

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tandemact 30 mg/2 mg tabletter

Tandemact 30 mg/4 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Tandemact 30 mg/2 mg tabletter

Varje tablett innehåller 30 mg pioglitazon (som hydroklorid) och 2 mg glimepirid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller ungefär 125 mg laktosmonohydrat (se avsnitt 4.4).

Tandemact 30 mg/4 mg tabletter

Varje tablett innehåller 30 mg pioglitazon (som hydroklorid) och 4 mg glimepirid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller ungefär 177 mg laktosmonohydrat (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnena se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Tandemact 30 mg/2 mg tabletter

Vit till benvit, rund, konvex och präglad med ”4833 G” på ena sidan och ”30/2” på den andra.

Tandemact 30 mg/4 mg tabletter

Vit till benvit, rund, konvex och präglad med ”4833 G” på ena sidan och ”30/4” på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tandemact är indicerat som andra linjens behandling av vuxna patienter med typ 2-diabetes som uppvisar intolerans mot metformin eller för vilka metformin är kontraindicerat och som redan behandlas med en kombination av pioglitazon och glimepirid.

Efter behandlingsstart med pioglitazon skall patienten kontrolleras efter 3 till 6 månader för att se att effekten av behandlingen är tillfredställande (t.ex. reduktion av HbA_{1c}). Hos patienter som inte responderar tillfredställande skall pioglitazonbehandlingen avslutas. På grund av möjliga risker med långtidsanvändning skall behandlingen utvärderas av läkare med jämna mellanrum för att säkra att effekten av behandlingen kvarstår (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dosen av Tandemact är en tablett som tas en gång dagligen.

Om patienten får hypoglykemi skall man reducera Tandemactdosen eller överväga en fri kombinationsbehandling.

Om patienter får pioglitazon i kombination med en annan sulfonureid än glimepirid skall patienterna stabiliseras med en kombination av pioglitazon och glimepirid innan de går över till Tandemact.

Särskild population

Äldre

Läkare skall inleda behandlingen med lägsta tillgängliga dos och dosen skall sedan ökas gradvis, särskilt när pioglitazon används i kombination med insulin (se avsnitt 4.4 Vätskeretention och hjärtsvikt).

Nedsatt njurfunktion

Tandemact skall ej användas till patienter med svåra störningar i njurfunktionen (kreatininclearance < 30 ml/min, se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Tandemact skall ej användas till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Tandemact för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Tabletterna tas peroralt strax före, eller tillsammans med, det första huvudmålet. Tabletterna skall sväljas med ett glas vatten.

4.3 Kontraindikationer

Tandemact är kontraindicerat hos patienter med:

- överkänslighet mot de aktiva substanserna eller något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot andra sulfonureider eller sulfonamider.
- hjärtsvikt eller tidigare kända episoder av hjärtsvikt (NYHA stadium I till IV)
- blåscancer eller tidigare blåscancer
- outredd makroskopisk hematuri
- nedsatt leverfunktion
- diabetes mellitus typ 1
- diabeteskoma
- diabetesketoacidosis
- svåra njurfunktionsstörningar (kreatininclearance < 30 ml/min)
- graviditet
- amning (se avsnitt 4.6)

4.4 Varningar och försiktighet

Det finns ingen erfarenhet från kliniska prövningar vid användning av andra perorala antidiabetika som tillägg till behandling med Tandemact eller samtidigt administrerat glimepirid och pioglitazon.

Hypoglykemi

När patienten äter sina måltider på oregelbundna tider, eller hoppar över en måltid helt och hållet, kan behandlingen med Tandemact leda till hypoglykemi orsakad av sulfonureidkomponenten. Man kan nästan alltid få snabb kontroll över symtomen genom att omedelbart inta kolhydrater (socker). Konstgjorda sötningsmedel har ingen effekt.

Det är känt från andra sulfonureider att hypoglykemin kan återkomma, även om man vidtar initialt framgångsrika motåtgärder. Svår hypoglykemi eller långvarig hypoglykemi som endast tillfälligt bringas under kontroll med de vanliga sockermängderna, kräver omedelbar medicinsk behandling och ibland sjukhusvård.

Behandling med Tandemact kräver regelbunden övervakning av den glykemiska kontrollen.

Vätskeretention och hjärtsvikt

Pioglitazon kan ge upphov till vätskeretention, vilket kan förvärra eller utlösa hjärtsvikt. Vid behandling av patienter med minst en riskfaktor för utveckling av hjärtsvikt (t.ex. tidigare hjärtinfarkt eller symptomgivande kranskärslsjukdom eller äldre) bör läkaren börja med lägsta tillgängliga dos av pioglitazon och gradvis öka dosen. Patienterna skall observeras med avseende på tecken och symtom på hjärtsvikt, viktuppgång och ödem, särskilt de patienter som har nedsatt kardiell reserv. Fall av hjärtsvikt har rapporterats efter godkännande för försäljning, när pioglitazon använts i kombination med insulin eller till patienter med tidigare hjärtsvikt. Eftersom både insulin och pioglitazon kan ge vätskeretention, kan samtidig tillförsel av insulin och Tandemact öka risken för ödem. Efter marknadsintroduktion har fall av perifer ödem och hjärtsvikt rapporterats hos patienter som samtidigt använt pioglitazon och icke-steroida antiinflammatoriska medel inklusive selektiva COX-2 hämmare. Tandemact bör sättas ut om någon försämring av patientens kardiella status uppträder.

