

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tandemact 30 mg/2 mg tabletten

Tandemact 30 mg/4 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tandemact 30 mg/2 mg tabletten

Elke tablet bevat 30 mg pioglitazon (in de vorm van het hydrochloridezout) en 2 mg glimepiride.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat ongeveer 125 mg lactosemonohydraat (zie rubriek 4.4).

Tandemact 30 mg/4 mg tabletten

Elke tablet bevat 30 mg pioglitazon (in de vorm van het hydrochloridezout) en 4 mg glimepiride.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat ongeveer 177 mg lactosemonohydraat (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Tandemact 30 mg/2 mg tabletten

Wit tot gebroken wit, rond, convex en voorzien van de opdruk '4833 G' aan één zijde en '30/2' aan de andere zijde.

Tandemact 30 mg/4 mg tabletten

Wit tot gebroken wit, rond, convex en voorzien van de opdruk '4833 G' aan één zijde en '30/4' aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tandemact is bestemd als tweedelijsbehandeling van volwassen patiënten met type 2 diabetes mellitus die metformine niet kunnen verdragen of bij wie het gebruik van metformine gecontra-indiceerd is en die reeds met een combinatie van pioglitazon en glimepiride worden behandeld.

Na start van de behandeling met pioglitazon moet de werkzaamheid ervan (bijvoorbeeld reductie in HbA_{1c}) binnen 3 tot 6 maanden worden geëvalueerd. Bij patiënten die onvoldoende reageren, moet de behandeling worden gestaakt. Vanwege de mogelijke risico's bij langdurig gebruik moet de voorschrijver tijdens regelmatige vervolgafspraken opnieuw vaststellen of de patiënt nog baat heeft bij de behandeling met pioglitazon (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering Tandemact is één tablet eenmaal per dag.

Als een patiënt hypoglykemie meldt, dient de dosering van Tandemact te worden verlaagd of moet een vrijecombinatietherapie worden overwogen.

Als een patiënt pioglitazon in combinatie met een ander sulfonylureumpreparaat dan glimepiride gebruikt, moet de patiënt worden gestabiliseerd met gelijktijdig toegediend pioglitazon en glimepiride voordat op Tandemact kan worden overgeschakeld.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Artsen moeten de behandeling beginnen met de laagst beschikbare dosis en de dosis geleidelijk verhogen, vooral wanneer pioglitazon wordt gebruikt in combinatie met insuline (zie rubriek 4.4 Vochtretentie en hartfalen).

Verminderde nierfunctie

Tandemact dient niet te worden gebruikt bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min, zie rubriek 4.3).

Verminderde leverfunctie

Tandemact dient niet te worden gebruikt bij patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Tandemact bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

De tabletten moeten oraal worden ingenomen, kort voor of bij de eerste hoofdmaaltijd. De tabletten moeten met een glas water worden doorgeslikt.

4.3 Contra-indicaties

Tandemact is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor (een van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, of andere sulfonylurea of sulfonamiden
- hartfalen of voorgeschiedenis van hartfalen (NYHA-klasse I tot IV)
- actieve blaaskanker of een voorgeschiedenis van blaaskanker
- niet-onderzochte, macroscopische hematurie
- verminderde leverfunctie
- type 1 diabetes mellitus
- diabetisch coma
- diabetische ketoacidose
- ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30 ml/min)
- zwangerschap
- borstvoeding (zie rubriek 4.6)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er is in klinisch onderzoek geen ervaring opgedaan met andere orale antihyperglycaemica die worden gebruikt als aanvulling op de behandeling met Tandemact of met gelijktijdig gebruik van glimepiride en pioglitazon.

Hypoglykemie

Wanneer de maaltijden op onregelmatig tijden worden gebruikt of helemaal worden overgeslagen, kan behandeling met Tandemact tot hypoglykemie leiden, die te wijten is aan de

sulfonylureumcomponent. De symptomen kunnen bijna altijd onmiddellijk worden gereguleerd door de inname van koolhydraten (suiker). Kunstmatige zoetstoffen hebben geen effect.

Van andere sulfonylurea is bekend dat, ondanks aanvankelijk succesvolle tegenmaatregelen, opnieuw hypoglykemie kan optreden. Ernstige of langdurige hypoglykemie, die alleen tijdelijk wordt gereguleerd door de gebruikelijke hoeveelheden suiker, vereisen een onmiddellijke medische behandeling en soms een ziekenhuisopname.

Behandeling met Tandemact vereist een regelmatige opvolging van de glykemische controle.

Vochtretentie en hartfalen

Pioglitazon kan vochtretentie veroorzaken, wat hartfalen kan verergeren of bespoedigen. Wanneer patiënten behandeld worden die minstens één risicofactor hebben voor de ontwikkeling van congestief hartfalen (bijvoorbeeld een eerder hartinfarct of symptomatisch coronair lijden, of bij ouderen), zouden artsen moeten beginnen met de laagst beschikbare dosis pioglitazon en de dosis geleidelijk moeten opvoeren. Patiënten dienen te worden gevolgd op tekenen en symptomen van hartfalen, gewichtstoename of oedeem, zeker patiënten met een verminderde cardiale reserve. Er zijn post-marketing gevallen van hartfalen gerapporteerd bij gebruik van pioglitazon in combinatie met insuline of bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartfalen. Aangezien insuline en pioglitazon beide zijn geassocieerd met vochtretentie, kan gelijktijdige toediening het risico op oedeem vergroten. Post-marketing gevallen van perifeer oedeem en hartfalen werden eveneens gerapporteerd bij patiënten die gelijktijdig pioglitazon en niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen gebruikten, met inbegrip van selectieve COX-2-remmers. Het gebruik van Tandemact dient te worden gestaakt als er een verslechtering in de cardiale status optreedt.

Een onderzoek naar de cardiovasculaire gevolgen van pioglitazon werd uitgevoerd bij patiënten jonger dan 75 jaar, met type 2 diabetes mellitus en een bestaande ernstige macrovasculaire aandoening. Pioglitazon of placebo werd toegevoegd aan de bestaande antidiabetica en cardiovasculaire therapie gedurende maximaal 3,5 jaar. Deze studie liet een toename zien van de meldingen van hartfalen, hoewel dit niet leidde tot een verhoogde mortaliteit in dit onderzoek.

Ouderen

Gebruik in combinatie met insuline moet bij ouderen met voorzichtigheid worden overwogen vanwege een verhoogd risico op ernstig hartfalen.

Met het oog op leeftijd-gerelateerde risico's (in het bijzonder blaaskanker, breuken en hartfalen) moet de balans van voordelen en risico's zorgvuldig worden overwogen, zowel vóór als tijdens de behandeling bij ouderen.

Blaaskanker

In een meta-analyse van gecontroleerde klinische studies met pioglitazon werd blaaskanker vaker gerapporteerd in de pioglitazongroep (19 gevallen onder 12.506 patiënten, 0,15%) dan in de controlegroep (7 gevallen onder 10.212 patiënten, 0,07%) $HR = 2,64$ (95% CI 1,11-6,31, $p = 0,029$). Na uitsluiting van alle patiënten die, ten tijde van de diagnose blaaskanker, minder dan één jaar aan de studiemedicatie waren blootgesteld, bleven er nog 7 patiënten met blaaskanker (0,06%) in de pioglitazongroep over en 2 patiënten (0,02%) in de controlegroep. Epidemiologische studies wezen ook een licht verhoogd risico op blaaskanker bij patiënten met diabetes mellitus die behandeld werden met pioglitazon, hoewel niet uit alle studies een statistisch significant verhoogd risico bleek.

Risicofactoren voor blaaskanker moeten worden beoordeeld voor het opstarten van een behandeling met pioglitazon (risico's zijn leeftijd, voorgeschiedenis van roken, blootstelling aan een aantal beroeps- of chemotherapeutische middelen zoals cyclofosfamide, of eerdere behandeling met bestraling in het bekkengebied). Elke macroscopische hematurie moet worden onderzocht alvorens behandeling met pioglitazon te starten.

Patiënten moeten worden geadviseerd onmiddellijk contact op te nemen met hun arts als macroscopische hematurie of andere symptomen zoals dysurie of urinaire urgentie zich tijdens de behandeling ontwikkelen.

Leverfunctie

In zeldzame gevallen zijn verhoogde leverenzymen en hepatocellulaire disfunctie gerapporteerd tijdens postmarketingervaring met pioglitazon en glimepiride (zie rubriek 4.8). Hoewel er in zeer zeldzame gevallen een fatale afloop is gemeld, is een oorzakelijk verband niet aangetoond. Het wordt daarom aanbevolen dat bij patiënten die behandeld worden met Tandemact periodieke controle van leverenzymen plaatsvindt. Leverenzymen dienen te worden gecontroleerd voor aanvang van behandeling met Tandemact bij alle patiënten. Behandeling met Tandemact dient niet te worden gestart bij patiënten met verhoogde uitgangswaarden van leverenzymen (ALAT > 2,5 maal de bovengrens van de normaalwaarde) of met andere aanwijzingen voor een leveraandoening.

