

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tandemact 30 mg/2 mg tabletter
Tandemact 30 mg/4 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Tandemact 30 mg/2 mg tabletter

Hver tablett inneholder 30 mg pioglitazon (som hydroklorid) og 2 mg glimepirid.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder omtrent 125 mg laktosemonohydrat (se pkt. 4.4).

Tandemact 30 mg/4 mg tabletter

Hver tablett inneholder 30 mg pioglitazon (som hydroklorid) og 4 mg glimepirid.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder omtrent 177 mg laktosemonohydrat (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Tandemact 30 mg/2 mg tabletter

Hvite til off-white, runde, konvekse og merket med '4833 G' på den ene siden og '30/2' på den andre.

Tandemact 30 mg/4 mg tabletter

Hvite til off-white, runde, konvekse og merket med '4833 G' på den ene siden og '30/4' på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Tandemact er indisert som annenlinjebehandling av voksne pasienter med diabetes mellitus type 2 hvor metformin ikke kan benyttes på grunn av kontraindikasjon eller intoleranse, og som allerede er behandlet med en kombinasjon av pioglitazon og glimepirid.

Etter initiering av behandling med pioglitazon bør pasienter undersøkes etter 3 til 6 måneder for å vurdere om behandlingsrespons er tilfredsstillende (f.eks. reduksjon av HbA_{1c}). Hos pasienter som ikke viser tilfredsstillende respons, bør behandling med pioglitazon seponeres. I lys av mulig risiko ved langvarig behandling bør forskrivere bekrefte at fordelene ved pioglitazon er opprettholdt ved etterfølgende rutineundersøkelser (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose Tandemact er én tablett én gang om dagen.

Hvis pasientene rapporterer om hypoglykemi, bør dosen med Tandemact reduseres, eller kombinasjonsterapi med hver av enkeltkomponentene vurderes.

Hvis pasientene får pioglitazon sammen med et annet sulfonylureapreparat enn glimepirid, bør de stabiliseres med samtidig behandling med pioglitazon og glimepirid før de går over til Tandemact.

Spesielle populasjoner

Eldre

Leger bør starte behandling med den lavest tilgjengelige dosen og øke dosen gradvis, spesielt hvis pioglitazon brukes i kombinasjon med insulin (se pkt. 4.4 Væskeretensjon og hjertesvikt).

Nedsatt nyrefunksjon

Tandemact skal ikke brukes til pasienter med kraftig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min, se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon

Tandemact skal ikke brukes av pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Tandemact hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Tablettene tas oralt kort tid før eller samtidig med første hovedmåltid. Tablettene svelges sammen med et glass vann.

4.3 Kontraindikasjoner

Tandemact er kontraindisert til pasienter med:

- overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller andre sulfonylureapreparater eller sulfonamider
- hjertesvikt eller tidligere hjertesvikt (NYHA-klasse I til IV)
- nåværende blærekreft eller som tidligere har hatt blærekreft
- ikke tidligere undersøkt makroskopisk hematuri
- nedsatt leverfunksjon
- diabetes mellitus type 1
- diabetisk koma
- diabetisk ketoacidose
- kraftig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min)
- graviditet
- amming (se pkt. 4.6)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det finnes ingen klinisk erfaring med andre orale antihyperglykemiske legemidler i tillegg til behandling med Tandemact eller samtidig administrert glimepirid og pioglitazon.

Hypoglykemi

Hvis måltider inntas til uregelmessige tider eller hoppes over, kan behandling med Tandemact føre til hypoglykemi på grunn av sulfonylureakomponenten. Symptomene kan nesten alltid straks kontrolleres med umiddelbart inntak av karbohydrater (sukker). Kunstige søtningsstoffer har ingen effekt.

Det er kjent fra andre sulfonylureapreparater at hypoglykemi kan oppstå på nytt på tross av tidligere vellykkede mottiltak. Kraftig hypoglykemi eller langvarig hypoglykemi som bare kontrolleres midlertidig ved vanlige mengder sukker krever umiddelbar medisinsk behandling og av og til også sykehusinnleggelse.

Behandling med Tandemact krever regelmessig overvåking av glykemisk kontroll.

Væskeretensjon og hjertesvikt

Pioglitazon kan forårsake væskeretensjon som kan forverre eller utløse hjertesvikt. Ved behandling av pasienter som har minst én risikofaktor for å utvikle kongestiv hjertesvikt (f.eks. tidligere hjerteinfarkt eller symptomatisk koronarsykdom eller eldre pasienter), bør legen starte med den lavest mulige dosen av pioglitazon og øke dosen gradvis. Pasienter bør observeres for tegn og symptomer på hjertesvikt, vektøkning eller ødem; særlig de med redusert hjertefunksjon. Etter markedsføring har det vært rapportert om tilfeller av hjertesvikt når pioglitazon er brukt i kombinasjon med insulin, eller av pasienter med tidligere hjertesvikt. Siden både insulin og pioglitazon er assosiert med væskeretensjon, kan samtidig bruk øke risikoen for ødemer. Tilfeller av perifert ødem og hjertesvikt er rapportert etter markedsføring hos pasienter som samtidig bruker pioglitazon og ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler inklusiv selektive COX-2-hemmere. Tandemact bør seponeres ved forverring av kardial status.

Det er utført en klinisk studie av pioglitazons effekt på kardiovaskulære endepunkter hos pasienter under 75 år med diabetes mellitus type 2 og eksisterende alvorlig makrovaskulær sykdom. Pioglitazon eller placebo ble lagt til eksisterende antidiabetisk og kardiovaskulær behandling i inntil 3,5 år. Denne studien viste en økning i rapporteringene av hjertesvikt, men dette førte ikke til en økning i dødelighet i denne studien.

Eldre

Kombinasjonsbruk med insulin bør vurderes med forsiktighet hos eldre pasienter på grunn av økt risiko for alvorlig hjertesvikt.

I lys av aldersrelaterte risikofaktorer (spesielt blærekreft, brudd og hjertesvikt) bør nytte/risiko-forholdet vurderes nøye, både før og under behandling hos eldre.

Blærekreft

Tilfeller av blærekreft har blitt hyppigere rapportert i en meta-analyse fra kontrollerte kliniske studier med pioglitazon (19 tilfeller blant 12 506 pasienter, 0,15 %) sammenlignet med kontrollgrupper (7 tilfeller blant 10 212 pasienter, 0,07 %) HR = 2,64 (95 % KI 1,11-6,31, p = 0,029). Etter eksklusjon av pasienter som var blitt eksponert for studielegemidlet i mindre enn ett år ved blærekreftdiagnosen, var det 7 tilfeller (0,06 %) i pioglitazongruppen og 2 tilfeller (0,02 %) i kontrollgruppene. Epidemiologiske studier har også antydnet en liten, økt risiko for blærekreft hos diabetiske pasienter behandlet med pioglitazon. Det ble imidlertid ikke påvist en statistisk signifikant økning av risiko i alle studiene.

Risikofaktorer for blærekreft bør vurderes før initiering av pioglitazonbehandling (risikofaktorer inkluderer alder, røykevaner, eksponering overfor enkelte yrkesrelaterte eller kjemoterapeutiske midler, f.eks. cyklofosamid eller tidligere strålebehandling i bekkenområdet). Enhver årsak til makroskopisk hematuri bør undersøkes før initiering av pioglitazonbehandling.

Pasienter bør oppfordres til å kontakte legen sin umiddelbart hvis makroskopisk hematuri eller andre symptomer som dysuri eller blæretenesmer oppstår i løpet av behandlingen.

Leverfunksjon

Det finnes sjeldne rapporter om forhøyet nivå av leverenzymmer og hepatocellulær dysfunksjon ved bruk etter markedsføring med pioglitazon og glimepirid (se pkt. 4.8). Selv om dødelig utfall er rapportert i svært sjeldne tilfeller, er det ikke påvist noen årsakssammenheng. Det anbefales derfor at pasienter som behandles med Tandemact, får målt sine leverenzymmer regelmessig. Leverenzymene bør sjekkes før initiering av Tandemact-behandling hos alle pasienter.