En studie av kardiovaskulärt utfall med pioglitazon har genomförts på patienter yngre än 75 år med diabetes mellitus typ 2 och redan befintlig större makrovaskulär sjukdom. Pioglitazon eller placebo gavs under upp till 3,5 år som tillägg till pågående behandling mot diabetes och kardiovaskulär sjukdom. Studien visade en ökning av rapporterna om hjärtsvikt, vilket i denna studie dock ej ledde till någon ökad mortalitet.

Äldre

Kombinationsbehandling med insulin skall övervägas mycket noga till äldre patienter på grund av ökad risk för allvarlig hjärtsvikt.

På grund av åldersrelaterade risker (speciellt blåscancer, frakturer och hjärtsvikt), skall fördelar och risker vägas noga mot varandra både innan uppstart och under behandling av äldre patienter.

Blåscancer

I en metaanalys över kontrollerade kliniska studier rapporterades blåscancer oftare för patienter som fått pioglitazon (19 fall hos 12 506 patienter, 0,15 %) jämfört med kontrollgrupperna (7 fall hos 10 212 patienter, 0,07 %) $HR = 2,64$ (95 % CI 1,11–6,31), $p = 0,029$). Efter uteslutande av patienter som exponerats för studieläkemedel i mindre än ett år vid diagnostidpunkten för blåscancer kvarstod 7 fall för pioglitazon (0,06 %) och 2 fall (0,02 %) i kontrollgrupperna. Epidemiologiska studier har också antytt att det finns en liten ökad risk för blåscancer hos diabetiker som behandlats med pioglitazon, även om alla studier inte har påvisat någon statistiskt signifikant ökad risk.

Riskfaktorer för blåscancer skall utvärderas innan uppstart med pioglitazonbehandling (riskfaktorer inkluderar ålder, rökvanor, yrkesmässig exponering för vissa kemikalier eller behandling med kemoterapi, t.ex. cyklofosfamid eller tidigare strålning i pelvisregionen). Makroskopisk hematuri skall undersökas innan behandling med pioglitazon startas.

Patienter skall uppmanas att genast söka kontakt med sin läkare om makroskopisk hematuri, eller andra symptom som dysuri eller urinträngningar uppkommer under behandling.

Leverfunktion

Sällsynta fall av förhöjda leverenzymmer och hepatocellulär dysfunktion med pioglitazon och glimepirid har rapporterats efter godkännande för försäljning (se avsnitt 4.8). Trots att dödlig utgång har rapporterats i mycket sällsynta fall har inte något orsakssamband fastställts.

Det rekommenderas därför att leverenzymmer kontrolleras regelbundet hos patienter som behandlas med Tandemact. Leverenzymmer skall kontrolleras före behandlingsstart med Tandemact hos alla patienter. Behandling med Tandemact skall inte påbörjas hos patienter med förhöjda

leverenzymvärden (ALAT > 2,5 gånger övre normalgräns) eller med något annat tecken på leversjukdom.

Efter påbörjad behandling med Tandemact rekommenderas regelbunden kontroll av leverenzym baserat på en klinisk bedömning. Om ALAT-värdet ökar till 3 gånger övre normalgräns under Tandemactbehandlingen, skall förnyad kontroll av leverenzymnivåerna göras så snart som möjligt. Om ALAT-värdet kvarstår på > 3 gånger övre gräns för normalvärdet skall behandlingen avbrytas. Om en patient får symtom på leverdysfunktion, t.ex. oförklarligt illamående, kräkningar, buksmärta, trötthet, anorexi och/eller mörk urin, skall leverenzymerna kontrolleras. Beslut om fortsatt behandling av patienten med Tandemact skall grundas på klinisk bedömning i avvaktan på laboratoriesvar. Om gulsot observeras skall läkemedlet sättas ut.

Viktökning

I de kliniska studierna med pioglitazon och sulfonureid som monoterapi eller i kombination observerades en dosrelaterad viktökning, som kan bero på fettackumulering och i vissa fall vara associerad med vätskeretention. I vissa fall kan viktuppgång vara ett symptom på hjärtsvikt, och vikten bör därför följas noggrant. En del av diabetesbehandlingen utgörs av en kontrollerad diet. Patienten skall tillrådas att strikt följa en kalorikontrollerad diet.