Na aanvang van behandeling met Tandemact wordt aanbevolen om op basis van een klinische beoordeling regelmatig leverenzymen te controleren. Als de ALAT-waarden tijdens behandeling met Tandemact zijn verhoogd tot 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde, dient bepaling van de leverenzymen zo snel mogelijk herhaald te worden. Als de ALAT-waarden boven 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde blijven, dient de behandeling te worden gestaakt. Als patiënten symptomen ontwikkelen die leverdisfunctie doen vermoeden, waaronder onverklaarde misselijkheid, braken, buikpijn, moeheid, anorexie en/of donkere urine, dienen de leverenzymen te worden gecontroleerd. De beslissing om behandeling van de patiënt met Tandemact voort te zetten, dient te worden gebaseerd op de klinische beoordeling in afwachting van de laboratoriumuitslagen. Als geelzucht wordt waargenomen, moet gebruik van het geneesmiddel worden gestaakt.

Gewichtstoename

In klinische studies met pioglitazon of sulfonyleurea, als monotherapie of in combinatie, werd dosisgerelateerde gewichtstoename aangetoond, die te wijten kan zijn aan een stapeling van vet en in sommige gevallen geassocieerd kan zijn met vochtretentie. In sommige gevallen kan gewichtstoename een symptoom zijn van hartfalen, daarom dient het gewicht nauwkeurig te worden gecontroleerd. Dieetmaatregelen maken deel uit van de behandeling van diabetes. Aan patiënten moet het advies worden gegeven zich strikt aan een caloriegecontroleerd dieet te houden.

Hematologie

Bij behandeling met glimepiride zijn in zeldzame gevallen veranderingen in hematologie waargenomen (zie rubriek 4.8). Behandeling met Tandemact vereist daarom een regelmatige hematologische controle (met name van leukocyten en trombocyten).

Tijdens therapie met pioglitazon was er een kleine afname in de gemiddelde hemoglobinewaarde (4% relatieve afname) en hematocriet (4,1% relatieve afname), die consistent was met hemodilutie. Soortgelijke veranderingen werden gezien bij patiënten behandeld met metformine (hemoglobinewaarde 3-4% en hematocriet 3,6-4,1% relatieve afname) en, in mindere mate, bij patiënten behandeld met een sulfonyleureumderivaat en insuline (hemoglobinewaarde 1-2% en hematocriet 1-3,2% relatieve afname) in vergelijkende, gecontroleerde studies met pioglitazon.

Behandeling van patiënten met G6PD-deficiëntie met sulfonyleureumpreparaten kan leiden tot hemolytische anemie. Omdat glimepiride tot de chemische klasse van de sulfonyleureumpreparaten behoort, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met G6PD-deficiëntie en moet een alternatief dat niet tot deze groep behoort, worden overwogen.

Oogaandoeningen

Post-marketing meldingen van nieuw ontstaan of verslechterend diabetisch macula-oedeem met afname van de gezichtsscherpte zijn gerapporteerd voor thiazolidinedionen, waaronder pioglitazon. Veel van deze patiënten meldden gelijktijdig perifeer oedeem. Het is onduidelijk of er wel of niet een directe relatie bestaat tussen pioglitazon en macula-oedeem, maar voorschrijvers dienen alert te zijn op de mogelijkheid van macula-oedeem als patiënten stoornissen in de gezichtsscherpte melden; een geschikte oftalmologische verwijzing dient overwogen te worden.

Polycysteus ovariumsyndroom

Als gevolg van de versterking van de werking van insuline kan behandeling met pioglitazon er bij patiënten met polycysteus ovariumsyndroom toe leiden dat er weer een ovulatie optreedt. Bij deze patiënten bestaat de kans om zwanger te raken. Patiënten dienen op de hoogte te zijn van de kans op zwangerschap en als een patiënt zwanger wil worden of wordt, dient de behandeling te worden gestaakt (zie rubriek 4.6).

Overigen

Er werd een verhoogde incidentie van botfracturen waargenomen bij vrouwen in een gepoolde analyse van bijwerkingen van botfracturen vanuit gerandomiseerde, gecontroleerde dubbel geblindeerde studies (zie rubriek 4.8).

De incidentie was 1,9 fracturen per 100 patiëntjaren bij vrouwen die werden behandeld met pioglitazon ten opzichte van 1,1 fracturen per 100 patiëntjaren in de groep met een comparator. Het extra risico op fracturen dat werd waargenomen bij vrouwen behandeld met pioglitazon is op basis van deze gegevens 0,8 fracturen per 100 patiëntjaren van gebruik.

Sommige epidemiologische studies suggereerden een vergelijkbare stijging van het risico op fracturen bij zowel mannen als vrouwen.

Het risico op fracturen moet in overweging worden genomen bij patiënten die langdurig behandeld worden met pioglitazon (zie rubriek 4.8).

Pioglitazon dient met zorg te worden toegediend bij gelijktijdige toediening van cytochroom P450 2C8-remmers (bijvoorbeeld gemfibrozil) of -inductoren (bijvoorbeeld rifampicine). Glykemische controle dient nauwlettend te worden gevolgd. Een dosisaanpassing van pioglitazon binnen het aanbevolen doseringsbereik of aanpassingen van de diabetesbehandeling moeten worden overwogen (zie rubriek 4.5).

De tabletten bevatten lactosemonohydraat en mogen daarom niet worden toegediend aan patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen formele interactiestudies voor Tandemact uitgevoerd. Het gelijktijdig gebruik van de werkzame bestanddelen bij patiënten bij klinisch gebruik heeft echter niet in onverwachte interacties geresulteerd. De volgende vermeldingen geven de beschikbare informatie weer voor de afzonderlijke werkzame stoffen (pioglitazon en glimepiride).

Pioglitazon

Gelijktijdige toediening van pioglitazon met gemfibrozil (een remmer van cytochroom P450 2C8) zou resulteren in een drievoudige toename van de AUC van pioglitazon. Een verlaging van de dosis pioglitazon kan noodzakelijk zijn bij gelijktijdige toediening van gemfibrozil. Een nauwgezette

opvolging van de glykemische controle dient dan te worden overwogen (zie rubriek 4.4). Gelijktijdige toediening van pioglitazon met rifampicine (een inductor van cytochroom P450 2C8) zou resulteren in een daling met 54% van de AUC van pioglitazon. Bij gelijktijdige toediening van rifampicine moet de dosis pioglitazon mogelijk worden verhoogd. Een nauwgezette opvolging van de glykemische controle dient te worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Onderzoek naar interacties heeft aangetoond dat pioglitazon geen relevant effect heeft op de farmacokinetiek of farmacodynamiek van digoxine, warfarine, fenprocoumon en metformine. Gelijktijdige toediening van pioglitazon met sulfonyleurea lijkt de farmacokinetiek van de sulfonyleurea niet te beïnvloeden. Studies bij mensen hebben geen aanwijzingen opgeleverd voor inductie van de belangrijkste induceerbare cytochromen P450, 1A, 2C8/9 en 3A4. *In vitro*-studies hebben geen remming van enig subtype van het cytochroom P450 aangetoond. Interacties met door deze enzymen gemetaboliseerde stoffen, bijvoorbeeld orale anticonceptiva, ciclosporine, calciumantagonisten en HMG-CoA-reductaseremmers zijn niet te verwachten.

Glimepiride

Als glimepiride gelijktijdig met bepaalde andere geneesmiddelen wordt gebruikt, kunnen zowel ongewenste toenames als afnames in de hypoglykemische werking van glimepiride optreden. Om deze reden mag Tandemact enkel samen met andere geneesmiddelen worden gebruikt indien dit bekend is bij (of op voorschrift van) de arts.

Op basis van de ervaring met glimepiride en met andere sulfonyleurea moeten de volgende interacties worden vermeld.

Wanneer een van de volgende werkzame bestanddelen wordt ingenomen, kan versterking van het bloedglucoseverlagende effect en dus in sommige gevallen hypoglykemie optreden, bijvoorbeeld:

fenylbutazon, azapropazon en oxyfenbutazon
insuline en orale antidiabetica
metformine
salicylaten en p-aminosalicylzuur
anabole steroïden en mannelijke geslachtshormonen
chlooramfenicol
claritromycine
cumarineanticoagulantia
disopyramide
fenfluramine
fibraten
angiotensine-converterend enzym (ACE)-remmers
fluoxetine
allopurinol
sympathicolytica
cyclo-, tro- en ifosfamiden
sulfinpyrazon
bepaalde langwerkende sulfonamiden
tetracyclinen
MAO-remmers
quinolon-antibiotica
probenecide
miconazol
pentoxifylline (hoge dosis parenteraal)
tritoqualine
fluconazol

Wanneer een van de volgende werkzame bestanddelen wordt ingenomen, kan een afzwakking van het bloedglucoseverlagende effect en dus in sommige gevallen een hogere bloedsuikerspiegel optreden, bijvoorbeeld:

oestrogenen en progestagenen
saluretica, thiazidediuretica
thyroïdstimulerende middelen, glucocorticoïden
fenothiazinederivaten, chloorpromazine
adrenaline en sympathicomimetica
nicotinezuur (hoge doses) en nicotinezuurderivaten
laxatieven (langdurig gebruik)
fenytoïne, diazoxide
glucagon, barbituraten en rifampicine
acetazolamide

H₂-antagonisten, bètablokkers, clonidine en reserpine kunnen leiden tot versterking of verzwakking van het bloedglucoseverlagende effect.