Tandemact-behandling bør ikke initieres hos pasienter med forhøyede leverenzymmer (ALAT > 2,5 x øvre normalgrense) eller med andre tegn på leversykdom.

Etter initiering av Tandemact-behandling er det anbefalt at leverenzymene sjekkes regelmessig i henhold til klinisk skjønn. Hvis ALAT-nivåene øker til 3 x øvre normalgrense under Tandemact-behandling, bør leverenzymnivåene undersøkes igjen så snart som mulig. Hvis ALAT forblir > 3 x øvre normalgrense, bør behandlingen seponeres. Hvis en pasient utvikler symptomer som tyder på nedsatt leverfunksjon, inkludert uforklarlig kvalme, oppkast, abdominalsmerter, fatigue, anoreksi og/eller mørk urin, bør leverenzymene sjekkes. Avgjørelsen om pasienten skal fortsette Tandemact-behandlingen bør baseres på klinisk vurdering i påvente av laboratorieresultater. Hvis gulsott observeres, bør legemidlet seponeres.

Vektøkning

I kliniske studier med pioglitazon og sulfonylurea som monoterapi eller som kombinasjonsbehandling ble det observert doserelatert vektøkning, noe som kan skyldes fettansamlinger og er i noen tilfeller assosiert med væskeretensjon. I visse tilfeller kan vektøkning være et symptom på hjertesvikt og derfor bør vekten overvåkes nøye. En del av behandlingen av diabetes er kostendring. Pasienter bør rådes til nøye å følge en diett med et kontrollert energiinntak (kaloriinntak).

Hematologi

Sjeldne endringer i blodbildet er observert ved glimepiridbehandling (se pkt. 4.8). Behandling med Tandemact krever derfor regelmessig hematologisk monitorering (særlig av leukocytter og blodplater).

Under behandling med pioglitazon ble det sett en liten reduksjon i gjennomsnittlig hemoglobin (4 % relativ reduksjon) og hematokritverdi (4,1 % relativ reduksjon), som er samsvarende med hemodilusjon. Tilsvarende endringer ble sett hos pasienter behandlet med metformin (hemoglobin 3-4 % og hematokritverdi 3,6-4,1 % relativ reduksjon) og i mindre grad sulfonylurea og insulin (hemoglobin 1-2 % og hematokritverdi 1-3,2 % relativ reduksjon) i de komparatorkontrollerte studiene med pioglitazon.

Behandling av pasienter med G6PD-mangel med sulfonylureamidler kan føre til hemolytisk anemi. Fordi glimepirid tilhører den kjemiske klassen sulfonylurealegemidler, må en utvise forsiktighet hos pasienter med G6PD-mangel, og vurdere et alternativ uten sulfonylurea.

Øyesykdommer

Nyoppstått eller forverret diabetisk makulaødem med redusert synsskarphet har blitt rapportert etter markedsføring med tiazolidindioner, inkludert pioglitazon. Mange av disse pasientene rapporterte samtidig perifert ødem. Det er ukjent om det finnes en direkte sammenheng mellom pioglitazon og makulaødem, men forskrivere må være klar over muligheten for makulaødem hvis pasienter rapporterer problemer med synsskarphet. En passende oftalmologisk undersøkelse bør vurderes.

Polycystisk ovariesyndrom

Som en konsekvens av økt virkning av insulin, kan pioglitazonbehandling hos pasienter med polycystisk ovariesyndrom føre til fornyet egglosning. Disse pasientene har større risiko for å bli gravide. Pasientene bør være oppmerksomme på risikoen for graviditet. Dersom en pasient ønsker å bli gravid eller blir gravid, bør behandlingen seponeres (se pkt. 4.6).

Annet

I en samleanalyse av rapporter om uønskede medisinske reaksjoner fra randomiserte, kontrollerte, dobbeltblinde kliniske studier er det sett økt insidens av frakturer hos kvinner (se pkt. 4.8).

Kalkulert insidens av frakturer var 1,9 frakturer pr. 100 pasientår hos kvinner som var behandlet med pioglitazon og 1,1 frakturer pr. 100 pasientår hos kvinner behandlet med komparator. Observert risikoøkning for frakturer for kvinner inkludert i dette datagrunnlaget med pioglitazon er derfor 0,8 frakturer pr 100 pasientår.

Noen epidemiologiske studier har antydnet lignende økt risiko for benfrakturer hos både menn og kvinner.

Risikoen for frakturer skal tas i betraktning ved langtidsbehandling med pioglitazon hos pasienter (se pkt. 4.8).

Pioglitazon bør brukes med forsiktighet ved samtidig administrering av cytokrom P450 2C8-inhibitorer (for eksempel gemfibrozil) eller -indusere (for eksempel rifampicin). Glykemisk kontroll bør overvåkes nøye. Dosejustering av pioglitazon innenfor anbefalt doseringsområde eller endring i diabetesbehandling bør vurderes (se pkt. 4.5).

Tablettene inneholder laktosemonohydrat. Derfor bør de ikke administreres til pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen formelle interaksjonsstudier har blitt utført for Tandemact, men samtidig bruk av virkestoffene hos pasienter ved klinisk bruk har ikke ført til uventede interaksjoner. Følgende utsagn reflekterer den tilgjengelige informasjonen om virkestoffene (pioglitazon og metformin).

Pioglitazon

Samtidig bruk av pioglitazon og gemfibrozil (en inhibitor av cytokrom P450 2C8) er rapportert å gi tredobbel økning i AUC for pioglitazon. En reduksjon av pioglitazondosen kan være nødvendig når gemfibrozil administreres samtidig. Nøye overvåking av glykemisk kontroll skal vurderes (se pkt. 4.4). Samtidig bruk av pioglitazon og rifampicin (en induser av cytokrom P450 2C8) er rapportert å gi 54 % reduksjon i AUC for pioglitazon. Det kan være nødvendig å øke pioglitazondosen ved samtidig administrering av rifampicin. Nøye overvåking av glykemisk kontroll skal vurderes (se pkt. 4.4).

Interaksjonsstudier har vist at pioglitazon ikke har noen relevant effekt på verken farmakokinetikken eller farmakodynamikken til digoksin, warfarin, fenprokumon eller metformin. Samtidig administrering av pioglitazon og sulfonylurea ser ikke ut til å påvirke farmakokinetikken til sulfonylurea. Studier på mennesker tyder ikke på induksjon av de viktigste induserbare cytokrom P450, 1A, 2C8/9 eller 3A4. Studier *in vitro* har ikke vist hemming av noen subtyper av cytokrom P450. Interaksjoner med stoffer som metaboliseres av disse enzymene, for eksempel p-piller, cyklosporin, kalsiumkanalblokkere eller HMG-CoA-reduktasehemmere, forventes ikke.

Glimepirid

Hvis glimepirid tas samtidig med visse andre legemidler, kan det oppstå både uønskede økninger og reduksjoner i den hypoglykemiske effekten til glimepirid. Derfor bør andre legemidler bare tas samtidig med Tandemact hvis legen kjenner til (eller forskriver) dette.

På grunnlag av erfaringer med glimepirid og andre sulfonylureapreparater må følgende interaksjoner nevnes.

Økt blodsukkersenkende effekt og av og til hypoglykemi, kan inntreffe ved samtidig administrering av for eksempel:

fenylbutazon, azapropazon og oksyfenbutazon
insulin og orale antidiabetika
metformin
salisylater og p-aminosalisylysyre
anabole steroider og mannlige kjønnshormoner
kloramfenikol
klaritromycin
kumarinantikoagulantia
disopyramid
fenfluramin
fibrater
angiotensinkonverterende enzym (ACE-)hemmere,
fluoksetin
allopurinol
sympatolytika
cyklofosfamider, trofosfamider og ifosfamider
sulfinpyrazon
visse langtidsvirkende sulfonamider
tetracykliner
MAO-hemmere
kinolonantibiotika
probenecid
mikonazol
pentoksyfyllin (høydose, parenteral)
tritokvalin
flukonazol

Nedsatt blodsukkersenkende effekt, og dermed økte blodsukkernivåer, kan oppstå når et av følgende virkestoffer tas, for eksempel:

østrogener og progestagener,
saluretika, tiaziddiuretika,
tyroidstimulerende stoffer, glukokortikoider,
fenotiazinderivater, klorpromazin,
adrenalin og sympatikomimetika,
nikotinsyre (høye doser) og nikotinsyrederivater,
laksantia (langtidsbruk),
fentyoin, diazoksid,
glukagon, barbiturater og rifampicin.
acetazolamid

H₂-antagonister, betablokkere, klonidin og reserpin kan føre til enten forsterkning eller svekkelse av den blodsukkersenkende effekten.