Hematologi

I sällsynta fall har hematologiska förändringar iakttagits i samband glimepiridbehandling (se avsnitt 4.8). Behandling med Tandemact kräver därför regelbundna hematologiska kontroller (speciellt av leukocyter och trombocyter).

Under behandling med pioglitazon observerades en liten reduktion av hemoglobin (4 % relativ reduktion) och hematokrit (4,1 % relativ reduktion), som följd av hemodilution. Liknande förändringar observerades vid behandling med metformin (hemoglobin 3–4 % och hematokrit 3,6–4,1 %, relativ reduktion) och i lägre grad vid behandling med sulfonureid och insulin (hemoglobin 1–2 % och hematokrit 1–3,2 %, relativ reduktion) hos patienter i kontrollerade jämförande studier med pioglitazon.

Om patienter med G6PD-brist behandlas med sulfonylureamedel kan detta leda till hemolytisk anemi. Eftersom glimepirid tillhör den kemiska gruppen sulfonylurealäkemedel, måste försiktighet iaktas för patienter med G6PD-brist, och ett alternativ av icke-sulfonylureatyp övervägas.

Ögonsjukdomar

Fall av nytt eller förvärrat diabetiskt makulaödem med försämrad synskärpa har rapporterats med tiazolidindioner inklusive pioglitazon, efter godkännande för försäljning. Många av dessa patienter rapporterade samtidigt perifert ödem. Det är oklart huruvida det finns ett direkt samband mellan pioglitazon och makulaödem, men forskrivare bör uppmärksamma möjligheten av makulaödem om patienter rapporterar störningar i synskärpa. En lämplig oftalmologisk undersökning bör övervägas.

Polycystiskt ovariesyndrom

Som en följd av den förstärkta insulinverkan kan behandling med pioglitazon hos patienter med polycystiskt ovariesyndrom resultera i att ägglossning återkommer. Dessa patienter kan löpa risk för graviditet. Patienterna ska vara medvetna om risken för graviditet och om en patient önskar bli gravid eller blir gravid ska behandlingen avbrytas (se avsnitt 4.6).

Övrigt

I en sammanslagen analys av biverkningsrapporter avseende benfrakturer från randomiserade, kontrollerade, dubbelblinda kliniska prövningar sågs en ökad incidens av benfrakturer hos kvinnor (se avsnitt 4.8).

Den beräknade frakturincidensen var 1,9 frakturer per 100 patientår hos kvinnor behandlade med pioglitazon och 1,1 frakturer per 100 patientår hos kvinnor som behandlades med ett jämförelsepreparat. Den observerade överrisken för frakturer hos pioglitazonbehandlade kvinnor som observerats i detta underlag är därför 0,8 frakturer per 100 patientår med behandling.

Vissa epidemiologiska studier har visat en liknande ökad risk för frakturer hos både män och kvinnor.

Risken för fraktur bör beaktas vid långtidsbehandling av patienter med pioglitazon (se avsnitt 4.8).

Pioglitazon skall användas med försiktighet vid samtidig administrering av CYP450 2C8-hämmare (t.ex. gemfibrozil) eller -inducerare (t.ex. rifampicin). Glykemisk kontroll skall monitoreras noggrant. Ändring av pioglitazondosen inom det rekommenderade dosintervallet eller ändringar i diabetesbehandling skall övervägas (se avsnitt 4.5).

Tabletterna innehåller laktosmonohydrat och bör därför inte ges till patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det har inte utförts några formella interaktionsstudier med Tandemact. Samtidig användning av de aktiva substanserna till patienter i klinisk användning har dock inte lett till några oväntade interaktioner. Följande uppgifter återger den tillgängliga informationen för de enskilda aktiva substanserna (pioglitazon och glimepirid).

Pioglitazon

Samtidig administrering av pioglitazon och gemfibrozil (en hämmare av CYP450 2C8) har rapporterats resultera i en 3-faldig ökning av AUC för pioglitazon. En minskning av pioglitazondosen kan vara nödvändig, när gemfibrozil ges samtidigt. Noggrann monitorering av den glykemiska kontrollen skall övervägas (se avsnitt 4.4). Samtidig administrering av pioglitazon och rifampicin (en inducerare av CYP450 2C8) har rapporterats resultera i en minskning av AUC för pioglitazon med 54 %. Pioglitazondosen kan behöva ökas när rifampicin ges samtidigt. Noggrann monitorering av den glykemiska kontrollen skall övervägas (se avsnitt 4.4).