Onder invloed van sympathicolytische werkzame bestanddelen zoals bètablokkers, clonidine, guanethidine en reserpine kunnen de tekenen van adrenerge contra-regulatie op hypoglykemie verminderd of afwezig zijn.

Alcoholinname kan de hypoglykemische werking van glimepiride op onvoorspelbare wijze versterken of afzwakken.

Glimepiride kan de effecten van cumarinederivaten versterken of afzwakken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden / Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Tandemact wordt niet aanbevolen voor gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden die geen anticonceptie gebruiken. Als een patiënte zwanger wil worden, moet de behandeling met Tandemact worden gestaakt.

Zwangerschap

Risico gerelateerd aan pioglitazon

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van pioglitazon bij zwangere vrouwen. Experimenteel onderzoek met pioglitazon bij dieren toonde reproductietoxiciteit aan (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico bij de mens is niet bekend.

Risico gerelateerd aan glimepiride

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van glimepiride bij zwangere vrouwen. Onderzoek in dieren heeft reproductietoxiciteit aangetoond, die naar alle waarschijnlijkheid toe te schrijven was aan de farmacologische werking (hypoglykemie) van glimepiride.

Tandemact is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Als een patiënte zwanger wordt, moet de behandeling met Tandemact worden gestaakt.

Borstvoeding

Sulfonylureumderivaten als glimepiride worden in de moedermelk uitgescheiden. Pioglitazon is aangetroffen in de melk van zogende ratten. Het is niet bekend of pioglitazon bij de mens wordt uitgescheiden met de moedermelk.

Tandemact is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

In vruchtbaarheidsonderzoek met pioglitazon bij dieren werd geen effect op copulatie, impregnatie of vruchtbaarheidsindex aangetoond.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tandemact heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Het concentratie- en reactievermogen van de patiënt kan verminderd zijn als gevolg van hypo- of hyperglykemie door glimepiride of bijvoorbeeld door een visusstoornis.

Dit kan een risico inhouden in situaties waarin deze vermogens speciaal van belang zijn (zoals bij het besturen van een auto of het gebruiken van een machine).

Aan patiënten moet worden geadviseerd maatregelen te nemen ter voorkoming van een hypoglykemie tijdens het autorijden. Dit is met name belangrijk bij patiënten die de waarschuwingssymptomen voor hypoglykemie minder of niet herkennen, of bij wie zich frequent perioden van hypoglykemie voordoen. Onder dergelijke omstandigheden moet worden overwogen of het raadzaam is een voertuig te besturen of een machine te gebruiken.

Patiënten die stoornissen in het zicht ervaren, dienen voorzichtig te zijn met het besturen van voertuigen of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Er is klinisch onderzoek verricht met gelijktijdig toegediend pioglitazon en glimepiride (zie rubriek 5.1). Hypoglykemische reacties treden meestal onmiddellijk op en zijn te wijten aan de sulfonylureumcomponent in Tandemact. Symptomen kunnen bijna altijd meteen onder controle worden gebracht door onmiddellijke inname van koolhydraten (suiker). Dit is een ernstige reactie die soms voorkomt ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$) (zie rubriek 4.4). Matige tot ernstige trombocytopenie, leukopenie, erythrocytopenie, granulocytopenie, agranulocytose, hemolytische anemie en pancytopenie treden zelden op ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$) (zie rubriek 4.4). Andere nevenwerkingen zoals botfractuur, gewichtstoename en oedeem treden vaak op ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) (zie rubriek 4.4).

Tabel met bijwerkingen

Bijwerkingen die gemeld werden tijdens dubbelblinde studies en post-marketing ervaring zijn hieronder weergegeven als MedDRA voorkeursterm per systeem/orgaanklasse en absolute frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere systeem/orgaanklasse worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende incidentie en vervolgens afnemende ernst.

| Bijwerking | Frequentie van bijwerkingen | | |
|--|-----------------------------|-------------|-----------|
| | Pioglitazon | Glimepiride | Tandemact |
| Infecties en parasitaire aandoeningen | | | |
| bovenste luchtweginfectie | vaak | | vaak |
| sinusitis | soms | | soms |
| Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen) | | | |
| blaaskanker | soms | | soms |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | | | |
| verandering in hematologie ¹ | | Zelden | zelden |

| Bijwerking | Frequentie van bijwerkingen | | |
|--|-----------------------------|-------------|-------------|
| | Pioglitazon | Glimepiride | Tandemact |
| Immuunsysteemaandoeningen | | | |
| allergische shock ² | | zeer zelden | zeer zelden |
| allergische vasculitis ² | | zeer zelden | zeer zelden |
| hypersensitiviteit en allergische reacties ³ | niet bekend | | niet bekend |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | | | |
| hypoglykemie | | | soms |
| toegenomen eetlust | | | soms |
| Zenuwstelselaandoeningen | | | |
| duizeligheid | | | vaak |
| hypoesthesie | vaak | | vaak |
| hoofdpijn | | | soms |
| insomnia | soms | | soms |
| Oogaandoeningen | | | |
| stoornis van het gezichtsvermogen ⁴ | vaak | | soms |
| macula-oedeem | niet bekend | | niet bekend |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen | | | |
| vertigo | | | soms |
| Maagdarmsstelselaandoeningen⁵ | | | |
| flatulentie | | | vaak |
| braken | | zeer zelden | zeer zelden |
| diarree | | zeer zelden | zeer zelden |
| misselijkheid | | zeer zelden | zeer zelden |
| buikpijn | | zeer zelden | zeer zelden |
| druk op de buik | | zeer zelden | zeer zelden |
| vol gevoel in de maag | | zeer zelden | zeer zelden |
| Lever- en galaandoeningen⁶ | | | |
| hepatitis | | zeer zelden | zeer zelden |
| leverfunctiestoornis (met cholestase en geelzucht) | | zeer zelden | zeer zelden |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | | | |
| transpireren | | | soms |
| overgevoeligheid voor licht | | zeer zelden | zeer zelden |
| urticaria ² | | niet bekend | niet bekend |
| jeuk ² | | niet bekend | niet bekend |
| uitslag ² | | niet bekend | niet bekend |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen | | | |
| botfractuur ⁷ | vaak | | vaak |
| Nier- en urinewegaandoeningen | | | |
| glucosurie | | | soms |
| proteïnurie | | | soms |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | | | |
| oedeem ⁸ | | | vaak |
| vermoeidheid | | | soms |
| Onderzoeken | | | |
| gewichtstoename ⁹ | vaak | Vaak | vaak |
| verhoogd lactaatdehydrogenase | | | soms |
| daling in de natriumconcentratie in serum | | zeer zelden | zeer zelden |
| verhoogd alanineaminotransferase ¹⁰ | niet bekend | | niet bekend |

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

¹ Ontstaan van matige tot ernstige trombocytopenie, leukopenie, erythrocytopenie, granulocytopenie, agranulocytose, hemolytische anemie en pancytopenie is mogelijk. Gewoonlijk zijn deze bij staken van de behandeling omkeerbaar.

² In zeer zeldzame gevallen kunnen lichte overgevoeligheidsreacties zich ontwikkelen tot ernstige reacties met dyspneu, bloeddrukdalende en soms shock. Er kunnen overgevoeligheidsreacties van de huid optreden, zoals jeuk, uitslag en urticaria. Kruisallergeniciteit met sulfonylurea, sulfonamiden of verwante stoffen is mogelijk.

³ In postmarketingrapporten werden hypersensitiviteitsreacties gemeld bij patiënten die behandeld werden met pioglitazon. Deze reacties omvatten anafylaxie, angio-oedeem en urticaria.

⁴ Stoornissen van het gezichtsvermogen worden vooral in het begin van de behandeling gemeld en hangen samen met veranderingen in bloedglucose vanwege een tijdelijke verandering van de oogbaldruk en brekingsindex van de lens, zoals ook bij andere hypoglykemische geneesmiddelen wordt waargenomen.

⁵ Maagdarmlaachten komen zeer zelden voor en leiden zelden tot staken van de therapie.

⁶ Een verhoging van de leverenzymwaarden kan optreden. In zeer zeldzame gevallen kan een leverfunctiestoornis (bijvoorbeeld met cholestasis en geelzucht), of hepatitis die kan leiden tot leverfalen, ontstaan.