Under påvirkning av sympatolytika som betablokkere, klonidin, guanetidid og reserpin kan tegnene på adrenerg motregulering av hypoglykemi reduseres eller være fraværende.

Alkoholinntaket kan øke eller svekke den hypoglykemiske virkningen til glimepirid på uforutsigbar måte.

Glimepirid kan enten øke eller svekke effekten av kumarinderivater.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / prevensjon hos menn og kvinner

Tandemact er ikke anbefalt til fertile kvinner som ikke bruker prevensjon. Dersom en pasient ønsker å bli gravid, bør behandling med Tandemact seponeres.

Graviditet

Risiko relatert til pioglitazon

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av pioglitazon hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent.

Risiko relatert til glimepirid

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av glimepirid hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter som sannsynligvis var relatert til glimepirids farmakologiske virkning (hypoglykemi).

Tandemact er kontraindisert under graviditet (se pkt. 4.3). Dersom graviditet forekommer, bør behandling med Tandemact seponeres.

Amming

Sulfonylureaderivater, som glimepirid, går over i morsmelk. Pioglitazon er påvist å være til stede i melken til lakterende rotter. Det er ukjent om pioglitazon går over i morsmelk.

Tandemact er kontraindisert under amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

I dyrefertilitetsstudier med pioglitazon ble det ikke påvist virkning på kopulasjon, befruktning eller fertilitetsindeks.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tandemact har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasientens evne til å konsentrere seg og reagere kan svekkes som et resultat av hypoglykemi eller hyperglykemi på grunn av glimepirid eller, for eksempel som et resultat av nedsatt syn. Det kan utgjøre en risiko i situasjoner der disse evnene er spesielt viktige (f.eks. ved bilkjøring eller bruk av maskiner).

Pasientene bør rådes til å ta forholdsregler for å unngå hypoglykemi under kjøring. Dette er spesielt viktig for personer med redusert eller manglende oppmerksomhet overfor varselstegn på hypoglykemi, eller som har hyppige episoder med hypoglykemi. En bør vurdere om det er lurt å kjøre bil eller bruke maskiner under disse omstendighetene.

Pasienter som opplever synsforstyrrelser bør være forsiktige når de kjører bil eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Det er utført kliniske studier med samtidig administrert pioglitazon og glimepirid (se pkt. 5.1). Hypoglykemiske reaksjoner forekommer hovedsakelig umiddelbart på grunn av sulfonylureakomponenten i Tandemact. Symptomer kan nesten alltid kontrolleres raskt ved umiddelbart inntak av karbohydrater (sukker). Dette er en alvorlig reaksjon som er mindre vanlig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) (se pkt. 4.4). Moderat til alvorlig trombocytopeni, leukopeni, erytrocytopeni, granulocytopeni, agranulocytose, hemolytisk anemi og pancytopeni er sjelden ($\geq 1/10\ 000$ til

< 1/1000) (se pkt. 4.4). Andre reaksjoner som benbrudd, vektøkning og ødem er vanlig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert i dobbeltblinde studier og erfaring etter markedsføring er oppført nedenfor klassifisert etter MedDRA-konvensjonen for frekvens og organklassesystem. Frekvensen er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelig data). Bivirkningene presenteres innenfor hvert organklassesystem sortert etter synkende insidens etterfulgt av synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkninger	Bivirkningsfrekvens		
	Pioglitazon	Glimepirid	Tandemact
Infeksiøse og parasittære sykdommer			
øvre luftveisinfeksjon	vanlige		vanlige
sinusitt	mindre vanlige		mindre vanlige
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)			
blærekreft	mindre vanlige		mindre vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
endringer i hematologi ¹		sjeldne	sjeldne
Forstyrrelser i immunsystemet			
allergisk sjokk ²		svært sjeldne	svært sjeldne
allergisk vaskulitt ²		svært sjeldne	svært sjeldne
overfølsomhet og allergiske reaksjoner ³	ikke kjent		ikke kjent
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			
hypoglykemi			mindre vanlige
økt appetitt			mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer			
svimmelhet			vanlige
hypoestesi	vanlige		vanlige
hodepine			mindre vanlige
søvnløshet	mindre vanlige		mindre vanlige
Øyesykdommer			
synsforstyrrelser ⁴	vanlige		mindre vanlige
makuløst ødem	ikke kjent		ikke kjent
Sykdommer i øre og labrynt			
vertigo			mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer⁵			
flatulens			vanlige
oppkast		svært sjeldne	svært sjeldne
diaré		svært sjeldne	svært sjeldne
kvalme		svært sjeldne	svært sjeldne
abdominale smerter		svært sjeldne	svært sjeldne
abdominalt trykk		svært sjeldne	svært sjeldne
metthetsfølelse		svært sjeldne	svært sjeldne
Sykdommer i lever og galleveier⁶			
hepatitt		svært sjeldne	svært sjeldne
nedsatt leverfunksjon (med kolestase og gulsott)		svært sjeldne	svært sjeldne

Bivirkninger	Bivirkningsfrekvens		
	Pioglitazon	Glimepirid	Tandemact
Hud- og underhudssykdommer			
svette			mindre vanlige
overfølsomhet overfor lys		svært sjeldne	svært sjeldne
urticaria ²		ikke kjent	ikke kjent
kløe ²		ikke kjent	ikke kjent
utslett ²		ikke kjent	ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			
benbrudd ⁷	vanlige		vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier			
glykosuri			mindre vanlige
proteinuri			mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
ødem ⁸			vanlige
fatigue			mindre vanlige
Undersøkelser			
vektøkning ⁹	vanlige	vanlige	vanlige
økt laktatdehydrogenase			mindre vanlige
reduserte serumkonsentrasjoner av natrium		svært sjeldne	svært sjeldne
økning av alaninaminotransferase ¹⁰	ikke kjent		ikke kjent

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

¹ Moderat til kraftig trombocytopeni, leukopeni, erytrocytopeni, granulocytopeni, agranulocytose, hemolytisk anemi og pancytopeni kan oppstå. Disse er vanligvis reversible ved seponering av behandlingen.

² I svært sjeldne tilfeller kan milde overfølsomhetsreaksjoner utvikles til alvorlige reaksjoner med dyspné, blodtrykksfall og noen ganger sjokk. Overfølsomhetsreaksjoner i huden kan oppstå, som kløe, utslett og urticaria. Kryssallergi med sulfonylurea, sulfonamider eller beslektede stoffer er mulig.

³ Etter markedsføring er det innkommet rapporter om overfølsomhetsreaksjoner hos pasienter som er behandlet med pioglitazon. Disse reaksjonene inkluderer anafylakse, angioødem og urtikaria.

⁴ Det er rapportert om synsforstyrrelser hovedsakelig tidlig i behandlingen, og dette er relatert til endringer i blodglukose på grunn av midlertidige endringer i turgiditeten og brytningsindeksen i linsen, som ses med andre hypoglykemiske legemidler.

⁵ Gastrointestinale plager er svært sjeldne og fører sjelden til seponering av behandlingen.

⁶ Forhøyede nivåer av leverenzymmer kan oppstå. I svært sjeldne tilfeller kan nedsatt leverfunksjon (f.eks. med kolestase og gulsott) utvikles, samt hepatitt som kan føre til leversvikt.