Interaktionsstudier har visat att pioglitazon inte har någon relevant effekt vare sig på farmakokinetiken eller farmakodynamiken för digoxin, warfarin, fenpropoumon eller metformin. Samtidig administrering av pioglitazon och sulfonureider tycks inte påverka farmakokinetiken för sulfonureid. Studier på människa tyder på att det inte förekommer någon induktion av det viktigaste inducerbara cytokromet P450, 1A, 2C8/9 och 3A4. *In vitro*-studier har visat att det inte förekommer någon inhibition av någon subtyp av cytokrom P450. Interaktioner med substanser som metaboliseras av dessa enzymer, t.ex. orala preventivmedel, cyklosporin, kalciumkanalblockerare och HMGCoA-reduktashämmare förväntas inte.

Glimepirid

Om glimepirid tas samtidigt med vissa andra läkemedel kan både oönskade ökningar och minskningar av den hypoglykemiska effekten förekomma. Av denna orsak får andra läkemedel endast tas tillsammans med Tandemact efter rådfrågande (eller ordination) av läkare.

Baserat på erfarenheten av glimepirid och av andra sulfonureider måste följande interaktioner nämnas.

En potentiering av den blodglukossänkande effekten, och således i vissa fall hypoglykemi, kan uppträda när exempelvis någon av följande aktiva substanser tas:

fenylbutazon, azapropazon och oxyfenbutazon
insulin och perorala antidiabetika
metformin
salicylater och p-amino-salicylsyra
anabola steroider och manliga könshormoner
kloramfenikol
klaritromycin
kumarinantikoagulantia
disopyramid
fenfluramin
fibrater
angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare)
fluoxetin
allopurinol
sympatolytika
cyklo-, tro- och ifosfamider
sulfinpyrazon
vissa långverkande sulfonamider
tetracykliner
MAO-hämmare
kinolonantibiotika
probenecid
mikonazol
pentoxifyllin (höga doser parenteralt)
tritokvalin
flukonazol

En minskning av den blodglukossänkande effekten och således ett förhöjt blodsocker kan uppträda när exempelvis någon av följande aktiva substanser tas:

östrogener och gestagener,
saluretika, tiaziddiuretika,
tyreoideastimulerande medel, glukokortikoider,
fentiazinderivat, klorpromazin,
adrenalin och sympatomimetika,
nikotinsyra (höga doser) och nikotinsyraderivat,
laxermedel (långvarig användning),
fentyoin, diazoxid,
glukagon, barbiturater och rifampicin,
acetozolamid.

H₂-antagonister, betablockerare, klonidin och reserpin kan ge antingen en potentiering eller en minskning av den blodglukossänkande effekten.

Under inverkan av sympatikolytiska aktiva substanser, som betablockerare, klonidin, guanetidin och reserpin, kan tecknen på adrenerg motregulation av hypoglykemin reduceras eller utebli.

Alkoholintag kan potentiera eller försvaga den hypoglykemiska effekten av glimepirid på ett oförutsägbart sätt.

Glimepirid kan antingen potentiera eller försvaga effekterna av kumarinderivat.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder/preventivmedelsanvändning hos män och kvinnor

Tandemact rekommenderas inte till kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel. Om en patient önskar bli gravid ska behandlingen med Tandemact avbrytas.

Graviditet

Risk kopplad till pioglitazon

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med pioglitazon saknas. Djurstudier av pioglitazon har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

Risk kopplad till glimepirid

Det finns otillräcklig data från användningen av glimepirid i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vilket med största sannolikhet är relaterat till den farmakologiska effekten (hypoglycemi) av glimepirid.

Tandemact är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Om en graviditet inträffar ska behandlingen med Tandemact avbrytas.

Amning

Sulfonylureaderivat som glimepirid passerar över i bröstmjolk. Pioglitazon har påvisats i mjölken från lakterande råttor. Det är inte känt om pioglitazon passerar över i bröstmjolk.

Tandemact är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

I fertilitetsstudier med pioglitazon till djur förekom ingen effekt på parningsaktivitet, befruktning eller fertilitetsindex.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tandemact har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patientens koncentrations- och reaktionsförmåga kan försämrats till följd av hypoglykemi eller hyperglykemi från glimepirid eller exempelvis till följd av synnedsättning. Detta kan innebära en risk i situationer där dessa förmågor är särskilt viktiga (t.ex. vid framförande av fordon eller användning av maskiner).

Patienterna skall instrueras att vidta åtgärder för att undvika hypoglykemi under bilkörning. Detta är särskilt viktigt för dem som har svaga varningssignaler för hypoglykemi eller helt saknar sådana, och för dem som ofta har episoder med hypoglykemi. Under dessa omständigheter bör man överväga om det alls är tillrådligt att köra bil eller använda maskiner.