⁷ Een gepoolde analyse van gemelde bijwerkingen van botfracturen werd uitgevoerd vanuit gerandomiseerde, comparator-gecontroleerde dubbel geblindeerde klinische studies bij meer dan 8.100 met pioglitazon en 7.400 met een comparator behandelde patiënten, met een behandelingsduur tot en met 3,5 jaar. Een hogere incidentie van fracturen werd waargenomen bij vrouwen die werden behandeld met pioglitazon (2,6%) versus een comparator (1,7%). Er werd geen verhoogd aantal fracturen waargenomen bij mannen die behandeld werden met pioglitazon (1,3%) versus een comparator (1,5%). In de 3,5 jaar durende PROactive studie hadden 44/870 (5,1%; 1,0 fracturen per 100 patiëntjaren) van de met pioglitazon behandelde vrouwen fracturen vergeleken met 23/905 (2,5%; 0,5 fracturen per 100 patiëntjaren) van de vrouwelijke patiënten behandeld met een comparator. Het extra risico op fracturen dat werd waargenomen bij vrouwen behandeld met pioglitazon in deze studie is derhalve op basis van deze gegevens 0,5 fracturen per 100 patiëntjaren van gebruik. Er werd geen verhoogd aantal botbreuken waargenomen bij mannen die behandeld werden met pioglitazon (1,7%) vergeleken met een comparator (2,1%). Postmarketing is er melding gemaakt van botbreuken bij zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten (zie rubriek 4.4).

⁸ Oedeem werd gemeld bij 6-9% van de patiënten die gedurende één jaar behandeld werden met pioglitazon in gecontroleerde klinische studies. De percentages voor oedeem waren 2-5% in de vergelijkende groepen (sulfonylureumderivaten, metformine). De meldingen van oedeem waren in het algemeen licht tot matig van aard en leidden gewoonlijk niet tot het staken van de behandeling.

⁹ Bij actieve comparator-gecontroleerde studies was de gemiddelde gewichtstoename met pioglitazon, dat als monotherapie gegeven werd, 2-3 kg in één jaar. Dit is vergelijkbaar met hetgeen werd waargenomen in een actieve vergelijkende groep van een sulfonylureumpreparaat. In combinatiestudies leidde pioglitazon, toegevoegd aan sulfonylurea, tot een gemiddelde gewichtstoename van 2,8 kg in één jaar.

¹⁰ De incidentie van verhoogde ALAT-waarden groter dan driemaal de bovengrens van de normaalwaarde was bij klinische studies met pioglitazon gelijk aan die van placebo, maar minder dan die waargenomen bij een vergelijkende groep met metformine of een sulfonylureumderivaat. De gemiddelde waarden van leverenzymen namen af bij behandeling met pioglitazon.

Bij gecontroleerde klinische studies was de incidentie van meldingen van hartfalen hetzelfde bij behandeling met pioglitazon als bij de behandelingsgroep met placebo, metformine en sulfonylureumderivaat, maar was verhoogd in combinatiebehandeling met insuline.

In een uitkomstonderzoek bij patiënten met een reeds bestaande ernstige macrovasculaire aandoening, was de incidentie van ernstig hartfalen 1,6% hoger met pioglitazon dan met placebo, wanneer het werd toegevoegd aan een therapie die ook insuline bevatte. Echter, dit leidde niet tot een verhoogde mortaliteit in dit onderzoek. In dit onderzoek werd, bij patiënten die pioglitazon en insuline kregen toegediend, een groter percentage van patiënten met hartfalen geobserveerd in de groep van patiënten van 65 jaar en ouder vergeleken met deze jonger dan 65 jaar (9,7% in vergelijking met 4,0%). Bij patiënten die insuline gebruikten zonder pioglitazon was de incidentie van hartfalen 8,2% in de patiëntengroep van 65 jaar en ouder vergeleken met 4,0% in de patiëntengroep jonger dan 65 jaar. Hartfalen is gemeld bij het gebruik van pioglitazon sinds het op de markt werd gebracht, en frequenter wanneer pioglitazon werd gebruikt in combinatie met insuline of bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartfalen (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In klinisch onderzoek hebben patiënten hogere doses pioglitazon ingenomen dan de aanbevolen hoogste dosis van 45 mg per dag. De hoogst gemelde dosis van 120 mg per dag gedurende vier dagen, en vervolgens 180 mg per dag gedurende zeven dagen werd niet in verband gebracht met welke symptomen dan ook.

Na inname van een overdosis glimepiride kan hypoglykemie optreden, hetgeen 12 tot 72 uur kan duren en na een aanvankelijk herstel weer op kan treden. Mogelijk zijn tot maximaal 24 uur na inname geen symptomen aanwezig. Over het algemeen wordt observatie in een ziekenhuis aanbevolen. Misselijkheid, braken en epigastrische pijn kunnen optreden. De hypoglykemie kan over het algemeen vergezeld gaan van neurologische symptomen als rusteloosheid, tremor, visusstoornissen, coördinatieproblemen, slaperigheid, coma en convulsies.

De behandeling van een overdosis Tandemact bestaat in eerste instantie uit het voorkomen van absorptie van glimepiride door braken op te wekken en daarna water of limonade met actieve kool (adsorbens) en natriumsulfaat (laxans) te drinken. Na inname van grote hoeveelheden is een maagspoeling geïndiceerd, gevolgd door behandeling met actieve kool en natriumsulfaat. In geval van (ernstige) overdosis is ziekenhuisopname op een afdeling Intensieve Zorg geïndiceerd. Start zo snel mogelijk met de toediening van glucose, indien noodzakelijk in de vorm van een bolusinjectie van 50 ml van een 50%-oplossing, gevolgd door een infusie met een 10%-oplossing met strikte bewaking van de bloedglucosespiegel. De verdere behandeling moet symptomatisch zijn.

Met name bij de behandeling van hypoglykemie als gevolg van een accidentele inname van Tandemact door baby's en jonge kinderen, moet de gegeven dosis glucose zorgvuldig worden gecontroleerd om de mogelijkheid van het ontstaan van een gevaarlijke hyperglykemie te voorkomen. De bloedglucosespiegel moet nauwkeurig worden gecontroleerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor diabetes, combinaties van orale bloedglucoseverlagende middelen; ATC-code: A10BD06.

Tandemact combineert twee antihyperglykemische werkzame bestanddelen met complementaire werkingsmechanismen teneinde de glykemische controle van patiënten met type 2 diabetes mellitus te

verbeteren: pioglitazon, een lid van de klasse van thiazolidinedionen, en glimepiride, een lid van de klasse van sulfonyleurea. Thiazolidinedionen werken voornamelijk door het verminderen van de insulineresistentie en sulfonyleurea voornamelijk door het induceren van de insulinesecretie door de bètacellen van de pancreas.

Pioglitazon

Het effect van pioglitazon kan worden gemedieerd door een vermindering van de insulineresistentie. Bij dieren lijkt de werking van pioglitazon te zijn gebaseerd op activering van specifieke nucleaire receptoren (peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR γ)), wat leidt tot een hogere insulinegevoeligheid van de lever-, vet- en skeletspiercellen.

Behandeling met pioglitazon heeft laten zien dat de glucose-uitstoot van de lever wordt verminderd en de afvoer van perifere glucose bij insuline-resistentie wordt verhoogd.

Zowel nuchter als na de maaltijd werd een verbetering geconstateerd van de glykemische controle bij patiënten met type 2-diabetes mellitus. De verbeterde glykemische controle gaat gepaard met een vermindering van insulineconcentratie in plasma, zowel nuchter als na de maaltijd. Een klinische studie met pioglitazon versus gliclazide in monotherapie werd uitgebreid tot twee jaar om de tijd tot falen van de behandeling te bepalen (gedefinieerd als het optreden van $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ na de eerste zes maanden therapie). Kaplan-Meier-analyse toonde een kortere tijd tot falen van de behandeling aan bij patiënten behandeld met gliclazide, vergeleken met pioglitazon. Na twee jaar hield de glykemische controle (gedefinieerd als $HbA_{1c} < 8,0\%$) aan bij 69% van de patiënten behandeld met pioglitazon, vergeleken met 50% van de patiënten op gliclazide. In een twee jaar durende studie naar combinatietherapie, waarin pioglitazon vergeleken werd met gliclazide wanneer het werd toegevoegd aan metformine, was de glykemische controle gemeten als gemiddelde verandering van HbA_{1c} ten opzichte van de uitgangswaarde na één jaar vergelijkbaar tussen de behandelingsgroepen. De mate van verslechtering van het HbA_{1c} gedurende het tweede jaar was minder bij pioglitazon dan bij gliclazide.

In een placebogecontroleerde studie werden patiënten met onvoldoende glykemische controle ondanks een drie maanden durende optimalisatieperiode voor insuline gerandomiseerd naar pioglitazon of placebo voor een duur van 12 maanden. Bij de patiënten die pioglitazon kregen, werd een gemiddelde verlaging van HbA_{1c} waargenomen van 0,45% vergeleken met patiënten die uitsluitend insuline bleven gebruiken, en een verlaging van de insulinedosis in de met pioglitazon behandelde groep.

Uit HOMA-analyse blijkt dat pioglitazon de bètacelfunctie verbetert en eveneens de insulinegevoeligheid verhoogt. Klinische studies die twee jaar duurden, hebben bewezen dat dit effect gehandhaafd wordt.

