkling til augnlæknis ef við á.

Fjölblöðruheilkenni í eggjastokkum

Egglos geta hafist á ný sem afleiðing af aukinni virkni insúlíns hjá sjúklingum sem fá pioglitazón-meðferð og eru með fjölblöðruheilkenni í eggjastokkum. Hugsanlegt er að þessir

sjúklingar geti orðið þungaðir. Sjúklingar skulu aðvaraðir um mögulega þungun og ef sjúklingur óskar eftir að verða þungaður eða ef þungun á sér stað, skal meðferð stöðvuð (sjá kafla 4.6).

Annað

Heildargreining á tilkynningum um beinbrot sem aukaverkun úr slembuðum, tvíblindum klínískum samanburðarrannsóknum leiddi í ljós aukna tíðni beinbrota hjá konum (sjá kafla 4.8).

Reiknuð beinbrotatíðni var 1,9 brot á hver 100 sjúklingaár hjá konum sem meðhöndlaðar voru með pioglítazóni og 1,1 brot á hver 100 sjúklingaár hjá konum sem meðhöndlaðar voru með samanburðarlyfi. Umframáhætta á brotum sem sást hjá konum í þessu gagnasafni pioglítazóns er þar af leiðandi 0,8 brot á hver 100sjúklingaár af notkun lyfsins.

Sumar faraldsfræðilegar rannsóknir hafa bent til álíka aukinnar hættu á broti hjá bæði karlmönnum og konum.

Íhuga skal hættu á brotum við langtíma meðhöndlun sjúklinga með pioglítazóni (sjá kafla 4.8).

Nota skal pioglítazón með varúð við samhliða gjöf cytókróm P450 2C8 hemla (s.s. gemfibrozíl) eða örva (s.s. rifampicín). Fylgjast skal náið með blóðsykursstjórnun. Íhuga skal skammtaæðlögun fyrir pioglítazón innan ramma ráðlagðra skammta eða gera breytingar á sykursýkismeðferð (sjá kafla 4.5).

Töflurnar innihalda laktósaeinhýdrat og skulu þar af leiðandi ekki gefnar sjúklingum með sjaldgæft arfgengt galaktósaþjól, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar formlegar rannsóknir á milliverkunum við Tandemact, en hins vegar hefur samhliða notkun virku efnanna við meðferð sjúklinga ekki leitt til neinna óvæntra milliverkana. Eftirfarandi staðhæfingar lýsa þeim upplýsingum sem fyrir hendi eru um virku efnin (pioglítazón og glímepíríð).

Pioglítazón

Greint hefur verið frá þrefaldri hækkun á AUC fyrir pioglítazón við samtímis gjöf pioglítazóns og gemfibrozíls (cytókróm P450 2C8 hemill). Hugsanlega þarf því að minnka skammta pioglítazóns þegar það er gefið samtímis gemfibrozíli. Íhuga skal að fylgjast náið með blóðsykursstjórnun (sjá kafla 4.4). Samtímis gjöf pioglítazóns og rifampicíns (sem er cytókróm P450 2C8 hvati) hefur leitt til 54 % lækkunar á AUC fyrir pioglítazón. Hugsanlega þarf því að auka skammta pioglítazóns þegar það er gefið með rifampicíni. Íhuga skal að fylgjast náið með blóðsykursstjórnun (sjá kafla 4.4).

Rannsóknir á milliverkunum hafa sýnt að pioglítazón hefur engin marktæk áhrif hvorki á lyfjahvörf né lyfhrif digoxíns, warfaríns, phenprocoumons og metformíns. Samhliða gjöf pioglítazóns með sulfónýlúrea-lyfjum virðist ekki hafa áhrif á lyfjahvörf sulfónýlúrea. Rannsóknir á mönnum benda ekki til virkjunar á helstu örvanlegum cytókrómum P450, 1A, 2C8/9 og 3A4. *In vitro* rannsóknir hafa ekki sýnt hömlun á neina af undirflokkum cytókróms P450. Ekki er að vænta milliverkana við efni sem eru umbrotin af þessum ensímum, t.d. getnaðarvarnartöflur til inntöku, ciklósporín, kalsíumgangaloka og HMGCoA redúktasa hemla.

Glímepíríð

Ef glímepíríð er tekið samhliða tilteknum öðrum lyfjum, getur bæði komið fram óæskileg aukning og minnkun á blóðsykurslækkandi áhrifum glímepíríðs. Af þeim sökum ber einungis að taka önnur lyf samhliða Tandemact með fullri vitneskju (eða samkvæmt ávísun) læknis.

Miðað við reynslu af notkun glímepíríðs og annarra súlfónýlúra-lyfja er nauðsynlegt að minnst á eftirfarandi milliverkanir.

Blóðsykurslækkandi áhrif geta magnast, og af þeim sökum getur í sumum tilvikum komið fram blóðsykursfall, þegar eitthvert eftirtalinna virkra efna er tekið, t.d.:

fenýlbútazón, azaprópazón og oxýfenbútazón
insúlín og sykursýkislyf til inntöku
metformín
salicíylöt og p-aminó-salicýlsýra
vefaukandi sterar og karlhormón
klóramfeníkól
klaritrómýcín
kúmarín blóðþynningarlyf
dísópyramíð
fenflúramín
fibröt
angiótensín-breytiensím (ACE) hemlar
flúoxetín
allópúrínól
hamlandi lyf gegn adrenvirkni
cýkló-, tró- og ífosfamíð
súlfinpýrazón
tiltekin langvirk súlfónamíð
tetracyklín
MAO-hemlar
kínólón sýklalyf
próbenecíð
míkónazól
pentoxýfýllín (stór skammtur utan meltingarveggar)
trító kvalín
flúkónazól

Dregið getur úr blóðsykurslækkandi áhrifum, og af þeim sökum getur glúkósagildi í blóði hækkað, þegar eitthvert eftirtalinna virkra efna er tekið, t.d.:

östrógen og prógestagen,
þvagræsilyf, tíazíð þvagræsilyf,
skjaldkirtilsörvandi lyf, sykursterar,
fenótíazín afleiður, klórprómazín,
adrenalín og adrenvirk lyf,
nikótínsýra (stórir skammtar) og nikótínsýruafleiður,
hægðalyf (langtímanotkun),
fenýtóín, díazoxíð,
glúkagon, barbitúrsýrur og rífampicín,
acetózólamíð.

H₂ hemlar, beta-blokkar, klónidín og reserpín geta hvort sem er magnað eða dregið úr blóðsykurslækkandi áhrifum.

Undir áhrifum andadrenvirkra efna, á borð við beta-blokka, klónidín, gúanetidín og reserpín, geta aðvörunarmerki um adrenvirk andsvör gegn blóðsykursfalli minnkað eða horfið.

Áfengisneysla getur magnað eða dregið úr blóðsykurslækkandi áhrifum glímepíríðs á ófyrirsjáanlegan hátt.

Glímepíríð getur annað hvort magnað eða dregið úr áhrifum kúmarín-afleiða.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri / Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Notkun Tandemact er ekki ráðlögð hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir. Ef kona kys að verða þunguð, skal hætta meðferð með Tandemact.

Meðganga

Áhætta tengd pioglítazóni

Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun pioglítazóns á meðgöngu. Dýrarannsóknir á pioglítazóni hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Áhætta tengd glímepíríði

Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun glímepíríðs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun sem voru mjög líklega tengdar lyfjafræðilegri verkun (blóðsykurslækkun) glímepíríðs.

Ekki má nota Tandemact á meðgöngu (sjá kafla 4.3). Ef þungun á sér stað skal hætta meðferð með Tandemact.