⁷ En samleanalyse av rapporter om uønskede medisinske hendelser i form av benbrudd fra randomiserte, kontrollerte, dobbeltblinde kliniske studier hos mer enn 8100 pasienter behandlet med pioglitazon og 7400 med komparator i inntil 3,5 år er gjennomført. En høyere frakturnrate ble observert hos kvinner som tok pioglitazon (2,6 %) versus komparator (1,7 %). Det ble ikke sett økning i frakturnrate hos menn behandlet med pioglitazon (1,3 %) versus komparator (1,5 %). I PROactive-studien, en studie over 3,5 år, erfarte 44/870 (5,1 %; 1,0 frakturer per 100 pasientår) av kvinnene behandlet med pioglitazon frakturer, sammenlignet med 23/905 (2,5 %; 0,5 frakturer per 100 pasientår) av kvinnene behandlet med komparator. Den observerte overskytende risikoen for frakturer hos kvinner som får pioglitazon i denne studien er derfor 0,5 frakturer per 100 pasientår

under bruk. Det ble ikke sett økning i frakturnrate hos menn behandlet med pioglitazon (1,7 %) versus komparator (2,1 %). Etter markedsføring har benfrakturer blitt rapportert hos både mannlige og kvinnelige pasienter (se pkt. 4.4).

⁸ Det ble rapportert om ødem hos 6-9 % av pasientene som ble behandlet med pioglitazon over ett år i kontrollerte kliniske studier. Ødemfrekvensen for komparatorgrupper (sulfonylurea, metformin) var 2-5 %. Rapporterte ødemer var vanligvis milde til moderate og krevde vanligvis ikke seponering av behandlingen.

⁹ I aktive komparatorkontrollerte studier var gjennomsnittlig vektøkning med pioglitazon gitt som monoterapi 2-3 kg over ett år. Dette er i likhet med det som ses i en sulfonylureaaktiv komparatorgruppe. Kombinasjonsstudier hvor pioglitazon ble gitt som tillegg til et sulfonylureapreparat, ga en gjennomsnittlig vektøkning over ett år på 2,8 kg.

¹⁰ I kliniske studier med pioglitazon var forekomsten i økning av ALAT større enn tre ganger øvre normalgrense tilsvarende som for placebo, men mindre enn det som ses i komparatorgrupper for metformin eller sulfonylurea. Gjennomsnittlige nivåer av leverenzymmer ble redusert etter behandling med pioglitazon.

I kontrollerte kliniske studier var rapporteringshyppigheten for hjertesvikt ved pioglitazonbehandling den samme som for placebo-, metformin- og sulfonylurea-behandlede pasienter, men økt når behandlingen ble kombinert med insulin. I en studie på pasienter med eksisterende alvorlig makrovaskulær sykdom var forekomsten av alvorlig hjertesvikt 1,6 % høyere med pioglitazon enn med placebo når behandlingen omfattet insulin. Dette førte imidlertid ikke til økt dødelighet i denne studien. Hos pasienter som fikk pioglitazon og insulin i denne studien, ble det observert en høyere andel pasienter med hjertesvikt hos pasienter ≥ 65 år sammenlignet med de som var yngre enn 65 år (9,7 % sammenlignet med 4,0 %). Hos pasienter som fikk insulin uten pioglitazon, var forekomsten av hjertesvikt 8,2 % hos de ≥ 65 år sammenlignet med 4,0 % hos pasienter yngre enn 65 år. Hjertesvikt er rapportert etter markedsføring av pioglitazon, og hyppigere når pioglitazon ble brukt i kombinasjon med insulin eller hos pasienter med tidligere hjertesvikt (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

I kliniske studier har pasienter tatt pioglitazon i høyere doser enn den høyeste anbefalte dosen på 45 mg daglig. Den høyeste rapporterte dosen på 120 mg/dag i fire dager, deretter 180 mg/dag i syv dager medførte ingen symptomer.

Etter svelging av en overdose glimepirid, kan hypoglykemi oppstå i fra 12 til 72 timer. Det kan også gjenoppstå etter initial bedring. Pasientene kan være symptomfrie inntil 24 timer etter inntaket. Observasjon på sykehus anbefales vanligvis. Kvalme, oppkast og epigastrisk smerte kan forekomme. Hypoglykemi kan generelt sett følges av nevrologiske symptomer som rastløshet, skjelvinger, synsforstyrrelser, koordinasjonsproblemer, tretthet, koma og kramper.

Behandling av overdoser med Tandemact består primært av forebygging av absorpsjon av glimepirid ved å fremkalle brekninger og så drikke vann eller limonade med aktivt kull (adsorbent) og natriumsulfat (laksativ). Hvis store mengder er inntatt, er gastrisk skylling indisert, etterfulgt av aktivt kull og natriumsulfat. Ved (kraftig) overdose er sykehusinnleggelse og intensivpleie indisert. Start administrasjon av glukose så snart som mulig, om nødvendig ved intravenøs bolusinjeksjon på 50 ml av en 50 % oppløsning, etterfulgt av en infusjon med 10 % oppløsning med nøye overvåking av blodsukkeret. Ytterligere behandling bør være symptomatisk.

Spesielt ved behandling av hypoglykemi på grunn av utilsiktet inntak av Tandemact hos spedbarn og små barn må glukosedosen som gis, kontrolleres nøye for å unngå å fremkalle farlig hyperglykemi. Blodsukkeret må overvåkes nøye.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til diabetesbehandling, kombinasjoner av orale blodglukosesenkende midler, ATC-kode: A10BD06.

Tandemact kombinerer to antihyperglykemiske virkestoffer med komplementære virkningsmekanismer for å forbedre glykemisk kontroll hos pasienter med type 2-diabetes mellitus: pioglitazon, et medlem av tiazolidindion-klassen og glimepirid, et medlem av sulfonylurea-klassen. Tiazolidindioner virker primært ved å redusere insulinresistens, og sulfonylureapreparater virker primært ved å fremme insulinfrisetting fra betaceller i pankreas.

Pioglitazon

Effekten av pioglitazon kan skyldes en reduksjon i insulinresistens. Pioglitazon synes å virke via aktivering av spesifikke kjernereseptorer (peroksisomproliferatoraktivert reseptor gamma) som fører til økt insulinsensitivitet i lever, fett og skjelettmuskelceller hos dyr. Behandling med pioglitazon er vist å redusere hepatisk glukoseproduksjon og å øke perifer glukoseomsetning ved insulinresistens.

Fastende og postprandial glykemisk kontroll forbedres hos pasienter med diabetes mellitus type 2. Den forbedrede glykemiske kontrollen er assosiert med reduksjon i både fastende og postprandiale insulinkonsentrasjoner i plasma. En klinisk studie med pioglitazon vs gliklazid-monoterapi ble forlenget til to år for å vurdere tid til behandlingssvikt (definert som $HbA_{1c} \geq 8,0$ % etter første seks måneders behandling). Kaplan-Meier-analyser viste kortere tid til behandlingssvikt hos pasienter behandlet med gliklazid sammenlignet med pioglitazon. Ved toårskontroll var glykemisk kontroll (definert som $HbA_{1c} < 8,0$ %) opprettholdt hos 69 % av pasientene behandlet med pioglitazon sammenlignet med 50 % av gliklazidpasientene. I en studie over to år med kombinasjonsbehandling som sammenlignet pioglitazon med gliklazid som tillegg til metformin, var glykemisk kontroll målt som gjennomsnittlig endring i HbA_{1c} fra baseline, lik i behandlingsgruppene etter ett år. Forverring av HbA_{1c} i løpet av det andre året var langsommere for pioglitazon enn for gliklazid.

I en placebo-kontrollert studie ble pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll til tross for en tre måneders insulinoptimaliseringsperiode randomisert til pioglitazon eller placebo i 12 måneder. Pasientene som fikk pioglitazon hadde en gjennomsnittlig reduksjon i HbA_{1c} på 0,45 % sammenlignet med de som fortsatte kun med insulin, og en reduksjon av insulindose i pioglitazonbehandlingsgruppen.

HOMA-analyser viser at pioglitazon bedrer betacellefunksjonen og øker insulinsensitiviteten. Kliniske studier over to år har vist at denne effekten vedvarer.