In klinische studies die één jaar duurden, zorgde pioglitazon consistent voor een statistisch significante vermindering van de albumine/creatinineratio vergeleken met de uitgangswaarde.

Het effect van pioglitazon (45 mg monotherapie versus placebo) werd onderzocht in een kleinschalige studie van 18 weken bij type 2 diabetespatiënten. Pioglitazon werd in verband gebracht met significante gewichtstoename. Het visceraal vet nam significant af, terwijl er een toename was van de hoeveelheid extra-abdominaal vet. Vergelijkbare veranderingen in de verdeling van lichaamsvet bij pioglitazon zijn gepaard gegaan met een verbetering van de insulinegevoeligheid. Bij de meeste klinische studies werden in vergelijking met placebo, een verminderd totaal aantal plasma triglyceriden en vrije vetzuren en verhoogde HDL-cholesterolwaarden waargenomen, met kleine maar geen klinisch significante verhogingen van LDL-cholesterolwaarden.

Bij klinische studies met een duur tot twee jaar verminderde pioglitazon het totaal gehalte aan triglyceriden en vrije vetzuren in het plasma, en verhoogde pioglitazon de HDL-cholesterolwaarden, vergeleken met placebo, metformine of gliclazide. Pioglitazon veroorzaakte geen statistisch significante verhogingen van LDL-cholesterolwaarden vergeleken met placebo, terwijl afnames werden waargenomen met metformine en gliclazide. Bij een studie van 20 weken verminderde pioglitazon zowel het nuchtere triglyceridengehalte als postprandiale hypertriglyceridemie, door een effect op zowel geabsorbeerde als door de lever gesynthetiseerde triglyceriden. Deze effecten waren

onafhankelijk van het effect van pioglitazon op de glykemie en waren statistisch significant verschillend ten opzichte van glibenclamide.

In het PROactive onderzoek, een cardiovasculair outcome-onderzoek van 5.238 patiënten met type 2 diabetes mellitus en een reeds bestaande ernstige macrovasculaire aandoening, werd na randomisatie pioglitazon of placebo maximaal 3,5 jaar toegevoegd aan een bestaande antidiabetische en cardiovasculaire behandeling. De gemiddelde leeftijd van de onderzoekspopulatie was 62 jaar en de gemiddelde duur van de diabetes was 9,5 jaar. Ongeveer eenderde van de patiënten ontving insuline in combinatie met metformine en/of een sulfonylureumderivaat.

Om voor inclusie in aanmerking te komen, moesten één of meer van de volgende factoren op de patiënten van toepassing zijn: myocardinfarct, beroerte, percutane cardiale interventie of coronaire arteriële bypass-graft, acuut coronair syndroom, coronaire vaatziekte of perifere arteriële obstructieve aandoening. Bijna de helft van de patiënten had een myocardinfarct in de voorgeschiedenis en circa 20% had een beroerte gehad. Ongeveer de helft van de onderzoekspopulatie voldeed aan ten minste twee van de inclusiecriteria met betrekking tot de cardiovasculaire voorgeschiedenis. Vrijwel alle patiënten (95%) gebruikten cardiovasculaire geneesmiddelen (bètablokkers, ACE-remmers, angiotensine-II-antagonisten, calciumkanaalblokkers, nitraten, diuretica, acetylsalicylzuur, statinen, fibraten).

Ondanks het feit dat het onderzoek faalde in zijn primaire eindpunt, dat was samengesteld uit alle mortaliteitsoorzaken, niet-fataal myocardinfarct, beroerte, acuut coronair syndroom, ernstige beenamputatie, coronaire revascularisatie en beenrevascularisatie, suggereerden de resultaten dat er geen lange termijn cardiovasculaire bezorgdheid is betreffende het gebruik van pioglitazon. De incidentie van oedeem, gewichtstoename en hartfalen nam echter toe. Er werd geen verhoging waargenomen in de mortaliteit bij het falen van de hartfunctie.

Glimepiride

De werking van glimepiride berust vooral op de stimulatie van de insulinesecretie door de bètacellen van de pancreas. Net als bij andere sulfonylurea is dit effect gebaseerd op een verhoogde gevoeligheid van de bètacellen van de pancreas voor de fysiologische glucosestimulans. Daarnaast lijkt glimepiride een uitgesproken extrapancreatisch effect te hebben, dat ook bij andere sulfonylurea wordt verondersteld.

Insulinesecretie

Sulfonylurea regelen de insulinesecretie door het sluiten van het ATP-gevoelige kaliumkanaal in het bètacelmembraan. Het sluiten van het kaliumkanaal veroorzaakt depolarisatie van de bètacel en resulteert – door het opengaan van de calciumkanalen – in een hogere instroom van calcium in de cel. Dit leidt via exocytose tot insuline-excretie. Glimepiride bindt met een hoge uitwisselingsnelheid aan een membraaneiwit van de bètacel dat met het ATP-gevoelige kaliumkanaal geassocieerd is, maar dat verschilt van de gebruikelijke bindingsplaats van sulfonylurea.

Extrapancreatische activiteit

De extrapancreatische effecten bestaan onder meer uit een toename van de gevoeligheid van perifere weefsels voor insuline en een vermindering van de insulineopname door de lever.

De opname van glucose uit het bloed in het perifere spier- en vetweefsel gebeurt via speciale transporteiwitten in het celmembraan. Het transport van glucose in deze weefsels vormt de snelheidsbeperkende stap in het verbruik van glucose. Glimepiride verhoogt zeer snel de hoeveelheid actieve glucosetransportmoleculen in de plasmamembranen van de spier- en vetcellen, hetgeen leidt tot stimulering van de glucoseopname. Glimepiride verhoogt de activiteit van het glycosyl-fosfatidylinositol-specifieke fosfolipase C, hetgeen gecorreleerd zou kunnen zijn met de geïnduceerde lipogenese en glycogenese in geïsoleerde spier- en vetcellen. Glimepiride remt de productie van glucose in de lever door het verhogen van de intracellulaire concentratie van fructose-2,6-bisfosfaat, hetgeen op zijn beurt weer de gluconeogenese remt.

Algemeen

Voor gezonde personen bedraagt de minimale effectieve orale dosis ongeveer 0,6 mg. Het effect van glimepiride is dosisafhankelijk en reproduceerbaar. De fysiologische respons op acute lichaamsbeweging, reductie van de insulineafscheiding, blijft bij het gebruik van glimepiride aanwezig.

Er was geen significant verschil in de effectiviteit ongeacht of glimepiride 30 minuten of onmiddellijk voor een maaltijd werd ingenomen. Bij diabetespatiënten kan met één dosis per dag gedurende 24 uur een goede metabole controle worden verkregen.

Hoewel de hydroxymetaboliëten van glimepiride bij gezonde personen een kleine, maar significante daling van de serumglucose veroorzaakte, is het slechts verantwoordelijk voor een klein deel van het totale effect.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Tandemact in alle subgroepen van pediatrische patiënten met diabetes mellitus type 2 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Tandemact

Onderzoek bij vrijwilligers heeft aangetoond dat Tandemact bioequivalent is aan toediening van pioglitazon en glimepiride gegeven als afzonderlijke tabletten.

De volgende gegevens geven de farmacokinetische eigenschappen van de afzonderlijke werkzame stoffen van Tandemact weer.

Pioglitazon

Absorptie

Na orale toediening wordt pioglitazon snel geabsorbeerd en maximale plasmaconcentraties van onveranderd pioglitazon worden gewoonlijk binnen 2 uur na toediening bereikt. Proportionele toename van de plasmaconcentratie werden waargenomen voor doses van 2-60 mg. Steady state wordt na 4-7 dagen inname bereikt. Herhaalde inname leidt niet tot een accumulatie van de verbinding of metaboliëten. De absorptie wordt niet door voedselinname beïnvloed. De absolute biologische beschikbaarheid is meer dan 80%.

Distributie

Het geschatte distributievolume bij mensen bedraagt 0,25 l/kg.

Pioglitazon en alle actieve metaboliëten worden extensief aan plasmaproteïne gebonden (> 99%).

Biotransformatie

Pioglitazon wordt extensief door de lever gemetaboliseerd door hydroxylatie van alifatische methyleengroepen. Dit gebeurt voornamelijk door middel van het cytochroom P450 2C8 alhoewel andere iso-vormen er in mindere mate bij betrokken kunnen zijn. Drie van de zes geïdentificeerde metaboliëten zijn actief (M-II, M-III en M-IV). Lettende op de activiteit, concentratie en eiwitbinding, dragen pioglitazon en metaboliëten M-III in gelijke mate bij aan de effectiviteit. Op basis hiervan is de bijdrage van M-IV aan de effectiviteit ongeveer het drievoudige ten opzichte van die van pioglitazon, terwijl de relatieve effectiviteit van M-II minimaal is.