Brjóstagjöf

Súlfónýlúrea-afleiður á borð við glímepíríð berast í brjóstamjólk. Pioglítazón hefur fundist í mjólk hjá rottum. Ekki er þekkt hvort pioglítazón skilst út í brjóstamjólk.

Konur sem hafa barn á brjósti mega ekki nota Tandemact (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Í dýrarannsóknum á frjósemi með pioglítazóni, komu engin áhrif fram á mökunar-, frjóvgunar- eða frjósemissuðla.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tandemact hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hæfni sjúklings til að einbeita sér og bregðast við getur verið skert vegna blóðsykurslækkunar eða blóðsykurshækkunar af völdum glímepíríðs, eða t.d. vegna sjónskerðingar. Þetta getur haft í för með sér hættu við aðstæður þar sem þessi hæfni er sérstaklega mikilvæg (t.d. við akstur bifreiðar eða notkun véla).

Ráðleggja ber sjúklingum að gera varúðarráðstafanir til þess að forðast blóðsykursfall meðan þeir eru að aka. Þetta er sérstaklega mikilvægt fyrir þá sem fá litla eða enga fyrirboða um blóðsykursfall eða verða oft fyrir blóðsykursfalli. Íhuga ber hvort ráðlegt sé að aka eða stjórna vélum þegar þannig er ástatt.

Sjúklingar sem finna fyrir sjóntruflunum skulu gæta varúðar við akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir aukaverkanamynstur

Klínískar rannsóknir hafa verið gerðar með samhliða gjöf pioglítazóns og glímepíríðs (sjá kafla 5.1). Of mikil blóðsykurslækkun kemur aðallega fram strax vegna súlfónýlúreahluta Tandemact. Næstum alltaf má ná stjórn á viðbrögðunum með því að taka strax inn kolvetni (sykur). Þetta eru alvarleg viðbrögð sem geta sjaldan komið fram ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) (sjá kafla 4.4). Miðlungi alvarleg til alvarleg blóðflagnafæð, hvítkornafæð, rauðkornafæð, kyrningafæð, kyrningahrap, blóðlýsublóðleysi

og blóðfrumnaþæð geta mjög sjaldan komið fram ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$). (sjá kafla 4.4). Önnur viðbrögð svo sem beinbrot, þyngdaraukning og bjúgur geta verið algeng ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá í tvíblindum rannsóknnum og eftir markaðssetningu eru talðar upp hér að neðan samkvæmt MedDRA líffæraflokkum og tíðni. Tíðni er skilgreind sem hér segir: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers líffæraflokks eru aukaverkanir skráðar í röð eftir lækkanði tíðni og síðan eru alvarlegustu aukaverkanirnar talðar upp fyrst.

Aukaverkun	Tíðni aukaverkana		
	Pioglitazón	Glímepíríð	Tandemact
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			
sýking í efri hluta öndunarvegs	algengar		algengar
skútabólga	sjaldgæfar		sjaldgæfar
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)			
krabbamein í þvagblöðru	sjaldgæfar		sjaldgæfar
Blóð og eitlar			
blóðmeinafræðilegar breytingar ¹		mjög sjaldgæfar	mjög sjaldgæfar
Ónæmiskerfi			
ofnæmislost ²		koma örsjaldan fyrir	koma örsjaldan fyrir
æðabólga vegna ofnæmis ²		koma örsjaldan fyrir	koma örsjaldan fyrir
ofnæmi og ofnæmisviðbrögð ³	tíðni ekki þekkt		tíðni ekki þekkt
Efnaskipti og næring			
blóðsykurslækkun			sjaldgæfar
aukin matarlyst			sjaldgæfar
Taugakerfi			
sundl			algengar
skert húðskyn	algengar		algengar
höfuðverkur			sjaldgæfar
svefnleysi	sjaldgæfar		sjaldgæfar
Augu			
sjóntruflanir ⁴	algengar		sjaldgæfar
sjónudepilsbjúgur	tíðni ekki þekkt		tíðni ekki þekkt
Eyru og völungarhús			
svimi			sjaldgæfar
Meltingarfæri⁵			
vindgangur			algengar
uppköst		koma örsjaldan fyrir	koma örsjaldan fyrir
niðurgangur		koma örsjaldan fyrir	koma örsjaldan fyrir
ógleði		koma örsjaldan fyrir	koma örsjaldan fyrir
kviðverkur		koma örsjaldan fyrir	koma örsjaldan fyrir

Aukaverkun	Tíðni aukaverkana		
	Pioglitazón	Glímepíríð	Tandemact
þrýstingur í kviðarholi		koma örsjaldan fyrir	koma örsjaldan fyrir
mettunartilfinning		koma örsjaldan fyrir	koma örsjaldan fyrir
Lifur og gall⁶			
lifrarbólga		koma örsjaldan fyrir	koma örsjaldan fyrir
skert lifrarstarfsemi (með gallteppu og gulu)		koma örsjaldan fyrir	koma örsjaldan fyrir
Húð og undirhúð			
svitamyndun			sjaldgæfar
ofnæmi fyrir ljósi		koma örsjaldan fyrir	koma örsjaldan fyrir
ofsakláði ²		tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt
kláði ²		tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt
útbrot ²		tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt
Stoðkerfi og stoðvefur			
beinbrot ⁷	algengar		algengar
Nýru og þvagfæri			
sykur í þvagi			sjaldgæfar
prótein í þvagi			sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			
bjúgur ⁸			algengar
þreyta			sjaldgæfar
Rannsóknaniðurstöður			
þyngdaraukning ⁹	algengar	algengar	algengar
hækkun mjólkursýru dehydrogenasa			sjaldgæfar
lækkun natríums í sermi		koma örsjaldan fyrir	koma örsjaldan fyrir
hækkun alanínamínótransferasa ¹⁰	tíðni ekki þekkt		tíðni ekki þekkt

Lýsing á völdum aukaverkunar

¹ Miðlungi alvarleg til alvarleg blóðflagnafæð, hvítkornafæð, rauðkornafæð, kyrningafæð, kyrningahráp, rauðalosblóðleysi og blóðfrumnafæð getur komið fram. Þetta gengur venjulega til baka ef meðferðinni er hætt.

² Örsjaldan kunna væg ofnæmisviðbrögð að þróast yfir í alvarleg viðbrögð með mæði, blóðþrýstingsfalli og stundum losti. Vart getur orðið ofnæmisviðbragða í húð, á borð við kláða, útbrot og ofsakláða. Fram getur komið víxlofnæmi af völdum súlfónýlúrea-lyfja, súlfónamíða eða tengdra efna.

³ Eftir að lyfið kom á markað hefur verið greint frá tilvikum um ofnæmisviðbrögð hjá sjúklingum á pioglitazón meðferð. Bráðafnæmi, ofnæmisbjúgur og ofsakláði eru á meðal þessara viðbragða.

⁴ Sjóntruflunum hefur aðallega verið lýst í byrjun meðferðar og hefur það verið tengt breytingum á blóðsykri vegna tímabundinna breytinga á tútnun (turgidity) og ljósbrotstuðli augasteinsins eins og sést með öðrum lyfjum sem lækka blóðsykur.

⁵ Kvartanir frá meltingarvegi eru örsjaldgæfar og leiða sjaldan til þess að hætta þurfi meðferð.

⁶ Hækkun á lifrarendímum getur komið fram. Örsjaldan getur lifrarstarfsemi skerast (t.d. með gallteppu og gulu) og sömuleiðis getur komið fram lifrabólga sem gæti ágerst yfir í lifrabílin.