Patienter som upplever synstörningar ska vara försiktiga när de framför fordon eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Kliniska prövningar har genomförts med samadministrerat pioglitazon och glimepirid (se avsnitt 5.1). Hypoglykemiska reaktioner uppträder oftast omedelbart på grund av sulfonureidkomponenten i Tandemact. Symptomen kan nästan alltid kontrolleras snabbt genom intag av kolhydrater (socker). Detta är en allvarlig reaktion som kan vara mindre vanligt förekommande ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$) (se avsnitt 4.4). Måttlig till svår trombocytopeni, leukopeni, erytrocytopeni, granulocytopeni,

agranulocytos, hemolytisk anemi och pancytopeni kan vara sällan förekommande ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$) (se avsnitt 4.4). Andra reaktioner som t.ex. benfraktur, viktökning och ödem kan vara vanligt förekommande ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

En lista på biverkningar som rapporterats i dubbelblinda studier och från erfarenheter efter godkännande för försäljning följer nedan enligt MedDRA:s rekommenderade termer efter organsystemklass och absolut frekvens. Frekvenserna är definierade enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje organsystemklass presenteras biverkningarna efter fallande förekomst följt av fallande allvarlighetsgrad.

Biverkan	Biverkansfrekvens		
	Pioglitazon	Glimepirid	Tandemact
Infektioner och infestationer			
övre luftvägsinfektion	Vanlig		vanlig
sinusit	mindre vanlig		mindre vanlig
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			
blåscancer	mindre vanlig		mindre vanlig
Blodet och lymfsystemet			
förändrad hematologi ¹		sällsynt	sällsynt
Immunsystemet			
allergisk chock ²		mycket sällsynt	mycket sällsynt
allergisk vaskulit ²		mycket sällsynt	mycket sällsynt
överkänslighets- och allergiska reaktioner ³	ingen känd frekvens		ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition			
hypoglykemi			mindre vanlig
ökat aptit			mindre vanlig
Centrala och perifera nervsystemet			
yrsel			vanlig
hypestesi	Vanlig		vanlig
huvudvärk			mindre vanlig
insomnia	mindre vanlig		mindre vanlig
Ögon			
synstörning ⁴	Vanlig		mindre vanlig
makulaödem	ingen känd frekvens		ingen känd frekvens
Öron och balansorgan			
svindel			mindre vanlig
Magtarmkanalen⁵			
flatulens			vanlig
kräkning		mycket sällsynt	mycket sällsynt
diarré		mycket sällsynt	mycket sällsynt
illamående		mycket sällsynt	mycket sällsynt
buksmärta		mycket sällsynt	mycket sällsynt
tryck i buken		mycket sällsynt	mycket sällsynt
mättnadskänsla i magen		mycket sällsynt	mycket sällsynt
Lever och gallvägar⁶			
hepatit		mycket sällsynt	mycket sällsynt
nedsatt leverfunktion (med kolestas och gulsot)		mycket sällsynt	mycket sällsynt

Biverkan	Biverkansfrekvens		
	Pioglitazon	Glimepirid	Tandemact
Hud och subkutan vävnad			
svettning			mindre vanlig
överkänslighet för ljus		mycket sällsynt	mycket sällsynt
urtikaria ²		ingen känd frekvens	ingen känd frekvens
klåda ²		ingen känd frekvens	ingen känd frekvens
utslag ²		ingen känd frekvens	ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv			
benfraktur ⁷	Vanlig		vanlig
Njurar och urinvägar			
glykosuri			mindre vanlig
proteinuri			mindre vanlig
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
ödem ⁸			vanlig
trötthet			mindre vanlig
Undersökningar			
viktökning ⁹	Vanlig	vanlig	vanlig
ökat laktatdehydrogenas			mindre vanlig
minskade natriumkoncentrationer i serum		mycket sällsynt	mycket sällsynt
ökat alaninaminotransferas ¹⁰	ingen känd frekvens		ingen känd frekvens

Beskrivning av valda biverkningar

¹ Måttlig till svår trombocytopeni, leukopeni, erytrocytopeni, granulocytopeni, agranulocytos, hemolytisk anemi och pancytopeni kan förekomma. Dessa är i allmänhet reversibla då behandlingen avbryts.

² I mycket sällsynta fall kan lindriga överkänslighetsreaktioner utvecklas till allvarliga reaktioner med dyspné, blodtrycksfall och ibland chock. Överkänslighetsreaktioner i huden kan förekomma som klåda, utslag och urtikaria. Korsallergenicitet med sulfonureider, sulfonamider eller relaterade ämnen är möjlig.

³ Efter marknadsintroduktion har överkänslighetsreaktioner rapporterats hos patienter som har behandlats med pioglitazon. Dessa reaktioner omfattar anafylaxi, angioödem och urtikaria.

⁴ Synstörningar har främst rapporterats tidigt under behandlingen och är kopplade till förändringarna i blodglukos genom en tillfällig förändring av linsens turgiditet och brytningsindex som ses även med andra hypoglykemiska medel.

⁵ Gastrointestinala besvär är mycket sällsynta och leder sällan till att behandlingen avbryts.

⁶ Förhöjda leverenzymmer kan förekomma. I mycket sällsynta fall, kan nedsatt leverfunktion (t.ex. med kolestas och gulsot) utvecklas samt hepatit som kan utvecklas till leversvikt.