I kliniske studier på ett år gav pioglitazon entydig statistisk signifikant reduksjon i albumin/kreatinin-ratio sammenlignet med baseline.

Effekten av pioglitazon (45 mg monoterapi vs. placebo) ble undersøkt i en mindre 18-ukers studie hos pasienter med type 2-diabetes. Pioglitazon ble forbundet med en signifikant vektøkning. Mengden av abdominalt fett ble signifikant redusert, mens det var en økning i ekstra-abdominalt fett. Tilsvarende endringer i kroppsfettfordeling som skyldes pioglitazon har medført en forbedring i insulinsensitivitet. I de fleste kliniske studier ble det observert reduksjon i total mengde plasmatriglyserider og frie fettsyrer og en økning i HDL-kolesterolnivåene sammenlignet med placebo, med små, men ikke statistisk signifikant økning i LDL-kolesterolnivåene. I kliniske studier av inntil to års varighet reduserte pioglitazon totale plasmatriglyserider og frie fettsyrer og økte HDL-kolesterolnivået

sammenlignet med placebo, metformin eller glikazid. Pioglitazon gav ikke statistisk signifikant økning i LDL-kolesterolnivå sammenlignet med placebo, mens reduksjon ble observert hos metformin og glikazid. I en 20-ukers studie reduserte pioglitazon fastende triglyserider så vel som postprandial hypertriglyseridemi ved effekt både på absorbert triglyserid og triglyserid syntetisert i lever. Disse effektene var uavhengig av pioglitazons effekt på glykemi og var statistisk signifikant forskjellig fra glibenklamid.

I PROactive, en studie av pioglitazons effekt på kardiovaskulære endepunkter, ble 5238 pasienter med diabetes mellitus type 2 og eksisterende alvorlig makrovaskulær sykdom randomisert til pioglitazon eller placebo i tillegg til eksisterende antidiabetisk og kardiovaskulær behandling, i inntil 3,5 år. Studiepopulasjonen hadde en gjennomsnittsalder på 62 år; den gjennomsnittlige varigheten på diabetes var 9,5 år. Om lag en tredjedel av pasientene fikk insulin i kombinasjon med metformin og/eller et sulfonylureapreparat. For å være kvalifisert måtte pasientene ha hatt ett eller flere av følgende: hjerteinfarkt, slag, kateterbasert koronar inervensjon (PCI) eller koronar bypasskirurgi, akutt koronarsyndrom, koronarsykdom eller perifer arteriosklerotisk karsykdom. Nesten halvparten av pasientene hadde hatt hjerteinfarkt og om lag 20 % hadde hatt slag. Nesten halvparten av studiepopulasjonen hadde minst to av de kardiovaskulære inngangskriteriene. Nesten alle pasientene (95 %) fikk kardiovaskulære legemidler (betablokkere, ACE-hemmere, angiotensin II-antagonister, kalsiumkanalblokkere, nitrater, diuretika, acetylsalisylsyre, statiner, fibrater).

Selv om studien ikke oppnådde sine primære endepunkt, som var en blanding av mortalitet uansett årsak, ikke-dødelig hjerteinfarkt, slag, akutt koronarsyndrom, større benamputasjon, koronar revaskularisering og benrevaskularisering, antyder resultatene at det ikke er langsiktige kardiovaskulære problemer i forbindelse med bruk av pioglitazon. Forekomsten av ødem, vektøkning og hjertesvikt økte imidlertid. Ingen økning i mortalitet på grunn av hjertesvikt ble observert.

Glimepirid

Glimepirid virker hovedsakelig ved å stimulere insulinfrisettingen fra betaceller i pankreas. På samme måte som for andre sulfonylureapreparater er denne effekten basert på forbedret svar på glukosestimulering i disse. Som antatt for øvrige sulfonylureapreparater synes glimepirid i tillegg å ha uttalte ekstrapankreatiske effekter.

Insulinfrisetting

Sulfonylurea regulerer insulinsekresjon ved å lukke den ATP-sensitive kaliumkanalen i betacellemembranen. Når kaliumkanalen lukkes, fremmes depolarisering av betacellene, noe som fører til en økt strøm av kalsium til cellene (fordi kalsiumkanalene åpnes). Dette fører til insulinfrisetting gjennom eksocytose. Glimepirid bindes med høy utskiftingshastighet til et betacellemembranprotein som er forbundet med ATP-sensitiv kaliumkanal. Bindingsstedet er forskjellig fra det vanlige bindingsstedet for sulfonylureapreparater.

Ekstrapankreatisk aktivitet

De ekstrapankreatiske effektene er for eksempel en forbedring av perifert vevsfølsomhet for insulin og en reduksjon i insulinopptaket i leveren.

Opptaket av glukose fra blodet til perifert muskel- og fettvev skjer via spesielle transportproteiner som finnes i celledmembranen. Transporten av glukose i dette vevet er det hastighetsbegrensende trinnet ved bruk av glukose. Glimepirid øker svært raskt antallet aktive glukosetransportmolekyler i plasmamembranen til muskel- og fettceller, noe som fører til stimulert glukoseopptak. Glimepirid øker aktiviteten til glykosyl-fosfatidylinositol-spesifikk fosfolipase C, som kan være forbundet med induert lipogenese og glykogenese i isolerte fett- og muskelceller. Glimepirid hemmer glukoseproduksjonen i leveren ved å øke den intracellulære konsentrasjonen av fruktose-2,6-bisfosfat, som igjen hemmer glukoneogenesen.

Generelt

Hos friske personer er minste, effektive orale dose omtrent 0,6 mg. Effekten av glimepirid er doseavhengig og reproducerbar. Den fysiologiske responsen på akutt fysisk anstrengelse, reduksjon i insulinsekresjon, vedvarer ved bruk av glimepirid.

Det var ingen signifikant forskjell i effekt uansett om glimepirid ble gitt 30 minutter før eller umiddelbart før et måltid. Hos diabetespasienter kan god metabolsk kontroll over 24 timer oppnås med én enkelt daglig dose.

Selv om hydroksymetabolitten av glimepirid forårsaker en liten, men signifikant reduksjon i serumglukose hos friske personer, utgjør den bare en mindre del av den samlede effekten.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Tandemact i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved diabetes mellitus type 2 (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Tandemact

Studier hos friske frivillige har vist at Tandemact er bioekvivalent med pioglitazon og glimepirid gitt samtidig som separate tabletter.

Følgende utsagn reflekterer de farmakokinetiske egenskapene til de individuelle virkestoffene i Tandemact.

Pioglitazon

Absorpsjon

Pioglitazon absorberes raskt etter oral administrering, og maksimale plasmakonsentrasjoner av uforandret pioglitazon oppnås vanligvis 2 timer etter administrering. Proporsjonal økning i plasmakonsentrasjonen ble observert for doser fra 2–60 mg. Steady state oppnås etter 4–7 dagers dosering. Gjentatt dosering fører ikke til akkumulering av substansen eller dens metabolitter. Absorpsjonen påvirkes ikke av matinntak. Absolutt biotilgjengelighet er større enn 80 %.

Distribusjon

Estimert distribusjonsvolum i mennesker er 0,25 l/kg.

Pioglitazon og alle aktive metabolitter er i høy grad bundet til plasmaproteiner (> 99 %).

Biotransformasjon

Pioglitazon gjennomgår utbredt hepatisk metabolisering via hydroksylering av alifatiske metylengrupper. Dette er hovedsakelig via cytokrom P450 2C8, selv om flere andre isoformer kan være involvert i mindre grad. Tre av seks identifiserte metabolitter er aktive (M-II, M-III og M-IV). Pioglitazon og metabolitten M-III bidrar like mye til effekten når aktivitet, konsentrasjoner og proteinbindinger tas i betraktning. På samme grunnlag er bidraget til M-IV til effekt cirka tre ganger større enn pioglitazons bidrag. Den relative effekten av M-II er minimal.