⁷ Gerð var heildargreining (pooled analysis) á tilkynningum um beinbrot úr slembuðum, tvíblindum klínískum samanburðarrannsóknnum hjá meira en 8.100 sjúklingum sem fengu meðferð með pioglitazóni og 7.400 sem fengu samanburðarmeðferð og stóðu rannsóknirnar yfir í allt að 3,5 ár. Hærri tíðni brota sást hjá konum sem tóku pioglitazón (2,6 %) en samanburðarlyf (1,7 %). Engin aukning á tíðni beinbrota sást hjá karlmönnum sem meðhöndlaðir voru með pioglitazóni (1,3 %) samanborið við samanburðarlyf (1,5 %).

Í rannsókninni PROactive sem stóð í 3,5 ár, urðu 44/870 (5,1 %; 1,0 brot á hver 100 sjúklingaár) konur sem meðhöndlaðar voru með pioglitazóni fyrir brotum samanborið við 23/905 (2,5 %; 0,5 brot á hver 100 sjúklingaár) konur sem meðhöndlaðar voru með samanburðarlyfi. Aukin hætta á beinbrotum hjá konum sem fengu pioglitazón í þessari rannsókn er því 0,5 brot við notkun í hver 100 sjúklingaár. Engin aukning á tíðni brota sást hjá karlmönnum sem meðhöndlaðir voru með pioglitazóni (1,7 %) samanborið við samanburðarlyf (2,1 %). Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá beinbrotum bæði hjá karlkyns og kvenkyns sjúklingum (sjá kafla 4.4).

⁸ Í klínískum samanburðarrannsóknnum sem stóðu í eitt ár var bjúgi lýst hjá 6–9 % sjúklinga sem fengu pioglitazón. Tíðni bjúgs í samanburðarhópum (súlfónýlúrea, metformín) var 2–5 %. Bjúgurinn var almennt vægur til miðlungsalvarlegur og varð venjulega ekki til þess að hætta þyrfti meðferð.

⁹ Í rannsóknnum með virku samanburðarlyfi sem stóðu í eitt ár var meðalþyngdaraukning með pioglitazóni í einlyfjameðferð 2–3 kg. Sambærilegar niðurstöður sástu í samanburðarhópi sem fékk súlfónýlúrea. Í rannsóknnum á samsettri meðferð, þar sem pioglitazóni var bætt við súlfónýlúrea-lyf, var meðalþyngdaraukning á einu ári 2,8 kg.

¹⁰ Í klínískum rannsóknnum með pioglitazóni var tíðni hækkana ALT í meira en þreföld eðlileg efri mörk, jöfn og við notkun lyfleysu en lægri en kom fram í samanburðarhópum sem fengu metformín eða súlfónýlúrea. Meðalþéttni lifrarendíma lækkaði við pioglitazón-meðferð.

Í klínískum samanburðarrannsóknnum hefur tíðni tilkynninga um hjartabilun verið sú sama hjá hópum sem fengu pioglitazón og þeim sem fengu lyfleysu, metformín og súlfónýlúrea, en hækkaði þegar lyfið var notað í samsettri meðferð með insúlíni. Í langtímarannsókn á áhrifum meðferðar á sjúklinga sem fyrir voru haldnir alvarlegum æðasjúkdómum í meginæðum var tíðni alvarlegrar hjartabilunar 1,6 % hærri við notkun pioglitazóns en lyfleysu sem viðbót við meðferð sem m.a. fólst í insúlíngjöf. Hins vegar leiddi þetta ekki til aukinnar dánartíðni í rannsókninni. Í þessari rannsókn á sjúklingum sem fengu pioglitazón og insúlín, sást herra prósentuhlutfall sjúklinga með hjartabilun hjá sjúklingum ≥ 65 ára samanborið við þá sem eru yngri en 65 ára (9,7 % samanborið við 4,0 %). Hjá sjúklingum sem nota insúlín en ekki pioglitazón var algengi hjartabilunar 8,2 % hjá þeim sem voru ≥ 65 ára samanborið við 4,0 % hjá sjúklingum yngri en 65 ára. Hjartabilun hefur verið tilkynnt eftir markaðssetningu pioglitazóns og oftast þegar pioglitazón var notað samhliða insúlíni eða hjá sjúklingum með sögu um hjartabilun (sjá kafla 4.4.).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Í klínískum rannsóknnum hafa sjúklingar tekið stærri skammta af pioglitazóni en 45 mg daglega sem er stærsti ráðlagður skammtur. Stærsti skammtur sem hefur verið tilkynntur er 120 mg/dag í fjóra daga og síðan 180 mg/dag í sjö daga, en tengdist engum einkennum.

Eftir að tekinn er inn of stór skammtur af glímepíríði er hætta á blóðsykursfalli, sem varir í 12 til 72 klst. Þótt sjúklingur jafni sig getur blóðþrýstingsfallið endurtekið sig. Allt að sólarhringur getur

liðið þar til einkenna verður vart eftir að lyfið er tekið inn. Almennt er mælt með eftirliti á sjúkrahúsi. Ógleði, uppköst og uppmagálsverkir geta komið fram. Blóðsykursfallið getur almennt haft í för með sér taugaeinkenni á borð við eirðarleysi, skjálfta, sjóntruflanir, erfiðleika við samhæfingu, syfju, dá og krampa.

Meðferð við ofskömmtn Tandemact er aðallega fólgin í því að hindra frásog glímepíríðs með því að framkalla uppköst og síðan að drekka vatn eða límonaði með virkum lyfjakolum (aðsogsefni) og natríumsúlfati (hægðalosandi efni). Ef mikið magn hefur verið tekið inn er mælt með magaskolun og virkum lyfjakolum og natríumsúlfati í kjölfarið. Ef um (alvarlega) ofskömmtn er að ræða er mælt með að leggja sjúklinginn inn á gjörgæsludeild sjúkrahúss. Byrja skal að gefa glúkósa eins fljótt og auðið er, ef nauðsyn krefur með því að gefa stakan 50 ml skammt af 50 % lausn í bláæð. Í kjölfarið skal síðan gefa 10 % innrennslislausn og fylgjast gaumgæfilega með glúkósagildi í blóði. Frekari meðferð skal miða við einkenni.

Við meðferð blóðsykursfalls hjá kornabörnum og ungum börnum, sem hafa tekið Tandemact inn í ógáti, verður að gæta þess sérstaklega að stilla glúkósaskammtinn vandlega til að þess að forðast að valda hættulegri blóðsykurshækkun. Hafa skal náð eftirlit með blóðsykri.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: sykursýkilyf, blóðsykurslækkandi lyf til inntöku í blöndum, ATC-flokkur: A10BD06.

Tandemact er sambland af tveimur virkum blóðsykurslækkandi efnum og með samverkandi áhrifum til að bæta blóðsykursstjórnun hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2: Pioglitazón er hluti af thiazólídíníón-flokknum og glímepíríð er hluti af sulfónýlúrea-flokknum. Thiazólídíníón-lyf virka fyrst og fremst með því að draga úr insúlín móttöðu og sulfónýlúrea-lyf fyrst og fremst með því að örva insúlínlosun frá betafrumum í brisi.

Pioglitazón

Áhrif pioglitazóns kunna að stafa af minnkun insúlín móttöðu. Verkun pioglitazóns virðist stafa af örvun sértækra kjarnaviðtaka (peroxisome proliferator activated receptor gamma), sem leiðir til meira næmi fyrir insúlíni í lifrar-, fitu- og vöðvafrumum stoðkerfis í dýrum. Sýnt hefur verið fram á að meðferð með pioglitazóni dregur úr losun glúkósa frá lifur og eykur útlæga nýtingu glúkósa þegar um er að ræða aukna insúlín móttöðu.