⁷ En sammanslagen analys gjordes av biverkningsrapporter avseende benfrakturer från randomiserade, kontrollerade, dubbelblinda kliniska prövningar med jämförelsepreparat på över 8 100 patienter i de grupper som behandlades med pioglitazon och 7 400 i de grupper som behandlades med jämförelsepreparat i upp till 3,5 år. En högre frakturincidens observerades hos kvinnor som behandlades med pioglitazon (2,6 %) jämfört med kvinnor som behandlades med jämförelsepreparat

(1,7 %). Någon ökning av frakturincidens observerades inte hos män som behandlades med pioglitazon (1,3 %) jämfört med jämförelsepreparat (1,5 %). I den 3,5-åriga PROactive-studien hade 44/870 (5,1 %, 1,0 frakturer per 100 patientår) av de pioglitazonbehandlade kvinnliga patienterna frakturer jämfört med 23/905 (2,5 %, 0,5 frakturer per 100 patientår) av de kvinnliga patienter som behandlades med jämförelsepreparat. Den observerade ökningen av risken för frakturer för kvinnor som behandlades med pioglitazon i denna studie motsvarar därför 0,5 frakturer per 100 patientårs användning. Någon ökning av frakturincidens observerades inte hos män som behandlades med pioglitazon (1,7 %) jämfört med jämförelsepreparat (2,1 %). Efter marknadsintroduktion har frakturer rapporterats hos både manliga och kvinnliga patienter (se avsnitt 4.4).

⁸ Ödem rapporterades hos 6–9 % av patienterna som behandlades med pioglitazon under ett år i kontrollerade kliniska prövningar. Ödemfrekvenserna för jämförelsegrupper (sulfonureid, metformin) var 2–5 %. De rapporterade ödemen var i allmänhet lindriga till måttliga och krävde vanligtvis inte att behandlingen avbröts.

⁹ I prövningar med aktiva jämförelsegrupper som kontroll var den genomsnittliga viktuppgången med pioglitazon givet som monoterapi 2–3 kg under ett år. Detta är jämförbart med vad som sågs i en aktiv jämförelsegrupp som fick sulfonureid. I kombinationsprövningar gav pioglitazon tillsammans med en sulfonureid en genomsnittlig viktuppgång under ett år på 2,8 kg.

¹⁰ I kliniska prövningar med pioglitazon var förekomsten av ALAT-förhöjningar tre gånger den övre gränsen för normalvärdet lika stor som med placebo men lägre än den som observerades i kontrollgrupper som fick metformin eller sulfonureid. Medelnivåerna av leverenzymerna sjönk vid behandling med pioglitazon.

I kontrollerade kliniska prövningar var incidensen av rapporterade fall av hjärtsvikt med pioglitazonbehandling densamma som i behandlingsgrupperna som fick placebo, metformin och sulfonureid, men den var förhöjd vid användning i kombinationsbehandling med insulin. I en utfallsstudie på patienter med redan befintlig större makrovaskulär sjukdom var incidensen av svår hjärtsvikt 1,6 % högre med pioglitazon än med placebo, vid användning som tillägg till behandling som inkluderade insulin. Dock ledde detta inte till en ökning av mortaliteten i studien. I denna studie på patienter som fick pioglitazon och insulin, sågs en större andel patienter med hjärtsvikt i åldersgruppen ≥ 65 år jämfört med dem under 65 år (9,7 % jämfört med 4,0 %). Hos patienter som fick insulin utan pioglitazon var incidensen av hjärtsvikt 8,2 % hos patienter ≥ 65 år jämfört med 4,0 % hos patienter under 65 år. Efter marknadsintroduktion av pioglitazon har fall av hjärtsvikt rapporterats och det har rapporterats oftare när pioglitazon användes i kombination med insulin eller till patienter med hjärtsvikt i anamnesen (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

I kliniska studier har patienter intagit pioglitazon i högre doser än den rekommenderade maximala dosen på 45 mg dagligen. Den högsta rapporterade dosen som intagits, 120 mg/dag under fyra dagar, följt av 180 mg/dag under sju dagar, rapporterades inte ha gett upphov till några symtom.

Efter intag av en överdos glimepirid kan hypoglykemi uppträda, som varar från 12 till 72 timmar och som kan återkomma efter en initial normalisering. Symptomen kan eventuellt dröja upp till 24 timmar efter intaget. I allmänhet rekommenderas observation på sjukhus. Illamående, kräkningar och epigastriesmärta kan förekomma. Hypoglykemin kan i allmänhet åtföljas av neurologiska symptom som rastlöshet, tremor, synstörningar, koordinationsproblem, sömnighet, koma och konvulsioner.