In vitro-studier har ikke gitt noe bevis for at pioglitazon inhiberer noen subtype av cytokrom P450. Det forekommer ingen indusering av de lettest induserbare P450-isoenzymene 1A, 2C8/9 eller 3A4 i mennesker.

Interaksjonsstudier har vist at pioglitazon ikke har noen relevant effekt på verken farmakokinetikken eller farmakodynamikken til digoksin, warfarin, fenpropromon eller metformin. Samtidig bruk av pioglitazon og gemfibrozil (en inhibitor av cytokrom P450 2C8) eller rifampicin (en induserer av

cytokrom P450 2C8) er rapportert å henholdsvis øke eller redusere plasmakonsentrasjonen av pioglitazon (se pkt. 4.5).

Eliminasjon

Etter oral administrering av radiomerket pioglitazon til mennesker ble merkingen hovedsakelig gjenfunnet i feces (55 %) og en mindre del i urin (45 %). Hos dyr kan bare en liten mengde av uforandret pioglitazon detekteres i urin og feces. Gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid i plasma av uforandret pioglitazon i mennesker er 5 til 6 timer, og 16 til 23 timer for alle aktive metabolitter.

Linearitet/ikke-linearitet

Studier med enkelt dosering viser farmakokinetikkens linearitet i det terapeutiske doseområdet.

Eldre

Steady state farmakokinetikk er lik for pasienter på 65 år og eldre, og for yngre personer.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er plasmakonsentrasjonene av pioglitazon og dets metabolitter lavere enn de som er sett hos personer med normal nyrefunksjon, men oral clearance av modersubstansen er lik. Derfor er konsentrasjonen av fri (ubundet) pioglitazon uforandret.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Total plasmakonsentrasjon av pioglitazon er uforandret, men med et økt distribusjonsvolum. Intrinsisk clearance er derfor redusert, kombinert med en større fraksjon ubundet pioglitazon.

Glimepirid

Absorpsjon

Biotilgjengeligheten til glimepirid etter oral administrasjon er fullstendig. Matinntak har ingen relevant påvirkning på absorpsjon, bare absorpsjonshastigheten går noe tilbake. Maksimale serumkonsentrasjoner (C_{max}) nås omtrent 2,5 timer etter oralt inntak (gjennomsnittlig 0,3 µg/ml under multippel dosering av 4 mg per dag).

Distribusjon

Glimepirid har et svært lavt distribusjonsvolum (omtrent 8,8 liter) som omtrent tilsvarer albumins distribusjonsvolum, høy proteinbinding (> 99 %) og lav clearance (omtrent 48 ml/min).

Hos dyr utskilles glimepirid i morsmelk. Glimepirid overføres til placenta. Passasjen gjennom blod/hjerne-barrieren er lav.

Biotransformasjon og eliminasjon

Gjennomsnittlig dominerende serumhalveringstid som er relevant for serumkonsentrasjonene under forhold med multippel dosering, er omtrent 5 til 8 timer. Etter høye doser ble det registrert noe lengre halveringstider.

Etter en enkelt dose med radiomerket glimepirid ble 58 % av radioaktiviteten gjenfunnet i urinen og 35 % i feces. Ingen uendrede stoffer ble påvist i urinen. To metabolitter – mest sannsynlig resultatet av hepatisk metabolisme (hovedenzym er CYP2C9) – ble påvist i både urin og feces: hydroksyderivatet og karboksyderivatet. Etter oral administrasjon av glimepirid var terminal halveringstid for disse metabolittene henholdsvis 3 til 6 og 5 til 6 timer.

Sammenligning av enkel og multippel dosering én gang daglig viste ingen signifikante forskjeller i farmakokinetikk, og den intraindividuelle variasjonen var svært lav. Det var ingen relevant akkumulering.

Farmakokinetikken var tilsvarende hos menn og kvinner, samt hos unge og eldre (over 65 år) pasienter. Hos pasienter med lav kreatininclearance var det en tendens til at glimepiridclearance økte, og at gjennomsnittlige serumkonsentrasjoner ble redusert, noe som mest sannsynlig skyldtes en

raskere eliminering på grunn av lavere proteinbinding. Den renale elimineringen av de to metabolittene ble svekket.

Vanligvis vil ingen ytterligere risiko for akkumulering antas hos slike pasienter.

Farmakokinetikken hos fem ikke-diabetikere etter kirurgi i galleveiene lignet den hos friske personer.

Linearitet/ikke-linearitet

Det er et lineært forhold mellom dose og både C_{maks} og AUC (område under tid / konsentrasjonskurven).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke blitt utført forsøk på dyr med virkestoffkombinasjonen i Tandemact. Følgende data har blitt utledet fra studier utført med pioglitazon eller metformin som monoterapi.

Pioglitazon

Ekspansjon av plasmavolum med hemodilusjon, anemi og reversibel eksentrisk kardial hypertrofi ble observert i toksikologistudier etter gjentatt dosering til mus, rotter, hunder og aper. I tillegg ble det observert økt fettdeponering og infiltrering. Disse funnene ble observert hos alle arter ved plasmakonsentrasjoner ≤ 4 ganger den kliniske eksponeringen. Hemming av fostervekst var synlig i dyrestudier med pioglitazon. Dette skyldes pioglitazons evne til å svekke morens hyperinsulinemi og den økte insulinresistensen som forekommer under graviditet og dermed redusere tilgjengeligheten av metabolske substrater for fostervekst.

Pioglitazon var uten gentoksisk potensiale i en hel rekke gentoksisitetstester *in vivo* og *in vitro*. En økt forekomst av hyperplasi (hanner og hunner) og tumorer (hanner) i epitelet i urinblæren ble sett hos rotter behandlet med pioglitazon i opptil 2 år.

Dannelse og tilstedeværelse av urinstein med påfølgende irritasjon og hyperplasi er foreslått som mekanismen bak observert tumorigen respons hos hannrotter. En 24 måneders mekanistisk studie med hannrotter viste at administrasjon av pioglitazon medførte økt forekomst av hyperplastiske forandringer i blæren. Surgjøring av fôret reduserte tumorforekomsten signifikant, men eliminerte den ikke. Nærvær av mikrokrystaller forverret den hyperplastiske responsen, men ble ikke ansett å være hovedårsaken til hyperplastiske forandringer. Relevans av tumorigene funn hos hannrotter for mennesker kan ikke utelukkes.

Det var ingen tumorigen respons hos noen av kjønnene hos mus. Hyperplasi av urinblæren ble ikke sett hos hunder eller aper behandlet med pioglitazon i opptil 12 måneder.

I en dyremodell på familiær adenomatøs polypose (FAP) økte tumormangfold i colon ved behandling med to andre tiazolidindioner. Relevansen av dette funnet er ukjent.

Glimepirid

De prekliniske effektene som ble observert, oppsto ved tilstrekkelig større eksponering enn maksimal human eksponering til å utgjøre liten relevans for klinisk bruk, eller skyldtes den farmakodynamiske virkningen (hypoglykemi) til forbindelsen. Dette funnet er basert på konvensjonell sikker farmakologi, toksisitet ved gjentatt dose, gentoksisitet, karsinogenisitet og reproduksjonstoksisitetsstudier. Ved de sistnevnte (som dekker embryotoksisitet, teratogenisitet og utviklingstoksisitet) ble de observerte bivirkningene ansett å være sekundære til de hypoglykemiske effektene induisert av stoffet i hunner og avkom.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
KrySSkarmellosenatrium
Hydroksypropylcellulose
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat
Polysorbat 80

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/aluminiumsblisterpakninger; pakninger med 28 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 08. januar 2007
Dato for siste fornyelse: 09. september 2016

10. OPPDATERINGSDATO

08/2023

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
County Wicklow
Irland

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tandemact 30 mg/2 mg tabletter

pioglitazon/glimepirid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 30 mg pioglitazon (som hydroklorid) og 2 mg glimepirid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonhydrat. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/366/018 28 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Tandemact 30 mg/2 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tandemact 30 mg/4 mg tabletter

pioglitazon/glimepirid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 30 mg pioglitazon (som hydroklorid) og 4 mg glimepirid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonhydrat. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/366/006 28 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Tandemact 30 mg/4 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tandemact 30 mg/2 mg tabletter

pioglitazon/glimepirid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

FOR KALENDERPAKNINGER:

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tandemact 30 mg/4 mg tabletter

pioglitazon/glimepirid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

FOR KALENDERPAKNINGER:

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Tandemact 30 mg/2 mg tabletter

Tandemact 30 mg/4 mg tabletter

pioglitazon/glimepirid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon..
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tandemact er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Tandemact
3. Hvordan du bruker Tandemact
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tandemact
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Tandemact er og hva det brukes mot

Tandemact inneholder pioglitazon og glimepirid. Det er legemidler som brukes mot diabetes, og som brukes til å regulere sukkernivået i blodet.