Stjórnun blóðsykurs, bæði fastandi og eftir máltíðir, batnaði hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Bætt stjórnun blóðsykurs tengist lægri þéttni insúlíns, bæði fastandi og eftir máltíðir. Klínísk rannsókn, þar sem bornar voru saman einlyfjameðferðir með pioglitazóni og glíklazíði, var lengd í tvö ár til þess að meta tíma þar til meðferð bregst (skilgreint sem þegar $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ eftir fyrstu sex mánuði í meðferð). Kaplan-Meier greining sýndi styttri tíma þar til meðferð brást hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með glíklazíði samanborið við pioglitazón. Eftir tvö ár var stjórnun blóðsykurs (skilgreint sem $HbA_{1c} < 8\%$) viðhaldið hjá 69 % sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með pioglitazóni samanborið við 50 % sjúklinga á glíklazíði. Í rannsókn á samsettri meðferð sem stóð í tvö ár og samanburður gerður milli pioglitazóns og glíklazíðs þegar þeim var bætt við metformín var stjórnun blóðsykurs svipuð milli meðferðarhópa eftir eitt ár þegar hún var mæld sem meðalbreyting frá grunnlínu á HbA_{1c} . HbA_{1c} hækkaði hægar hjá pioglitazóni en hjá glíklazíði meðan á seinna árinu stóð.

Í rannsókn með samanburði við lyfleysu var sjúklingum með ófullnægjandi blóðsykursstjórnun, þrátt fyrir tilraunir til að finna ákjósanlegasta skammt af insúlíni í 3 mánuði, slembiraðað til að fá pioglitazón eða lyfleysu í 12 mánuði. Hjá sjúklingum sem fengu pioglitazón varð 0,45 % meðallækkun á HbA_{1c} samanborið við þá sem héldu áfram að nota insúlín eitt sér og minnkun varð á insúlínskammtinum hjá hópnum sem meðhöndlaður var með pioglitazóni.

Greining á insúlínviðnámi (HOMA analysis, homeostasis model assessment) sýnir að pioglítazón bætir virkni beta frumna og eykur insúlínnæmi. Klínískar rannsóknir sem hafa staðið í tvö ár sýna að þessi áhrif haldast.

Í klínískri rannsókn sem stóð í eitt ár var stöðug tölfraðilega marktæk lækkun á albúmin/kreatínín hlutfallinu borið saman við grunnlínu með pioglítazóni.

Áhrif pioglítazóns (45 mg skammtur í einlyfjameðferð samanborið við lyfleysu) voru rannsökuð í lítilli 18 vikna rannsókn hjá sjúklingum með tegund 2 sykursýki. Pioglítazón tengdist marktækt þyngdaraukningu. Innyflafita minnkaði marktækt, en massi kviðfitu jókst. Svipaðar breytingar í fitudreifingu líkamans hafa verið tengdar bættu insúlínnæmi. Í flestum klínískum rannsóknum, lækkuðu heildarþríglýseríðar og fríar fitusýrur í plasma og gildi HDL-kólesteróls hækkuðu samanborið við lyfleysu, en smávægileg en ekki klínískt marktæk aukning fannst á gildum LDL-kólesteróls. Í klínískum rannsóknum sem stóðu í allt að tvö ár lækkaði pioglítazón heildarþríglýseríða og fríar fitusýrur í plasma og hækkaði gildi HDL-kólesteróls samanborið við lyfleysu, metformín eða glíklazíð. Pioglítazón olli ekki tölfraðilega marktækri lækkun á gildum LDL-kólesteróls samanborið við lyfleysu en lækkun sást hjá metformíni og glíklazíði. Í rannsókn sem stóð í 20 vikur lækkaði pioglítazón of há gildi þríglýseríða eftir máltíð með því að draga úr frásogi og myndun þríglýseríða í lifur jafnframt því að lækka fastandi þríglýseríða. Þessi áhrif voru óháð áhrifum pioglítazóns á stjórnun blóðsykurs og voru tölfraðilega marktækt frábrugðin glíbenklamíði.

Í rannsókninni PROactive, langtímarannsókn á áhrifum á hjarta- og æðakerfið, var 5.238 sjúklingum sem haldnir voru sykursýki af tegund 2 og alvarlegum æðasjúkdómi í meginæðum slembiraðað til að fá pioglítazón eða lyfleysu til viðbótar við þáverandi meðferð við sykursýki og hjarta- og æðasjúkdómum í allt að 3,5 ár. Meðalaldur rannsóknarþýðisins var 62 ár; sjúklingarnir höfðu að meðaltali verið haldnir sykursýki í 9,5 ár. Um það bil þriðjungur sjúklinganna var að nota insúlín samhliða metformíni og/eða súlfónýlúrea. Til að uppfylla þáttökuskilyrðin þurfti eitt eða fleira af eftirfarandi að eiga við um sjúklingana: hjartadrep, heilablóðfall, hjartaþræðing eða hjáveituaðgerð á kransæðum, brátt kransæðaheilkenni, kransæðasjúkdómur eða stíflusjúkdómur í útæðum. Nánast helmingur sjúklinga hafði áður fengið hjartadrep og u.þ.b. 20 % höfðu fengið heilablóðfall. Um það bil helmingur rannsóknarþýðisins uppfyllti að minnsta kosti tvö af framangreindum þáttökuskilyrðum að því er varðar sögu um hjarta- og æðasjúkdóma. Nánast allir þátttakendur (95 %) voru að nota lyf við hjarta- og æðasjúkdómum (beta-blokka, angíótensín breytiensím (ACE)-hemla, angíótensín-II-blokka, kalsíumgangaloka, nítröt, þvagræsilyf, asetýlsalisýlsýru, statín, fibröt).

Þó að rannsóknin hafi mistekist að því er varðar samsettan meginendapunkt, þ.e. dánartíðni af öllum orsökum, óbanvænt hjartadrep, heilablóðfall, brátt kransæðaheilkenni, meiri háttar aflimum á fæti og aðgerðir til að endurheimta blóðrás í kransæðum eða fótæðum, benda niðurstöður til þess að ekki þurfi að hafa áhyggjur af langtímaáhrifum pioglítazóns á hjarta- og æðakerfið. Hins vegar jókst nýgengi bjúgs, þyngdaraukningar og hjartabilunar. Ekki varð vart neinnar aukningar á dánartíðni vegna hjartabilunar.

Glímepíríð

Glímepíríð verkar fyrst og fremst með því að örva insúlínlosun frá betafrumum í brisi. Eins og á við um önnur súlfónýlúrea-lyf byggist þessi verkun á aukinni svörun betafrumna í brisi við lífeðlisfræðilegri glúkósaörvun. Þar að auki virðist glímepíríð hafa áberandi áhrif utan briss eins og einnig er haldið fram um önnur súlfónýlúrea-lyf.

Insúlínlosun

Súlfónýlúrea-lyf tempra insúlínseytingu með því að loka ATP-næmum kalíumgöngum í frumuhimnu betafrumna. Lokun á kalíumgöngunum framkallar afskautun betafrumunnar og leiðir til – með því að opna kalsíumgöngin – aukins kalsíumflæðis inn í frumuna. Þetta leiðir til insúlínlosunar með útfrumun. Glímepíríð binst með miklum skiptihraða (high exchange rate) við prótein á frumuhimnu betafrumna sem tengist ATP-virku kalíumgöngunum en er ekki hinn venjulegi bindingarstaður fyrir súlfónýlúrea.

Áhrif utan briss

Áhrif utan briss eru t.d. betra næmi útvefja fyrir insúlíni og minnkað frásog insúlíns í lifur.