In vitro-studies hebben geen aanwijzingen opgeleverd dat pioglitazon enig subtype van het cytochroom P450 remt. Inductie van de belangrijkste induceerbare P450-isoenzymen bij de mens, cytochromen 1A, 2C8/9 en 3A4, is niet aangetoond.

Interactiestudies hebben laten zien dat pioglitazon geen relevant effect heeft op de farmacokinetiek en farmacodynamiek van digoxine, warfarine, fenprocoumon en metformine. Gelijktijdige toediening van pioglitazon met gemfibrozil (een remmer van cytochroom P450 2C8) of met rifampicine (een inductor van cytochroom P450 2C8) zou leiden tot respectievelijk een toename en een afname van de plasmaconcentratie van pioglitazon (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

Na orale toediening van radioactief gemerkt pioglitazon bij de mens, werd het gemerkte pioglitazon voornamelijk in de faeces (55%) en een geringere hoeveelheid in de urine (45%) teruggevonden. Bij dieren kon slechts een kleine hoeveelheid onveranderd pioglitazon in de urine en faeces worden gevonden. De gemiddelde plasma eliminatiehalfwaardetijd van onveranderd pioglitazon bij de mens bedraagt 5 tot 6 uur en van de totale actieve metabolieten 16 tot 23 uur.

Lineariteit/non-lineariteit

Onderzoek met enkelvoudige doses toont lineariteit van de farmacokinetiek aan in het therapeutisch dosisbereik.

Oudere patiënten

De steady-state farmacokinetiek voor patiënten van 65 jaar en ouder, en jonge personen is vergelijkbaar.

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie zijn de plasmaconcentraties van pioglitazon en de metabolieten lager dan die bij personen met een normale nierfunctie, maar de orale klaring van de oorspronkelijke stof is vergelijkbaar. De concentratie vrij (ongebonden) pioglitazon is daarom onveranderd.

Patiënten met een verminderde leverfunctie

De totale plasmaconcentratie van pioglitazon is onveranderd, maar het distributievolume ligt hoger. De intrinsieke klaring is daarom lager en gaat gepaard met een hogere fractie aan ongebonden pioglitazon.

Glimepiride

Absorptie

Na orale toediening is de biologische beschikbaarheid van glimepiride volledig. Voedselinname heeft geen relevante invloed op de absorptie, alleen de absorptiesnelheid neemt hierdoor licht af. Ongeveer 2,5 uur na orale inname worden maximale serumconcentraties (C_{\max}) bereikt (gemiddeld 0,3 µg/ml bij een meervoudige toediening van 4 mg per dag).

Distributie

Glimepiride heeft een heel laag distributievolume (ongeveer 8,8 liter) dat bij benadering gelijk is aan het verdelingsvolume van albumine, een hoge eiwitbinding (> 99%) en een lage klaring (ongeveer 48 ml/min).

Bij dieren wordt glimepiride in de melk uitgescheiden. Glimepiride passeert de placenta. Passage door de bloed-hersenbarrière is laag.

Biotransformatie en eliminatie

De gemiddelde dominante halfwaardetijd in serum, die van belang is voor de serumconcentraties bij meervoudige dosering, is ongeveer 5 tot 8 uur. Na hoge doses werden iets langere halfwaardetijden geobserveerd.

Na één dosis radioactief gelabeld glimepiride werd 58% van de radioactiviteit in de urine teruggevonden, en 35% in de faeces. Er werd in de urine geen onveranderde stof ontdekt. Er werden twee metabolieten – hoogst waarschijnlijk als gevolg van levermetabolisme (het belangrijkste enzym

is CYP2C9) – aangetroffen, zowel in de urine als in de faeces: het hydroxy- en het carboxy-derivaat. Na orale toediening van glimepiride waren de uiteindelijke halfwaardetijden van deze metabolieten respectievelijk 3 tot 6 en 5 tot 6 uur.

Vergelijking van een enkele en een herhaalde dosering éénmaal per dag toonde geen belangrijke verschillen aan in farmacokinetiek. De intra-individuele variatie was zeer laag. Er vond geen relevante opstapeling plaats.

De farmacokinetiek was bij mannen en vrouwen vergelijkbaar, en eveneens bij jongere en oudere patiënten (ouder dan 65 jaar). Bij patiënten met een lage creatinineklaring bestond er een tendens tot verhoging van de klaring van glimepiride en verlaging van de gemiddelde serumconcentraties, hoogst waarschijnlijk als gevolg van een snellere eliminatie door een lagere eiwitbinding. De renale eliminatie van de twee metabolieten was verzwakt. Er wordt van uitgegaan dat bij dergelijke patiënten over het algemeen geen extra risico voor opstapeling bestaat.

De farmacokinetiek bij vijf niet-diabetespatiënten na een galbuisoperatie was gelijk aan die bij gezonde vrijwilligers.

Lineariteit/non-lineariteit

Er bestaat een lineair verband tussen dosis en zowel C_{\max} als AUC (gebied onder de tijd/concentratiecurve).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er is geen dieronderzoek uitgevoerd met de gecombineerde producten van Tandemact. De volgende gegevens zijn bevindingen uit onderzoeken die met pioglitazon of glimepiride afzonderlijk zijn uitgevoerd.

Pioglitazon

In toxiciteitsstudies werd na herhaalde toediening aan muizen, ratten, honden en apen telkens verhoging van het plasmavolume geconstateerd met daarmee gepaard gaande hemodilutie, anemie en reversibele excentrische harthypertrofie. Ook werden een verhoogde vetdepositie en -infiltratie waargenomen.

Deze bevindingen werden bij alle species waargenomen bij plasmaconcentraties die kleiner of gelijk waren aan viermaal de klinische blootstelling. Vertraagde groei bij de foetus was duidelijk in dierstudies met pioglitazon. Dit was toe te schrijven aan de werking van pioglitazon in het verlagen van de maternale hyperinsulinemie en een toename van de insulineresistentie die optreedt gedurende de zwangerschap, waardoor de beschikbaarheid van metabole substraten voor de groei van de foetus wordt gereduceerd.

Bij onderzoek aan de hand van een uitgebreide reeks van *in vitro*- en *in vivo*-genotoxiciteitstesten bleek pioglitazon niet genotoxisch te zijn. Bij ratten die gedurende een periode van maximaal 2 jaar met pioglitazon werden behandeld, werd een verhoogd aantal gevallen van hyperplasie (mannetjes en vrouwtjes) en tumoren (mannetjes) van het epitheel van de urineblaas geconstateerd.

De vorming en aanwezigheid van nierstenen met bijbehorende irritatie en hyperplasie werd naar voren gebracht als het basismechanisme voor de geobserveerde tumorigene reactie in de mannelijke rat. Een mechanistisch onderzoek gedurende 24 maanden in mannelijke ratten toonde aan dat de toediening van pioglitazon resulteerde in een verhoogde incidentie van hyperplastische veranderingen aan de blaas. Verzuring door de inname van voedsel deed de incidentie van tumoren significant verminderen, maar niet geheel verdwijnen. De aanwezigheid van microkristallen versterkte de hyperplastische reactie, maar werd niet gezien als de primaire oorzaak van hyperplastische veranderingen. De relevantie voor de mens – van deze tumorigene bevinding in de mannelijke rat – kan niet worden uitgesloten.

Er werd geen tumorigene respons vastgesteld bij muizen van beide geslachten. Bij honden of apen die gedurende maximaal 12 maanden waren behandeld met pioglitazon werd geen hyperplasie van de urineblaas geconstateerd.

In een diermodel van familiale adenomateuze polypose (FAP) verhoogde de behandeling met twee andere thiazolidinedionen de multipliciteit van tumoren in het colon. De relevantie van deze bevindingen is onbekend.

Glimepiride

Preklinische effecten die werden waargenomen bij een blootstelling die de maximale blootstelling bij de mens overschrijdt, werden bij klinisch gebruik niet relevant geacht of werden veroorzaakt door het farmacodynamisch effect (hypoglykemie) van de stof. Deze bevinding is gebaseerd op onderzoek naar conventionele veiligheidsfarmacologie, herhaalde dosistoxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeniciteit en reproductietoxiciteit. In het laatste onderzoek (dat embryotoxiciteit, teratogeniciteit en toxiciteit tijdens de ontwikkeling omvat) werden de bijwerkingen als secundair beschouwd aan de hypoglykemische effecten die bij het moederdier en haar nakomelingen door de stof werden geïnduceerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Croscarmellose-natrium
Hydroxypropylcellulose
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat
Polysorbaat 80

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/aluminium blisterverpakkingen verpakkingen van 28 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Duitsland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/366/006

EU/1/06/366/018

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 08 januari 2007

Datum van laatste verlenging: 09 september 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

08/2023

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
County Wicklow
Ierland

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

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit medische product worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c(7) van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de

bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tandemact 30 mg/2 mg tabletten

pioglitazon/glimepiride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 30 mg pioglitazon (in de vorm van het hydrochloridezout) en 2 mg glimepiride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/366/018 28 tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Tandemact 30 mg/2 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tandemact 30 mg/4 mg tabletten

pioglitazon/glimepiride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 30 mg pioglitazon (in de vorm van het hydrochloridezout) en 4 mg glimepiride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/366/006 28 tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Tandemact 30 mg/4 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tandemact 30 mg/2 mg tabletten

pioglitazon/glimepiride

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

KALENDERVERPAKKINGEN:

ma
di
woe
don
vrij
zat
zon

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tandemact 30 mg/4 mg tabletten

pioglitazon/glimepiride

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CHEPLPHARM Arzneimittel GmbH

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

KALENDERVERPAKKINGEN:

ma
di
woe
don
vrij
zat
zon

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Tandemact 30 mg/2 mg tabletten

Tandemact 30 mg/4 mg tabletten

pioglitazon/glimepiride

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Tandemact en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Tandemact en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Tandemact bevat pioglitazon en glimepiride, geneesmiddelen tegen diabetes (antidiabetica), die het suikergehalte in uw bloed reguleren.