Behandlingen av överdos med Tandemact består främst i att förhindra absorption av glimepirid genom att framkalla kräkning och därefter låta patienten dricka vatten eller läsk med aktivt kol

(adsorptionsmedel) och natriumsulfat (laxermedel). Om stora mängder intagits är magsköljning indicerat, följt av aktivt kol och natriumsulfat. I fall av (svår) överdos är sjukhusinläggning på intensivvårdsavdelning indicerad. Påbörja administrering av glukos så fort som möjligt, vid behov genom en intravenös bolusinjektion av 50 ml av en 50-procentig lösning, följt av infusion av en 10-procentig lösning med strikt övervakning av blodglukosvärdet. Fortsatt behandling skall vara symptomatisk.

Speciellt gäller vid behandling av hypoglykemi hos spädbarn och små barn som av misstag intagit Tandemact att den dos glukos som ges måste kontrolleras noggrant så att man undviker risken att skapa en farlig hyperglykemi. Blodglukosvärdet måste monitoreras noggrant.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel, kombinationer av orala blodglukossänkande läkemedel, ATC-kod: A10BD06.

Tandemact kombinerar två antihyperglykemiskt aktiva substanser med kompletterande verkningsmekanism för att förbättra den glykemiska kontrollen hos patienter med typ 2 diabetes mellitus: pioglitazon som tillhör klassen tiazolidindioner och glimepirid som är en sulfonureid. Tiazolidindioner verkar främst genom att reducera insulinresistensen och sulfonureider genom att inducera insulinfrisättning från betacellerna i bukspottkörteln.

Pioglitazon

Pioglitazon utövar sannolikt sina effekter genom en minskad insulinresistens. Pioglitazon förefaller fungera genom aktivering av specifika nukleära receptorer (peroxisom-proliferator-aktiverad receptor-gamma; PPAR-gamma), vilket leder till ökad insulinkänslighet i lever-, fett- och skelettmuskelceller hos djur. Behandling med pioglitazon har visat sig reducera glukosproduktionen i levern och öka det perifera omhändertagandet av glukos vid insulinresistens.

Den glykemiska kontrollen i fasta och efter måltid förbättras hos patienter med diabetes mellitus typ 2. Den förbättrade glykemiska kontrollen är förenad med en minskning av plasmainsulinkoncentrationen såväl vid fasta som efter måltid. En klinisk studie där pioglitazon jämfördes med monoterapi med gliclazid förlängdes till två år för att utvärdera tid till behandlingssvikt (definierad som ett värde på $HbA_{1c} \geq 8\%$ efter de första sex månadernas behandling). Kaplan-Meier-analys visade att tiden till behandlingssvikt var kortare hos patienter som behandlats med gliclazid jämfört med dem som erhållit pioglitazon. Efter två år kvarstod glykemisk kontroll (definierad som $HbA_{1c} < 8\%$) hos 69 % av de pioglitazon-behandlade patienterna jämfört med 50 % av de gliclazid-behandlade patienterna. I en tvåårig studie, som jämförde pioglitazon och gliclazid i kombination med metformin, var den glykemiska kontrollen, mätt som genomsnittlig förändring av HbA_{1c} från utgångsvärdet, densamma för båda behandlingsgrupperna efter ett år. Försämringen av HbA_{1c} under det andra året var långsammare med pioglitazon än med gliclazid.

I en placebokontrollerad studie randomiserades patienter, som trots en insulinoptimeringsperiod på tre månader hade inadekvat glykemisk kontroll, till pioglitazon eller placebo under 12 månader. Patienterna som fick pioglitazon hade en genomsnittlig reduktion av HbA_{1c} på 0,45 % jämfört med dem som fortsatte med enbart insulin, och i pioglitazongruppen kunde insulindosen sänkas.

HOMA-analys har visat att pioglitazon både förbättrar betacellfunktionen och ökar insulinkänsligheten. Tvååriga studier har visat att denna effekt bibehålls.

I de ettåriga studierna gav pioglitazon en statistiskt signifikant minskning av albumin/kreatinin-kvoten jämfört med utgångsvärdet.

Pioglitazons effekt (45 mg pioglitazon monoterapi mot placebo) har studerats i en liten studie under 18-veckor på typ 2 diabetiker. Behandling med pioglitazon åtföljdes av en betydande viktökning. Det viscerala fettet minskade signifikant medan det skedde en ökning av extraabdominellt fett. Dylika förändringar i fördelning av kroppsfett vid behandling med pioglitazon har åtföljts av en förbättrad insulinkänslighet. I majoriteten av de kliniska studierna observerades reducerade nivåer av totalplasmatriglycerider och fria fettsyror och ökade HDL-kolesterolnivåer i jämförelse med placebo. En liten men ej kliniskt signifikant ökning av LDL-kolesterolnivåer kunde påvisas. I kliniska studier med en längd upp till två år reducerade pioglitazon totalplasmatriglycerider och fria fettsyror och ökade HDL-kolesterolnivåerna i jämförelse med placebo, metformin eller gliclazid. Pioglitazon gav inte någon statistiskt signifikant ökning av LDL-kolesterolnivåerna jämfört med placebo. Däremot observerades reducerade värden med metformin och gliclazid. I en studie på 20-veckor reducerade pioglitazon, förutom triglycerider vid fasta, även postprandial hypertriglyceridemi genom en effekt på både absorberade och i levern syntetiserade triglycerider. Dessa effekter var oberoende av pioglitazons effekt på glykemi och visade statistiskt signifikant skillnad jämfört med glibenklamid.