Frásog glúkósa úr blóði í útlægan vöðva- og fituvef verður fyrir tilstilli sérstakra flutningspróteina, sem staðsett eru í frumuhimnum. Flutningur glúkósa inn í þessa vefi er það skref sem takmarkar notkunarhraða glúkósa. Glímepíríð veldur mjög hraðri aukningu á fjölda virkra sameinda sem stunda glúkósaflutning í plasmahimnu vöðva- og fitufrumna, og örvar þannig upptöku glúkósa. Glímepíríð eykur virkni fosfólípasa-C, sem er sérvirkur gagnvart glýkósýl-fosfatídýlínósítóli, og fylgni gæti verið milli þeirra áhrifa og örvunar á fitumyndun og sykurmýndun í einstökum fitu- og vöðvafrumum. Glímepíríð heftir glúkósaframleiðslu í lifur með því að auka þéttni frúktósa-2,6-tvífosfats inni í frumunum, sem heftir síðan nýmyndun glúkósa.

Almennt

Heilbrigðir einstaklingar þurfa að taka inn 0,6 mg að lágmarki til þess að vart verði verkunar. Verkun glímepíríðs er skammtaháð og helst óbreytt við sömu aðstæður. Lífeðlisfræðileg svörun við snarpri líkamsáreynslu, minnkun á insúlíseytingu, er enn fyrir hendi við notkun glímepíríðs.

Ekki var marktækur munur á verkun eftir því hvort glímepíríð var gefið 30 mínútum eða rétt fyrir máltíð. Hjá sjúklingum með sykursýki er unnt að hafa góða stjórn á umbrotum allan sólarhringinn með því að gefa stakan skammt einu sinni á dag.

Þó að hýdroxýumbrotsefni glímepíríðs hafi valdið smávægilegri en marktækri minnkun á glúkósa í sermi hjá heilbrigðum einstaklingum, eru þau áhrif einungis lítilvægur hluti af heildaráhrifunum.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Tandemact hjá öllum undirhópum barna við sykursýki af tegund 2 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Tandemact

Rannsóknir á sjálfboðaliðum hafa sýnt að notkun á Tandemact jafngildi því að gefa pioglítazón og glímepíríð sem aðskildar töflur.

Eftirfarandi staðhæfingar lýsa lyfjahvörfum virkra innihaldsefna Tandemact.

Pioglítazón

Frásog

Pioglítazón frásogast hratt eftir inntöku og næst hámarkspéttni óbreytts pioglítazóns í plasma venjulega 2 tímum eftir inntöku. Plasmapéttni var skammtaháð við skammta á bilinu 2-60 mg. Stöðug þéttni næst eftir 4-7 daga inntöku. Endurteknir skammtar valda ekki uppsöfnun lyfsins eða umbrotsefna. Matur hefur ekki áhrif á frásog. Aðgengi er meira en 80 %.

Dreifing

Áætlað dreifingarrúmmál hjá mönnum er 0,25 l/kg.

Pioglítazón og öll virk umbrotsefni eru mikið próteinbundin (> 99 %).

Umbrot

Pioglítazón er mikið umbrotið í lifur með hýdroxýleringu alífatískra metýlen-hópa, sem fer aðallega um cýtókróm P450 2C8, þrátt fyrir að önnur ísóform geti tengst umbrotum í minna mæli. Þrjú af sex þekktum umbrotsefnum eru virk (M-II, M-III og M-IV). Þegar tekið hefur verið tillit til virkni, þéttni

og próteinbindingar eru pioglítazón og umbrotsefni M-III jafn virk. Á sama grundvelli er M-IV u.þ.b. þrefalt virkara en pioglítazón, en virkni M-II er minnst.

In vitro rannsóknir hafa ekki sýnt nein merki þess að pioglítazón hemji neinn af undirflokkum cýtókróms P450. Engin örvin finnst á helstu örvanlegu P450 ísóensímum 1A, 2C8/9 og 3A4 í mönnum.

Rannsóknir á milliverkunum hafa sýnt að pioglítazón hefur engin marktæk áhrif hvorki á lyfhrif né lyfjahvörf digoxíns, warfaríns, phenprocoumons og metformíns. Sýnt hefur verið fram á aukningu á styrk pioglítazóns í plasma þegar það er gefið samhliða gemfibrózíli (sem er cýtókróm P450 2C8 hemill), en minnkun á styrk pioglítazóns í plasma þegar það er gefið samhliða rifampicíni (P450 2C8 örvi) (sjá kafla 4.5).

Brotthvarf

Eftir inntöku geislamerkts pioglítazóns í mönnum, voru heimtur á geislavirkni aðallega í saur (55 %) og í minna mæli í þvagi (45 %). Í dýrum, finnst einungis smávægilegt magn af óbreyttu pioglítazóni í þvagi eða saur. Helmingunartími óbreytts pioglítazóns í plasma í mönnum er 5 til 6 tímar og helmingunartími allra virkra umbrotsefna þess er 16 til 23 tímar.

Línulegt/ólinulegt samband

Rannsóknir með stökum skömmtum sýna fram á línuleg lyfjahvörf á ráðlögðu skammtabili.

Aldraðir

Lyfjahvörf eftir að stöðug þéttni hefur náðst er svipuð meðal sjúklinga 65 ára og eldri og hjá ungum sjúklingum.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Þéttni pioglítazóns og umbrotsefna þess í plasma er lægri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi en hjá heilbrigðum, en eftir inntöku er úthreinsun pioglítazóns svipuð. Því er þéttni af fríu (óbundnu) pioglítazóni óbreytt.

Sjúklingar með skerta lifrarárfsemi

Heildarplasmaþéttni pioglítazóns er óbreytt, en með auknu dreifingarrúmmáli. Innri úthreinsun er því lægri og tengist hækkun á fríu pioglítazóni.

Glímepíríð

Frásög

Aðgengi glímepíríðs eftir inntöku er algert. Neysla á mat hefur engin marktæk áhrif á frásög, frásögshraði minnkar einungis lítillega. Hámarksþéttni í sermi (C_{max}) næst u.þ.b. 2,5 klst. eftir inntöku (að meðaltali 0,3 µg/ml við margendurtekna 4 mg skammta á dag).

Dreifing

Glímepíríð hefur afar lítið dreifingarrúmmál (u.þ.b. 8,8 lítrar) sem jafngildir u.þ.b. dreifingarrými albúmins, mikla próteinbindingu (> 99 %) og litla úthreinsun (u.þ.b. 48 ml/mín).

Hjá dýrum skilst glímepíríð út í mjólk. Glímepíríð flyst til fylgjunnar. Lyfið kemst í litlum mæli yfir blóð-heila þröskuldinn.

Umbrot og brotthvarf

Ríkjandi helmingunartími í sermi er að meðaltali u.þ.b. 5 til 8 klst., en hann skiptir máli varðandi þéttni í sermi við margendurtekna skammta. Eftir stærri skammta sást örlítið lengri helmingunartími.

Eftir stakan skammt af geislamerktu glímepíríði, voru heimtur á 58 % af geislavirkninni í þvagi og 35 % í saur. Ekkert óbreytt efni fannst í þvagi. Tvö umbrotsefni – að öllum líkindum eftir umbrot í lifur (helsta ensímið er CYP2C9) – fundust bæði í þvagi og saur: hýdroxýafleiðan og karboxýafleiðan. Eftir inntöku glímepíríðs var lokahelmingunartími hýdroxýafleiðunnar 3 til 6 tímar og karboxýafleiðunnar 5 til 6 tímar.

Samanburður á stökum og margendurteknum skömmtum einu sinni á dag leiddu ekki í ljós marktækan mismun á lyfjahvörfum og mismunur milli einstaklinga var afar lítill. Engin marktæk uppsöfnun verður.