Het wordt gebruikt bij volwassenen wanneer metformine niet geschikt is voor de behandeling van type 2 (niet-insuline afhankelijk) diabetes mellitus. Deze type 2 diabetes ontwikkelt zich voornamelijk bij volwassenen bij wie het lichaam ofwel niet voldoende insuline produceert (een hormoon dat de bloedsuikerspiegel controleert), ofwel de insuline dat het produceert niet efficiënt genoeg kan gebruiken.

Tandemact helpt bij het reguleren van het suikergehalte in uw bloed als u lijdt aan type 2 diabetes door het verhogen van de hoeveelheid insuline die in uw lichaam beschikbaar is en doordat het uw lichaam helpt bij het beter gebruiken van de beschikbare insuline. Drie tot zes maanden nadat u bent gestart met de inname, zal uw arts controleren of Tandemact effect heeft.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor pioglitazon, glimepiride, andere sulfonyleurea of sulfonamides of voor een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Als u lijdt aan hartfalen of ooit eerder aan hartfalen heeft geleden.
- Als u een leveraandoening heeft.
- Als u diabetische ketoacidose heeft (een complicatie van diabetes met een snel gewichtsverlies, misselijkheid of braken).
- Als u ernstige problemen heeft met uw nieren.
- Als u blaaskanker heeft of ooit heeft gehad.
- Als u bloed in de urine heeft en wanneer dit niet werd gecontroleerd door uw arts.
- Als u insuline-afhankelijke diabetes (type 1) heeft.
- Als u in een diabetisch coma bent.
- Als u zwanger bent.

- Als u borstvoeding geeft.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt (zie ook rubriek 4).

- Als u problemen heeft met uw hart. Sommige patiënten die al een tijd type 2 diabetes mellitus en een aandoening aan het hart hebben of eerder een beroerte hebben gehad en zijn behandeld met pioglitazon in combinatie met insuline, ontwikkelden hartfalen. Raadpleeg uw arts zodra u symptomen ervaart van hartfalen zoals ongebruikelijke kortademigheid of een snelle gewichtstoename of een plaatselijke zwelling (oedeem).
- Als u vocht vasthoudt (vochtretentie) of hartproblemen heeft, in het bijzonder indien u ouder bent dan 75 jaar. Vertel het uw arts als u geneesmiddelen neemt tegen ontsteking omdat deze ook aanleiding kunnen geven tot het vasthouden van vocht en zwelling kunnen veroorzaken.
- Als u een bijzondere diabetische oogziekte heeft die macula-oedeem wordt genoemd (zwelling van de achterzijde van het oog), neem dan contact op met uw arts indien u veranderingen ervaart bij het zien.
- Als u problemen heeft met uw lever. Voordat u begint met het gebruik van Tandemact wordt er bij u een bloedmonster genomen om de leverfunctie te controleren. Deze controle moet met tussenpozen worden herhaald. Raadpleeg zo snel mogelijk uw arts zodra u symptomen ervaart die wijzen op problemen met de lever (zoals onverklaarbare misselijkheid, braken, maagpijn, vermoeidheid, verlies van eetlust en/of donker gekleurde urine), omdat uw leverfunctie dan gecontroleerd moet worden.
- Als u cysten heeft op uw eierstokken (polycystisch ovarium syndroom). Er zou een toegenomen kans kunnen zijn op zwangerschap omdat een eisprong opnieuw mogelijk is wanneer u Tandemact gebruikt. Indien dit op u van toepassing is, dient u gebruik te maken van geschikte voorbehoedsmiddelen om de mogelijkheid van een ongeplande zwangerschap te voorkomen.
- Als u al andere geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van diabetes.
- Als u problemen heeft met het enzym glucose-6-fosfaatdehydrogenase omdat het uw aantal rode bloedcellen kan verlagen.

U kunt ook een vermindering in het aantal rode bloedcellen ervaren (anemie). Uw arts kan bloed afnemen om uw bloedwaarden en leverfunctie te controleren.

Hypoglykemie

Als u Tandemact inneemt, kan uw bloedsuikerspiegel dalen tot onder het normale niveau (hypoglykemie). Indien u symptomen van hypoglykemie ervaart zoals koud zweet, vermoeidheid, hoofdpijn, snelle hartslag, knagende honger, geïrriteerdheid, nervositeit of misselijkheid, neem dan suiker in om uw bloedsuikerspiegel weer te verhogen. Vraag uw arts of apotheker om meer informatie als u niet zeker weet hoe u dit kunt herkennen. U wordt aangeraden om enkele suikerklontjes, snoepjes, koekjes of vruchtensap met suiker bij u te dragen.

Botbreuken

Een verhoogd aantal botbreuken werd waargenomen bij patiënten, voornamelijk vrouwen die pioglitazon gebruikten. Uw arts houdt hier rekening mee, wanneer deze uw diabetes behandelt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik bij kinderen en jongeren onder 18 jaar wordt niet aanbevolen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Tandemact nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Sommige geneesmiddelen kunnen namelijk het effect van Tandemact op het suikergehalte in uw bloed verzwakken of versterken.

De volgende geneesmiddelen kunnen het bloedsuikerverlagende effect van Tandemact versterken. Dit kan leiden tot een risico op hypoglykemie (laag bloedsuikergehalte):

- gemfibrozil en fibraten (gebruikt bij hoge cholesterolwaarden)
- insuline, metformine of andere geneesmiddelen voor behandeling van diabetes mellitus

- fenylbutazon, azapropazon, oxyfenbutazon, aspirine-achtige geneesmiddelen (voor behandeling van pijn en ontsteking)
- langwerkende sulfonamiden, tetracyclines, chlooramfenicol, fluconazol, miconazol, chinolonen, claritromycine (voor behandeling van bacteriële of schimmelinfecties)
- anabole steroïden (ondersteunen opbouw van spieren) of vervangende therapie voor mannelijk geslachtshormoon
- fluoxetine, MAO-remmers (voor behandeling van depressie)
- angiotensine-converterend enzym (ACE)-remmers, sympathicolytica, disopyramide, pentoxifylline, cumarinederivaten zoals warfarine (voor behandeling van hart- of bloedproblemen)
- allopurinol, probenecide, sulfinpyrazon (voor behandeling van jicht)
- cyclofosfamide, ifosfamide, trofosfamide (voor behandeling van kanker)
- fenfluramine (voor het verlagen van gewicht)
- tritoqualine (voor behandeling van allergieën)

De volgende geneesmiddelen kunnen het bloedsuikerverlagende effect van Tandemact verzwakken. Dit kan leiden tot een risico op hyperglykemie (hoog bloedsuikergehalte):

- oestrogenen, progestagenen (vrouwelijke geslachtshormonen)
- thiazidediuretica en saluretica, ook plastabletten genoemd (voor behandeling van hoge bloeddruk)
- levothyroxine (voor stimulatie van de schildklier)
- glucocorticoïden (voor behandeling van allergieën en ontsteking)
- chloorpromazine en andere fenothiazinederivaten (voor behandeling van ernstige geestesstoornissen)
- adrenaline en sympathicomimetica (om de hartslag te verhogen, voor behandeling van astma of verstopte neus, hoest en verkoudheden of gebruikt in levensbedreigende noodgevallen)
- nicotinezuur (voor behandeling van hoge cholesterolwaarden)
- langdurig gebruik van laxativa (voor behandeling van constipatie)
- fenytoïne (voor behandeling van epileptische aanvallen)
- barbituraten (voor behandeling van zenuwachtigheid en slaapstoornissen)
- acetazolamide (voor behandeling van verhoogde druk in het oog, ook glaucoom genaamd)
- diazoxide (voor behandeling van hoge bloeddruk of lage bloedsuikerspiegel)
- rifampicine (voor behandeling van infecties, tuberculose)
- glucagon (voor behandeling van ernstig laag suikergehalte in het bloed)

De volgende geneesmiddelen kunnen het bloedsuikerverlagende effect van Tandemact versterken of verzwakken:

- H₂-antagonisten (voor behandeling van maagzweren)
- bètablokkers, clonidine, guanethidine en reserpine (voor behandeling van hoge bloeddruk of hartfalen). Deze kunnen ook de tekenen van hypoglykemie verbergen, dus speciale zorg is nodig wanneer deze geneesmiddelen worden ingenomen.