Det brukes hos voksne når metformin ikke egner seg til å behandle diabetes mellitus type 2 (ikke-insulinavhengig diabetes). Det er diabetes type 2 som vanligvis utvikles hos voksne når kroppen enten ikke produserer nok insulin (et hormon som regulerer sukkernivået i blodet), eller når kroppen ikke effektivt klarer å utnytte insulinen den produserer.

Tandemact bidrar til å kontrollere sukkernivået i blodet når du har diabetes type 2, ved å øke mengden insulin som er tilgjengelig og hjelpe kroppen din å utnytte det bedre. Legen din vil undersøke om Tandemact virker som det skal 3 til 6 måneder etter at du begynner å bruke det.

2. Hva du må vite før du bruker Tandemact

Bruk ikke Tandemact

- dersom du er allergisk overfor pioglitazon, glimepirid, andre sulfonylureapreparater eller sulfonamider eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du har eller har hatt hjertesvikt
- dersom du har en leversykdom
- dersom du har diabetisk ketoacidose (en komplikasjon ved diabetes som innebærer hurtig vekttap, kvalme eller oppkast)
- dersom du har alvorlige nyreproblemer
- dersom du har eller har hatt blærekreft
- dersom du har blod i urinen din, som legen ikke har undersøkt
- dersom du har insulinavhengig diabetes (type 1)
- dersom du befinner deg i diabeteskoma
- dersom du er gravid
- dersom du ammer

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Tandemact (se også avsnitt 4)

- dersom du har et hjerteproblem. Enkelte pasienter med langvarig diabetes mellitus type 2 og hjertesykdom eller tidligere slag som ble behandlet med pioglitazon og insulin i fellesskap, opplevde at de fikk hjertesvikt. Informer legen så snart som mulig dersom du opplever tegn på hjertesvikt, f.eks. kortpustethet eller hurtig vektøkning eller lokal opphovning (ødem).
- dersom du holder på væske (væskeretensjon) eller har hjertesviktproblemer, særlig hvis du er over 75 år. Hvis du tar betennelsesdempende legemidler som også kan forårsake væskeansamling og hevelser, må du informere legen din.
- dersom du har en spesiell type diabetisk øyesykdom kalt makulaødem (opp hovning på baksiden av øyet), rådfør deg med legen din hvis du merker noen endringer i synet ditt.
- dersom du har et leverproblem. Før du begynner å ta Tandemact, vil det tas en blodprøve for å kontrollere leverfunksjonen. Denne kontrollen bør gjentas jevnlig. Informer legen så snart som mulig dersom du får symptomer som tyder på et problem med leveren (f.eks. uforklarlig kvalme, oppkast, magesmerter, tretthet, liten matlyst og/eller mørk urin). Leverfunksjonen bør i så fall kontrolleres.
- dersom du har cyster på eggstokkene (polycystisk ovariesyndrom). Det kan være en økt mulighet for at du blir gravid fordi du kan få eggløsning igjen når du tar Tandemact. Dersom dette gjelder deg, må du bruke egnet prevensjon for å unngå muligheten for å bli gravid uten å ha planlagt det.
- dersom du allerede tar andre legemidler mot diabetes.
- dersom du har problemer med enzymet som heter glukose-6-fosfodehydrogenase, siden det kan redusere antallet røde blodceller.

Du kan også oppleve blodmangel (anemi). Legen din kan ta blodprøver for å overvåke blodcellenivået og leverfunksjonen.

Hypoglykemi

Når du tar Tandemact, faller blodsukkeret under normalt nivå (hypoglykemi). Hvis du får symptomer på hypoglykemi som kaldsvette, tretthet, hodepine, rask puls, sultfølelse, irritabilitet, nervøsitet eller kvalme, bør du ta sukker for å øke blodsukkernivået ditt igjen. Be om mer informasjon fra lege eller apotek dersom du ikke er sikker på hvordan du skal gjenkjenne dette. Det anbefales at du har med deg noen sukkerbiter, søtsaker, kjeks eller sukkerholdig fruktjuice.

Benbrudd

Det ble påvist mange benbrudd hos pasienter, særlig kvinner som tar pioglitazon. Legen din vil ta hensyn til dette under behandlingen av din diabetes.

Barn og ungdom

Bruk hos barn og ungdom under 18 år anbefales ikke.

Andre legemidler og Tandemact

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er fordi noen legemidler kan redusere eller øke effekten av Tandemact på blodsukkernivået ditt.

Følgende legemidler kan øke blodsukkeret og redusere virkningen av Tandemact. Dette kan gi risiko for hypoglykemi (lavt blodsukker):

- gemifibrozil og fibrater (for å senke høyt kolesterolnivå)
- insulin, metformin eller andre legemidler for behandling av diabetes mellitus
- fenylobutazon, azopropazon, oksyfenbutazon, aspirinlignende legemidler (for å behandle smerter og betennelse)
- langtidsvirkende sulfonamider, tetrasykliner, kloramfenikol, flukonazol, mikonazol, kinoloner, klaritromycin (for å behandle bakterie- og soppinfeksjoner)
- anabole steroider (bygger opp musklene) eller erstatningsterapi for mannlig kjønnshormon
- fluoksetin, MAO-hemmere (for å behandle depresjon)

- angiotensinkonverterende enzym (ACE) hemmere, sympatolytika, disopyramid, pentoksifyllin, kumarinderivater som warfarin (for å behandle hjerte- eller blodproblemer)
- allopurinol, probenecid, sulfinpyrazon (for å behandle gikt)
- syklofosamid, ifosamid, trofosamid (for å behandle kreft)
- fenfluramin (for å redusere vekt)
- tritokvalin (for å behandle allergier)

Følgende legemidler kan redusere blodsukkeret og redusere virkningen av Tandemact. Dette kan gi risiko for hyperglykemi (høyt blodsukkernivå):

- østrogener, progestogener (kvinnelige kjønnshormoner)
- tiaziddiuretika og -saluretika, også kalt vanntabletter (for å behandle høyt blodtrykk)
- levotyrosin (for å stimulere skjoldbruskkjertelen)
- glukokortikoider (for å behandle allergier og betennelse)
- klorpromazin og andre fenotiazinderivater (for å behandle alvorlige sinnsforstyrrelser)
- adrenalin og sympatikomimetika (for å øke hjerterefrekvensen, behandle astma eller tett nese, hoste og forkjølelser eller brukes i livstruende akutte situasjoner)
- nikotinsyre (for å behandle høyt kolesterolnivå)
- langtidsbruk av laksativer (for å behandle forstoppelse)
- fenytoin (for å behandle anfall)
- barbiturater (for å behandle nervøsitet og søvnproblemer)
- azetazolamid (for å behandle økt trykk i øyet, også kalt glaukom)
- diazoksid (for å behandle høyt blodtrykk eller lavt blodsukker)
- rifampicin (for å behandle infeksjoner, tuberkulose)
- glukagon (for å behandle alvorlige lave blodsukkernivåer)

Følgende legemidler kan øke eller redusere blodsukkeret og redusere virkningen av Tandemact:

- H₂-antagonister (for å behandle magesår)
- betablokkere, klonidin, guanetidin og reserpin (for å behandle høyt blodtrykk eller hjertesvikt). Disse legemidlene kan også skjule tegnene på hypoglykemi, så du må være ekstra forsiktig når du tar disse legemidlene.