Lyfjahvörf voru svipuð hjá körlum og konum, og jafnframt hjá ungum og öldnum (yfir 65 ára) sjúklingum. Hjá sjúklingum með litla kreatínínúthreinsun var tilhneiging til aukinnar úthreinsunar glímepíríðs og minnkaðrar meðalþéttni í sermi. Að öllum líkindum mátti rekja það til hraðari útskilnaðar vegna minni próteinbindingar. Útskilnaður umbrotsefnanna tveggja í nýrum var skertur. Þegar á heildina er litið þarf ekki að gera ráð fyrir aukinni hættu á uppsöfnun hjá slíkum sjúklingum.

Lyfjahvörf fimm sjúklinga, sem ekki voru haldnir sykursýki, eftir skurðaðgerð á gallrás voru svipuð og hjá heilbrigðum einstaklingum.

Línulegt/ólinulegt samband

Línulegt samband er á milli skammts og bæði C_{max} og AUC (flatarmáls undir tíma/blóðþéttniferli).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engar dýrarannsóknir hafa verið framkvæmdar á samsetningu Tandemact. Eftirfarandi upplýsingar komu fram í rannsóknum framkvæmdum á pioglitazóni eða glímepíríði, hvoru í sínu lagi.

Pioglitazón

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá músum, rottum, hundum og öpum, fannst aukning á rúmmáli plasma, blóðleysi og afturkvæm mismikil (eccentric) þykkun hjartavöðva. Auk þess fundust aukin fituupphleðsla og fituiferð. Þessi einkenni fundust í öllum dýrategundunum við plasmáþéttni sem er ≤ 4 sinnum hærri en við klíniska notkun. Í dýrarannsóknum á pioglitazóni sáust greinilegar hömlur á vexti fósturs. Það var rakið til verkunar pioglitazóns sem dregur bæði úr hækkuð insúlíns í blóði á meðgöngu og auknu insúlínviðnámi á meðgöngu, sem dregur úr aðgengi fóstursins að efnum sem eru nauðsynleg fyrir vöxt þess.

Í yfirgripsmiklum rannsóknum *in vivo* og *in vitro* fundust engin merki um að pioglitazón hefði eiturverkanir á erfðafni. Aukin tíðni ofvaxtar (karl- og kvendýr) og æxla (karldýr) í himnuvef í þvagblöðru fannst hjá rottum sem fengu pioglitazón í allt að 2 ár.

Gengið var út frá því að myndun og tilvist þvagfærasteina og eftirfylgjandi erting og ofvöxtur væru orsök æxlisvaxtar hjá karlkyns rottum. Rannsókn á orsökum sjúkdómsins hjá karlkyns rottum, sem stóð yfir í 24 mánuði, sýndi að gjöf pioglitazóns leiddi til aukinnar tíðni ofvaxtar í þvagblöðru. Þvagsýring með mataræði dró marktækt úr tíðni æxla en kom þó ekki að fullu í veg fyrir nýmyndun æxla. Þegar örkristallar voru til staðar jókst ofvöxtur en það var þó ekki talin meginástæða ofvaxtarins. Ekki er hægt að útiloka mikilvægi þessara niðurstaðna um æxlisvaldandi áhrif hjá karlkyns rottum fyrir menn.

Ekki fundust nein merki um æxlismyndun hjá músum af báðum kynjum. Ofvöxtur í þvagblöðru fannst ekki hjá hundum eða öpum eftir allt að 12 mánaða meðferð með pioglitazóni.

Í dýramódeli fyrir arfgeng kirtilsepager (adenomatous polyposis, FAP), jók meðferð með tveimur öðrum thiazólídindíónum fjölda æxla í ristli. Mikilvægi þessara breytinga er óþekkt.

Glímepíríð

Forklínísk áhrif sáust aðeins við skammta sem taldir eru vera það miklu stærri en hámarksskammtar fyrir menn, að litlu skipti fyrir klíniska notkun, eða stöfuðu af lyfhrifum (blóðsykursfalli). Þessi niðurstaða byggist á hefðbundnum rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðafni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun. Í hinum síðarnefndu (þar sem athugaðar voru eiturverkanir á fósturvísi, vanskapandi áhrif og

eiturverkanir á þroska), voru þær aukaverkanir sem fram komu talðar vera fylgikvillar blóðsykurslækkandi áhrifa sem lyfið framkallaði í kvendýrum og afkvæmum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Örkristallaður sellulósi
Natríum kroskarmellósi
Hýdroxýprópýlsellulósi
Laktósaeynhýdrat
Magnesíumsterat
Pólýsorbit 80

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

Ál/álþynnupakkningar með 28 töflum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 8. janúar 2007
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 09. september 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

08/2023

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is>).

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
County Wicklow
Írlandi

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskytt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Tandemact 30 mg/2 mg töflur

pioglítazón/glímepíríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 30 mg pioglítazón (sem hýdróklóríð) og 2 mg glímepíríð.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósaeinhýdrat. Sjá fylgiseðilinn til að fá frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/366/018 28 töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Tandemact 30 mg/2 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Tandemact 30 mg/4 mg töflur

pioglítazón/glímepíríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 30 mg pioglítazón (sem hýdróklóríð) og 4 mg glímepíríð.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósaeinhýdrat. Sjá fylgiseðilinn til að fá frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/366/006 28 töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Tandemact 30 mg/4 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Tandemact 30 mg/2 mg töflur

pioglítazón/glímepíríð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÐ

FYRIR DAGATALSPAKKNINGAR:

Má
Þri
Mi
Fi
Fö
Lau
Su

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Tandemact 30 mg/4 mg töflur

pioglítazón/glímepíríð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÐ

FYRIR DAGATALSPAKKNINGAR:

Má
Þri
Mi
Fi
Fö
Lau
Su

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Tandemact 30 mg/2 mg töflur

Tandemact 30 mg/4 mg töflur

pioglítazón/glímepíríð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Tandemact og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tandemact
3. Hvernig nota á Tandemact
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tandemact
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Tandemact og við hverju það er notað

Tandemact inniheldur pioglítazón og glímepíríð sem eru sykursýkislyf notuð til að stjórna magni blóðsykurs.

Það er notað hjá fullorðnum til meðferðar við sykursýki af tegund 2 (sem ekki er insúlínháð) þegar metformín hentar ekki. Sykursýki af tegund 2 kemur venjulega fram á fullorðinsárum þegar líkaminn annaðhvort framleiðir ekki nóg insúlín (hormónið sem stýrir blóðsykursmagni) eða nýtir ekki nægilega vel það insúlín sem framleitt er.

Tandemact hjálpar til við að stjórna sykurgili í blóðinu hjá þeim sem eru með sykursýki af tegund 2 með því að auka magnið af insúlíni sem er tiltækt og hjálpa líkamanum að nýta það betur. Læknirinn mun athuga hvort Tandemact er að virka 3 til 6 mánuðum eftir að þú byrjar að taka það.