Tandemact kan de werking van de volgende geneesmiddelen of verhogen of verzwakken:

- cumarinederivaten zoals warfarine (om bloedstolling te vertragen of te stoppen).

Informeer uw arts of apotheker wanneer u (één van) deze geneesmiddelen gebruikt. Uw bloedsuikergehalte zal worden gecontroleerd, en mogelijk wordt de dosis van Tandemact aangepast.

Waarop moet u letten met alcohol?

Vermijd alcohol terwijl u Tandemact gebruikt omdat alcohol de bloedsuikerverlagende werking van Tandemact op een niet te voorspellen manier kan verhogen of verlagen.

Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik Tandemact niet wanneer u zwanger bent. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts. Uw arts zal u aanraden de inname van dit geneesmiddel stop te zetten.

Gebruik Tandemact niet als u borstvoeding geeft of overweegt borstvoeding te geven (zie rubriek “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”).

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

De waakzaamheid en de reactiesnelheid kunnen worden aangetast door een lage of hoge bloedsuikerspiegel als gevolg van glimepiride, met name bij het begin van of na het aanpassen van de behandeling, of wanneer Tandemact niet regelmatig wordt ingenomen. Dit kan uw vermogen om een auto te besturen of machines te gebruiken beïnvloeden.

Wees voorzichtig wanneer u problemen met zien ervaart.

Tandemact bevat lactosemonohydraat

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u Tandemact inneemt.

Tandemact bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is één tablet per dag, welke kort voor of bij de eerste hoofdmaaltijd moet worden ingenomen. Uw arts zal u vertellen welke dosis u moet gebruiken, en indien nodig een andere dosering voorschrijven. U dient de tablet in te slikken met een glas water.

Als u het idee heeft dat het effect van Tandemact onvoldoende is, vertel dit dan aan uw arts.

Indien u een speciaal dieet voor diabetes volgt, dient u dit voort te zetten terwijl u Tandemact gebruikt.

Uw lichaamsgewicht dient regelmatig te worden gecontroleerd; vertel het uw arts als uw gewicht is toegenomen.

Uw arts zal vragen om gedurende de behandeling met Tandemact regelmatig een bloedtest bij u af te nemen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Indien u per ongeluk teveel tabletten heeft ingenomen, of indien iemand anders of een kind het geneesmiddel inneemt, dient u onmiddellijk een arts of apotheker te raadplegen. Uw bloedsuikerspiegel kan dalen onder het normale niveau. Tot de symptomen behoren onder meer koud zweet, vermoeidheid, hoofdpijn, snelle hartslag, knagende honger, geïrriteerdheid, nervositeit, misselijkheid, coma of stuipen. Uw bloedsuikerspiegel kan weer worden verhoogd door de inname van suiker. U wordt aangeraden om enkele suikerklontjes, snoepjes, koekjes of vruchtensap met suiker bij u te dragen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem Tandemact dagelijks in, zoals voorgeschreven. Indien u echter een dosis vergeet, slaat u de gemiste dosis over en neemt u de volgende dosis op de gebruikelijke tijd in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Tandemact dient iedere dag te worden ingenomen om op de juiste manier te werken. Indien u stopt met het gebruik van Tandemact, kan uw bloedsuiker stijgen. Raadpleeg uw arts voordat u stopt met deze behandeling.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Patiënten hebben in het bijzonder de volgende ernstige bijwerkingen ervaren:

Blaaskanker kwam soms voor (komt voor bij minder dan 1 op de 100 mensen) bij patiënten die Tandemact innemen. Tekenen en symptomen zijn bloed in de urine, pijn bij het plassen of een plotselinge behoefte om te plassen. Als u één van deze bijwerkingen ervaart, raadpleeg uw arts dan zo snel mogelijk.

Hypoglykemie (een lage bloedsuikerspiegel) werd soms gemeld (komt voor bij minder dan 1 op de 100 mensen) bij patiënten die Tandemact innemen. Tot de symptomen behoren onder meer koud zweet, vermoeidheid, hoofdpijn, snelle hartslag, knagende honger, geïrriteerdheid, nervositeit of misselijkheid. Het is belangrijk om te weten welke symptomen u kunt verwachten als er een hypoglykemie (een lage bloedsuikerspiegel) optreedt. Vraag uw arts of apotheker om meer informatie als u niet zeker weet hoe u dit kunt herkennen en wat u moet doen wanneer u deze symptomen ervaart.

Daling van de aantallen bloedplaatjes (wat het risico op bloeding of blauwe plekken verhoogt), rode bloedcellen (wat zorgt voor bleke huid en zwakte of kortademigheid) en witte bloedcellen (wat de kans op infecties verhoogt) werd zelden gemeld bij patiënten die Tandemact innemen (komt voor bij minder dan 1 op de 1.000 mensen). Als u deze bijwerking ervaart, spreek dan zo snel mogelijk met uw arts. Deze problemen verbeteren gewoonlijk na stopzetting van Tandemact.

Lokale zwelling (oedeem) werd ook vaak waargenomen (komt voor bij minder dan 1 op de 10 mensen) bij patiënten die Tandemact innamen samen met insuline. Als u deze bijwerking krijgt, raadpleeg dan uw arts zo snel mogelijk.

Botbreuken zijn vaak gemeld (komt voor bij minder dan 1 op de 10 mensen) bij vrouwelijke patiënten die Tandemact innemen. Ze zijn ook gemeld bij mannelijke patiënten (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) die Tandemact innemen. Als u deze bijwerking krijgt, raadpleeg dan zo snel mogelijk uw arts.

Wazig zien door een zwelling (of vloeistof) aan de achterkant van het oog (macula-oedeem) werd ook gemeld bij patiënten die Tandemact innemen (frequentie kan niet met de beschikbare gegevens worden bepaald). Als u dit symptoom voor het eerst ervaart, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts. Als u al last heeft van wazig zien en de symptomen worden erger, raadpleeg dan zo snel mogelijk uw arts.

Allergische reacties werden gemeld bij patiënten die Tandemact innemen met onbekende frequentie (kan niet met de beschikbare gegevens worden bepaald). Indien u een ernstige allergische reactie heeft waaronder netelroos en het opzwellen van het gezicht, de lippen, de tong of de keel die moeilijkheden om te ademen of te slikken kan veroorzaken, stop dan met het innemen van dit geneesmiddel en raadpleeg uw arts onmiddellijk.

De volgende bijwerkingen werden door sommige patiënten ervaren tijdens het gebruik van pioglitazon en sulfonylureumpreparaten, inclusief glimepiride:

Vaak (komt voor bij minder dan 1 op de 10 mensen)

- gewichtstoename
- duizeligheid

- winderigheid
- infectie van de luchtwegen
- gevoelloosheid

Soms (komt voor bij minder dan 1 op de 100 mensen)

- hoofdpijn
- ontsteking van de sinussen (sinusitis)
- draaiduizeligheid
- afwijkend gezichtsvermogen
- zweten
- vermoeidheid
- slapeloosheid (insomnia)
- lagere bloedsuikerspiegel
- suiker in de urine
- eiwitten in de urine
- toegenomen eetlust
- toename van een enzym dat lactaatdehydrogenase (LDH) wordt genoemd

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 mensen)

- merkbare veranderingen in het bloed

Zeer zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 mensen)

- leveraandoeningen
- allergische reacties, inclusief allergische shock
- misselijkheid, braken en diarree
- maagpijn
- opgeblazen gevoel
- gevoel van een volle maag
- gevoeligheid voor licht
- verlaagd zoutgehalte (natrium) in het bloed

Niet bekend (frequentie kan niet met de beschikbare gegevens worden bepaald)

- verhoging van leverenzymen
- jeukende huid
- gezwollen en jeukende huiduitslag (netelroos)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de doordrukstrip na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de

juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn pioglitazon en glimepiride.
Elke Tandemact 30 mg/2 mg tablet bevat 30 mg pioglitazon (als hydrochloride) en 2 mg glimepiride.
Elke Tandemact 30 mg/4 mg tablet bevat 30 mg pioglitazon (als hydrochloride) en 4 mg glimepiride.
- De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose, croscarmellose natrium, hydroxypropylcellulose, lactosemonohydraat (zie rubriek 2 'Tandemact bevat lactosemonohydraat'), magnesiumstearaat en polysorbaat 80.

Hoe ziet Tandemact eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- De Tandemact 30 m/2 mg tabletten zijn wit tot gebroken wit, rond, convex en voorzien van de opdruk '4833 G' aan de ene en '30/2' aan de andere zijde.
- De Tandemact 30 m/4 mg tabletten zijn wit tot gebroken wit, rond, convex en voorzien van de opdruk '4833 G' aan de ene en '30/4' aan de andere zijde.

De tabletten worden geleverd in aluminium/aluminium doordrukstrips die 28 tabletten bevatten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Duitsland

Fabrikant

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

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in 08/2023.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.