Tandemact kan enten øke eller svekke virkningen av følgende legemidler:

- kumarinderivater, f.eks. warfarin (for å bremse eller stoppe koagulering av blodet)

Informér lege eller apotek dersom du tar noen av disse legemidlene. Blodsukkeret vil bli kontrollert, og Tandemact-dosen kan måtte endres.

Inntak av Tandemact sammen med alkohol

Unngå alkohol mens du tar Tandemact. Alkohol kan øke eller redusere blodsukkeret og redusere virkningen av Tandemact på en uforutsigbar måte.

Graviditet og amming

Ikke bruk Tandemact hvis du er du gravid. Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen vil anbefale deg å slutte å bruke dette legemidlet. Ikke bruk Tandemact dersom du ammer eller planlegger å amme (se avsnittet "Bruk ikke Tandemact").

Kjøring og bruk av maskiner

Reaksjonsevnen og -tiden kan svekkes ved for høyt eller for lavt blodsukkernivå på grunn av glimepirid, særlig når behandlingen med Tandemact begynner eller endres, eller hvis legemidlet ikke tas regelmessig. Det kan påvirke evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

Vær forsiktig dersom du opplever synsforstyrrelser.

Tandemact inneholder laktosemonohydrat

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar Tandemact.

Tandemact inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Tandemact

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er én tablett én gang om dagen kort tid før eller samtidig med første hovedmåltid. Legen din vil fortelle deg hvilken dose du skal ta eller om nødvendig endre til en annen dose. Du skal svelge tablettene sammen med et glass vann.

Snakk med lege dersom du mener at effekten av Tandemact er for svak.

Hvis du følger en spesiell diabetesdiett, bør du fortsette med denne mens du tar Tandemact.

Vekten din bør sjekkes med jevne mellomrom. Informer legen din dersom vekten øker.

Legen vil be deg ta blodprøve regelmessig under behandling med Tandemact.

Dersom du tar for mye av Tandemact

Snakk med lege eller apotek umiddelbart hvis du ved et uhell tar for mange tabletter, eller hvis andre eller et barn tar av medisinen din. Blodsukkeret kan falle under normalt nivå. Symptomene kan omfatte kaldsvette, tretthet, hodepine, rask puls, sultfølelse, irritabilitet, nervøsitet, kvalme, koma eller krampetrekning. Du kan øke blodsukkernivået ved å ta sukker. Det anbefales at du har med deg sukkerbiter, godterier, kjeks eller sukkerholdig fruktsaft.

Dersom du har glemt å ta Tandemact

Ta Tandemact daglig som forskrevet. Hvis du imidlertid glemmer en dose, skal du hoppe over den glemte dosen og bare fortsette med neste dose som normalt. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt tablett.

Dersom du avbryter behandling med Tandemact

Tandemact bør brukes hver dag for å gi ønsket virkning. Hvis du slutter å bruke Tandemact, kan blodsukkeret stige. Snakk med lege før du avbryter denne behandlingen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Særlig er følgende alvorlige bivirkninger blitt observert hos pasienter:

Blærekreft har forekommet hos noen pasienter (kan berøre opptil 1 av 100 personer) som tar Tandemact. Tegn og symptomer omfatter blod i urinen din, smertefull urinering eller plutselig trang til å urinere. Hvis du opplever noe av dette, skal du rådføre deg med legen din så fort som mulig.

Det er rapportert om hypoglykemi (lavt blodsukker) hos noen pasienter (kan berøre opptil 1 av 100 personer) som tar Tandemact. Symptomene kan omfatte kaldsvette, tretthet, hodepine, rask puls, sultanfall, irritabilitet, nervøsitet eller kvalme. Det er viktig å være klar over hvilke symptomer du kan forvente når hypoglykemi (lavt blodsukker) forekommer. Be om mer informasjon fra lege eller apotek dersom du ikke er sikker på hvordan du skal gjenkjenne dette, og hva du skal gjøre dersom du

opplever symptomene.

Det er sjelden rapportert om reduksjon i antall blodplater (noe som øker risikoen for blødning eller skrubbsår), røde blodceller (noe som gjør huden blek og forårsaker slapphet eller kortpustethet) og hvite blodceller (noe som øker sannsynligheten for infeksjoner) hos pasienter som tar Tandemact (kan berøre opptil 1 av 1000 personer). Hvis du opplever denne bivirkningen, skal du rådføre deg med lege så snart som mulig. Disse problemene blir som regel bedre når du slutter å ta Tandemact.

Lokal opphovning (ødem) har også forekommet hos pasienter (kan berøre opptil 1 av 10 personer) som tar Tandemact i kombinasjon med insulin. Hvis du opplever denne bivirkningen, skal du rådføre deg med lege så snart som mulig.

Beinbrudd har vært rapportert ofte (kan oppleves av inntil 1 av 10 personer) hos kvinnelige pasienter som tar Tandemact. Det har også vært rapportert om beinbrudd hos mannlige pasienter som tar Tandemact (hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Hvis du opplever denne bivirkningen, skal du kontakte lege så snart som mulig.

Uklart syn på grunn av hovenhet (eller væske) bak øyet (makulaødem) er rapportert hos pasienter som tar Tandemact (frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Hvis du merker dette symptomet for første gang, bør du rådføre deg med lege så snart som mulig. Hvis du allerede har uklart syn og symptomet blir verre, bør du også rådføre deg med lege så snart som mulig.

Det er rapportert allergiske reaksjoner med ukjent hyppighet (frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data) hos pasienter som bruker Tandemact. Dersom du får en alvorlig allergisk reaksjon, inkludert elveblest og opphovning av ansikt, lepper, tunge eller svelg som gjør det vanskelig å puste eller svelge, må du slutte å bruke dette legemidlet og kontakte lege øyeblikkelig.

Noen pasienter opplevde følgende bivirkninger da de tok pioglitazon og sulfonylureapreparater, inkludert glimepirid:

Vanlige (kan oppleves av inntil 1 av 10 personer)

- vektøkning
- svimmelhet
- luft i magen
- luftveisinfeksjon
- nummenhet

Mindre vanlige (kan oppleves av inntil 1 av 100 personer)

- hodepine
- sinusitt (bihulebetennelse)
- vertigo (svimmelhet)
- unormalt syn
- svette
- tretthet
- søvnløshet
- lavt blodsukker (hypoglykemi)
- sukker i urinen
- proteiner i urinen
- økt appetitt
- økning av et enzym som heter laktatdehydrogenase (LDH)

Sjeldne (kan berøre opptil 1 av 1000 personer)

- betydelige blodforandringer

Svært sjeldne (kan berøre opptil 1 av 10 000 personer)

- leversykdom
- allergiske reaksjoner, inkludert allergisk sjokk
- kvalme, oppkast og diaré
- magesmerter
- press i magen
- følelse av at magen er full
- lysfølsomhet
- redusert natriummengde (salt) i blodet

Ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- økning i leverenzymmer
- kløe på huden
- hevet utslett med kløe

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Tandemact

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tandemact

- Virkestoffer er pioglitazon og glimepirid.
- Hver Tandemact 30 mg/2 mg tablett inneholder 30 mg pioglitazon (som hydroklorid) og 2 mg glimepirid.
Hver Tandemact 30 mg/4 mg tablett inneholder 30 mg pioglitazon (som hydroklorid) og 4 mg glimepirid.
- Andre innholdsstoffer er mikrokrySTALLinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, hydroksypropylcellulose, laktosemonohydrat (se pkt. 2 "Tandemact inneholder laktosemonohydrat"), magnesiumstearat og polyisorbat 80.

Hvordan Tandemact ser ut og innholdet i pakningen

- Tandemact 30 mg/2 mg tabletter er hvite til off-white, runde, konvekse og merket med '4833 G' på den ene siden og '30/2' på den andre.
- Tandemact 30 mg/4 mg tabletter er hvite til off-white, runde, konvekse og merket med '4833 G' på den ene siden og '30/4' på den andre.

Tablettene leveres i blisterpakninger av aluminium/aluminium med enten 28 tabletter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert 08/2023.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.