2. Áður en byrjað er að nota Tandemact

Ekki má nota Tandemact

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir pioglítazóni, glímepíríði, öðrum súlfónýlúrea-lyfjum eða súlfónamíðum, eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert með hjartabilun, eða hefur áður greinst með hjartabilun
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm
- ef þú ert með ketónblóðsýringu vegna sykursýki (fylgikvilli sykursýki með skyndilegu þyngdartapi, ógleði eða uppköstum)
- ef þú átt við alvarleg nýrnavandamál að stríða
- ef þú ert með eða hefur haft krabbamein í þvagblöðru
- ef þú ert með blóð í þvagi sem læknirinn hefur ekki rannsakað
- ef þú ert með insúlínháða sykursýki (tegund 1)
- ef þú ert í dái vegna sykursýki
- ef þú ert þunguð
- ef þú ert með barn á brjósti

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Tandemact er notað (sjá einnig kafla 4)

- ef þú ert með hjartavandamál. Vart varð hjartabilun hjá fáeinum sjúklingum með langvarandi sykursýki af tegund 2 sem voru jafnframt haldnir hjartasjúkdómi eða höfðu áður fengið heilablóðfall og voru að nota bæði pioglitazón og insúlín. Láttu lækinn vita eins fljótt og auðið er ef vart verður einkenna um hjartabilun á borð við óvenjulega mæði eða hraða þyngdaraukningu eða staðbundinn þrota (bjúg).
- ef þú safnar vökva eða ert með vandamál tengd hjartabilun, einkum ef þú ert eldri en 75 ára. Ef þú tekur bólgueyðandi lyf sem geta einnig valdið vökvasöfnun og þrota, verður þú einnig að láta lækinn vita.
- ef þú ert með sérstaka tegund sykursýki sem leggst á augu og nefnist sjónudepilsbjúgur (bjúgur í aftari hluta augans) skaltu leita ráða hjá læknum ef þú tekur eftir breytingum á sjón.
- ef þú ert með lifrarvandamál. Þú þarft að fara í blóðprufu áður en þú byrjar að taka Tandemact til að kanna lifrarstarfsemi. Rannsóknina á að endurtaka reglulega. Láttu lækinn vita eins fljótt og unnt er ef þú finnur fyrir einkennum sem benda til lifrarvandamála (svo sem ógleði án skýringa, uppköst, magaverkur, þreyta, lystarleysi og/öð dökkt þvag) þar sem kanna þarf lifrarstarfsemina.
- ef þú ert með blöðrur á eggjastokkum (fjölblöðruheilkenni í eggjastokkum). Líkur á þungun gætu aukist því þú gætir haft egglos meðan þú tekur Tandemact. Ef þetta á við um þig skalt þú nota viðeigandi getnaðarvarnir til að komast hjá óráðgerðri þungun.
- ef þú tekur nú þegar önnur lyf til meðferðar við sykursýki.
- ef þú ert með vandamál tengd ensíminu glúkósa-6-fosfódehýdrogenasa, þar sem það getur fækkað rauðum blóðkornum.

Þú gætir einnig fundið fyrir fækkun blóðkorna (blóðleysi). Læknirinn tekur e.t.v. blóðprufur til að fylgjast með fjölda blóðkorna og lifrarstarfsemi hjá þér.

Blóðsykursfall

Þegar þú tekur Tandemact getur blóðsykurinn farið niður fyrir eðlileg mörk hjá þér (blóðsykursfall). Ef þú finnur fyrir einkennum blóðsykursfalls eins og köldum svita, þreytu, höfuðverk, hröðum hjartslætti, hungurköstum, pirringi, taugaveiklun eða ógleði skaltu fá þér sykur til að auka aftur magn sykurs í blóðinu. Leitaðu frekari upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi ef þú ekki viss hvernig þú þekkir þau. Ráðlagt er að hafa á sér nokkra sykurmola, sætindi, kex eða sætan ávaxtasafa.

Beinbrot

Fleiri beinbrot koma fram hjá sjúklingum, sérstaklega konum sem taka pioglitazón. Læknirinn mun hafa þetta í huga við meðferð sykursýkinnar.

Börn og unglingar

Notkun hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára er ekki ráðlögð.

Notkun annarra lyfja samhliða Tandemact

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það er vegna þess að sum lyf geta dregið úr eða magnað áhrif Tandemact á magn blóðsykurs.

Eftirtalin lyf geta aukið blóðsykurslækkandi áhrif Tandemact. Þetta getur valdið hættu á of lágu blóðsykri:

- gemfibrózíl og fibröt (til að lækka kólesterólþéttni)
- insúlín, metformín eða önnur lyf gegn sykursýki
- fenýlbútazón, azóprópazón, oxýpfenbútazón, aspirín-lík lyf (gegn verkjum og bólgu)
- langverkandi súlfónamíð, tetracyklín, klóramfenikól, flúkónazól, míkónazól, kínólónar, klaritromýcín (gegn bakteríu- eða sveppasýkingum)
- anabólískir sterar (til vöðvauppbyggingar) eða uppbótarmeðferð með karlhormónum
- flúoxetín, MAO-hemlar (gegn þunglyndi)
- angíótensín breytiensím (ACE) hemlar, andadrenvirk lyf, dýsópýramíð, pentoxifyllín, kúmarínafleiður svo sem warfarín (gegn hjarta- eða blóðvandamálum)

- allópúrinól, próbenecíð, súlfínpyrazón (gegn þvagsýrugigt)
- cýklófosfamíð, ifosfamíð, trófosfamíð (gegn krabbameini)
- fenflúramín (til að lækka þyngd)
- trítókvalín (gegn ofnæmi)

Eftirtalin lyf geta dregið úr blóðsykurslækkandi áhrifum Tandemact. Þetta getur valdið hættu á of háum blóðsykri.

- estrógen, prógestrón (kvenhormónar)
- tíazíð þvagræsilyf og saltlosandi lyf, einnig kölluð vatnslosandi lyf (gegn háum blóðþrýstingi)
- levótýroxín (til að örva skjaldkirtlinn)
- sykursterar (gegn ofnæmi og bólgu)
- klórprómazín og aðrar fenótíazínafleiður (gegn alvarlegum geðröskunum)
- adrenalín og adrenhermandi lyf (til að auka hjartslátt, gegn astma eða nefstíflum, hósta og kvefi eða notuð við lífshættulegar bráðaaðstæður)
- nikótínsýra (gegn hárrí kólesterólþéttni)
- langvarandi notkun hægðalosandi lyfja
- fenýtóín (gegn flogum)
- barbitúröt (gegn taugaveiklun og svefnvandamálum)
- azetózólamíð (gegn auknum augnþrýstingi, kallast einnig gláka)
- díazoxíð (gegn háum blóðþrýstingi eða lágu blóðsykri)
- rífampicín (gegn sýkingum, berklum)
- glúkagon (gegn alvarlegri blóðsykurslækkun)

Eftirtalin lyf geta aukið eða minnkað blóðsykurslækkandi áhrif Tandemact:

- H₂-hemlar (gegn magasárum)
- beta-blokkar, klónidín, gúanetidín og reserpín (gegn háum blóðþrýstingi eða hjartabilun). Þessi lyf geta einnig dulið einkenni of lágs blóðsykurs þannig að gæta þarf sérstakrar varúðar við notkun þessara lyfja.

Tandemact getur aukið eða dregið úr áhrifum eftirtalinna lyfja:

- kúmarínafleiður svo sem warfarín (til að hægja á eða hindra blóðstorknun)

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef einhver þessara lyfja eru notuð. Blóðsykurinn verður mældur og það gæti þurft að breyta skammtinum af Tandemact.

Notkun Tandemact með áfengi

Forðist áfengi meðan Tandemact er notað þar sem áfengi getur aukið eða minnkað blóðsykurslækkandi áhrif Tandemact á ófyrirsjáanlegan hátt.

Meðganga og brjóstgjöf

Ekki nota Tandemact ef þú ert barnshafandi. Þú verður að láta lækinn vita ef þú ert, heldur að þú gætir verið barnshafandi eða ráðgerir að eiga barn. Læknirinn mun ráðleggja þér að hætta að nota lyfið. Ekki nota Tandemact ef þú ert með barn á brjósti eða ætlar að hafa barn á brjósti (sjá kaflann „Ekki má nota Tandemact“).

Akstur og notkun véla

Skerðing getur orðið á árvekni hugans og viðbragðstíma vegna lítills eða mikils blóðsykurs af völdum glímepíríðs, einkum í upphafi meðferðar, eftir að henni er breytt eða þegar Tandemact er ekki tekið reglulega. Þetta getur haft áhrif á hæfni til að aka eða nota vélar.

Gættu varúðar ef þú finnur fyrir sjóntruflunum.

Tandemact inniheldur laktósaeinhýdrat

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Tandemact inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Tandemact

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er ein tafla sem tekin er daglega, stuttu fyrir eða með fyrstu aðalmáltíðinni. Læknirinn þinn mun segja hvaða skammt þú átt að taka eða ef nauðsyn krefur breytt skammtastærð. Þú skalt kyngja töflunum með glasi af vatni.

Leitaðu til læknisins ef þér finnst áhrifin af Tandemact vera of lítil.

Ef þú ástundar sérstakt mataræði fyrir sykursjúka, skaltu halda því áfram meðan þú tekur Tandemact.

Fylgstu reglulega með líkamsþyngd; ef þú þyngist, skaltu upplýsa lækinn um það.

Læknirinn mun senda þig reglulega í blóðrannsókn meðan á Tandemact-meðferð stendur.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur óvart of margar töflur, eða einhver annar eða barn tekur lyfið, hafðu þá strax samband við lækni eða lyfjafræðing. Blóðsykurinn gæti farið niður fyrir eðlileg mörk. Einkennin geta verið m.a. kaldur sviti, þreyta, höfuðverkur, hraður hjartsláttur, hungurköst, þirringur, taugaveiklun, ógleði, dá eða krampar. Blóðsykursþéttina má hækka með því að taka inn sykur. Mælt er með því að þú hafir á þér nokkra sykurmola, sætindi, kex eða sætan ávaxtasafa.

Ef gleymist að taka Tandemact

Takið Tandemact daglega samkvæmt ávísun. Samt sem áður, ef þú gleymir að taka skammt skaltu sleppa þeim skammti og bara taka næsta skammt eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Tandemact

Nota skal Tandemact á hverjum degi til að það virki á réttan hátt. Ef þú hættir að nota Tandemact getur blóðsykurinn hjá þér hækkað. Ræddu við lækinn áður en meðferðinni er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sjúklingar hafa einkum fundið fyrir eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum:

Krabbamein í þvagblöðru hefur komið fyrir í sjaldgæfum tilvikum (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) hjá sjúklingum sem taka Tandemact. Einkenni eru m.a. blóð í þvagi, sársauki við þvaglát eða skyndileg þvaglátaþörf. Ef þú finnur fyrir einhverjum þessara einkenna skalt þú tala við lækinn eins fljótt og hægt er.

Í sjaldgæfum tilfellum hefur verið greint frá of lágum blóðsykri (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) hjá sjúklingum sem taka Tandemact. Einkenni eru m.a. kaldur sviti, þreyta, höfuðverkur, hraður hjartsláttur, hungurköst, þirringur, taugaveiklun eða ógleði. Það er mikilvægt að vita hvaða einkennum má búast við þegar blóðsykur verður of lágur. Leitaðu frekari upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi ef þú ekki viss hvernig þú þekkir þau og hvað þú átt að gera ef þú finnur fyrir þessum einkennum.

Í mjög sjaldgæfum tilfellum hefur verið greint frá fækkun blóðflagna (sem eykur hættu á blæðingum og mari), rauðra blóðkorna (sem veldur fölva á húð og máttleysi eða mæði) og hvítra blóðkorna (sem eykur líkur á sykingum) hjá sjúklingum sem taka Tandemact (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum). Ef þú finnur fyrir þessari aukaverkun skalt þú ræða við lækinn eins fljótt og unnt er. Yfirleitt batnar þetta eftir að þú hættir að taka Tandemact.

Einnig er algengt að staðbundinn bjúgur komi fram (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) hjá sjúklingum sem taka Tandemact ásamt insúlíni. Ef þú finnur fyrir þessari aukaverkun skalt þú ræða við lækinn eins fljótt og hægt er.

Beinbrot eru algeng (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) hjá kvenkyns sjúklingum sem taka Tandemact og hefur einnig verið greint frá þeim hjá karlkyns sjúklingum sem taka Tandemact (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Ef þú finnur fyrir þessari aukaverkun hafðu samband við lækni eins fljótt og mögulegt er.

Greint hefur verið frá þokusýn vegna bólgu (eða vökva) í aftari hluta auga (sjónudepilsbjúgur) hjá sjúklingum á meðferð með Tandemact (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Ef þú færð þessi einkenni í fyrsta skipti skaltu hafa samband við lækinn eins fljótt og hægt er. Þú skalt einnig hafa samband við lækinn eins fljótt og hægt er ef þú ert þegar með þokusýn og einkennin versna.

Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum með óþekktri tíðni (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum) hjá sjúklingum sem nota Tandemact. Hættu strax að nota lyfið og hafðu samband við lækinn tafarlaust ef þú færð alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. ofsakláða og þrota í andliti, vörum, tungu eða hálsi sem getur valdið erfiðleikum við öndun eða kyngingu.

Sumir sjúklingar urðu varir við eftirfarandi aukaverkanir meðan þeir tóku pioglitazón og súlfónýlúrea-lyf, þ.m.t. glímepríð:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- þyngdaraukning
- sundl
- vindgangur
- öndunarfærasýking
- dofi

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- höfuðverkur
- skútabólga
- svimi
- óeðlilega sjón
- svitamyndun
- þreyta
- svefnvandamál (svefnleysi)
- minnkaður blóðsykur
- sykur í þvagi
- prótein í þvagi
- aukin matarlyst
- hækkun ensíms sem kallast mjólkursýrudehýdrógenasi (LDH)

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- merkjanlegar breytingar á blóði

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- lifrarsjúkdómar
- ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. ofnæmislost
- ógleði, uppköst og niðurgangur
- magaverkur
- þrýstingur í kviði
- seddutilfinning í maga
- ljósnæmi
- minnkað magn salts (natríums) í blóði

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- hækkun lifrarensíma
- kláði í húð
- upphleypt útbrot með kláða (ofsakláði)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Tandemact

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Tandemact inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru pioglítazón og glímepírið.
Hver Tandemact 30 mg/2 mg tafla inniheldur 30 mg pioglítazón (sem hýdróklórið) og 2 mg glímepírið.
Hver Tandemact 30 mg/4 mg tafla inniheldur 30 mg pioglítazón (sem hýdróklórið) og 4 mg glímepírið.
- Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi, natríum kroskarmellósi, hýdroxýprópýlsellulósi, laktósaeinhýdrat (sjá kafla 2 Tandemact inniheldur laktósaeinhýdrat), magnesíumsterat og pólýsorbit 80.

Lýsing á útliti Tandemact og pakkingastærðir

- Tandemact 30 mg/2 mg Töflurnar eru hvítar til beinhvítar, kringlóttar, kúptar og merktar með „4833 G“ á annarri hliðinni og „30/2“ á hinn.
- Tandemact 30 mg/4 mg Töflurnar eru hvítar til beinhvítar, kringlóttar, kúptar og merktar með „4833 G“ á annarri hliðinni og „30/4“ á hinn.

Töflurnar eru afgreiddar í ál/ál-þynnupakkingum sem innihalda 28 töflur.

Markaðsleyfishafi

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Þýskaland

Framleiðandi:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í 08/2023.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is>).