I PROactive, en studie av kardiovaskulärt utfall, randomiserades 5 238 patienter med diabetes mellitus typ 2 och befintlig större makrovaskulär sjukdom till pioglitazon eller placebo som tillägg till pågående behandling mot diabetes och hjärtsjukdom, under upp till 3,5 år. Studiepopulationen hade en genomsnittlig ålder på 62 år och de hade i genomsnitt haft diabetes i 9,5 år. Ungefär en tredjedel av patienterna fick insulin i kombination med metformin och/eller en sulfonureid. För att kunna inkluderas i studien skulle patienterna ha haft en eller flera av följande: hjärtinfarkt, stroke, perkutan koronar intervention eller koronar bypassoperation, akut koronarsyndrom, kranskärslssjukdom eller perifer obstruktiv artärsjukdom. Nästan hälften av patienterna hade tidigare haft hjärtinfarkt och cirka 20 % hade haft en stroke. Ungefär hälften av studiepopulationen uppfyllde minst två av de kardiovaskulära inklusionskriterierna. Nästan alla patienter (95 %) stod på olika hjärtsjukdomsmedel (beta-blockerare, ACE-hämmare, angiotensin II-antagonister, kalciumkanalblockerare, nitrater, diuretika, acetylsalicylsyra, statiner, fibrater).

Trots att studien misslyckades med avseende på sin primära endpoint, som var en sammansatt endpoint bestående av dödsfall oavsett orsak, icke dödlig hjärtinfarkt, stroke, akut koronarsyndrom, större benamputationer, koronar revaskularisering och revaskularisering av ben, tyder resultaten på att det inte finns några långsiktiga kardiovaskulära problem med användning av pioglitazon. Incidensen av ödem, viktuppgång och hjärtsvikt var dock förhöjd. Ingen ökning av mortaliteten i hjärtsvikt iakttoogs.

Glimepirid

Glimepirid verkar huvudsakligen genom att stimulera insulinfrisättningen från betacellerna i bukspottkörteln.

Liksom med andra sulfonureider baseras denna effekt på ett ökat svar hos betacellerna på det fysiologiska glukosstimulus. Dessutom verkar glimepirid ha uttalade extrapankreatiska effekter som postulerats även för övriga sulfonureider.

Insulinfrisättning

Sulfonureiderna reglerar insulininsöndringen genom att stänga den ATP-känsliga kaliumkanalen i betacellmembranet. Stängningen av kaliumkanalen inducerar en depolarisation av betacellen och leder – genom att öppna kalciumkanalerna – till ett ökat inflöde av kalcium i cellen. Detta ger en insulinfrisättning genom exocytos. Glimepirid binder med hög utbyteshastighet till ett membranprotein hos betacellen som är kopplat till den ATP-känsliga kaliumkanalen men som skiljer sig från det vanliga bindningsstället för sulfonureider.

Extrapankreatisk aktivitet

De extrapankreatiska effekterna utgörs till exempel av en förbättrad insulinkänslighet i den perifera vävnaden och ett minskat insulinupptag i levern.

Glukosupptaget i perifer muskulatur och fettväv sker med hjälp av speciella transportproteiner i cellmembranet. Glukostransporten i dessa vävnader är det hastighetsbegränsande steget för glukosanvändning. Glimepirid ökar mycket snabbt antalet aktiva glukostransportmolekyler i plasmamembranen i muskel- och fettceller, vilket leder till ett ökat glukosupptag.

Glimepirid ökar aktiviteten hos det glykosyl-fosfatidylinositol-specifika fosfolipas C, vilket kan vara korrelerat till den inducerade lipogenesen och glykogenesen i isolerade fett- och muskelceller.

Glimepirid hämmar glukosproduktionen i levern genom att öka den intracellulära koncentrationen av fruktos-2,6-bisfosfat, vilket i sin tur hämmar glukoneogenesen.

Allmänt

Hos friska personer är den minsta effektiva perorala dosen cirka 0,6 mg. Effekten av glimepirid är dosberoende och reproducerbar. Det fysiologiska svaret på akut fysisk ansträngning, en minskning av insulininsöndringen, finns fortfarande kvar med glimepirid.

Det förelåg inga signifikanta skillnader i effekten om glimepirid gavs 30 minuter före eller omedelbart före en måltid. Hos diabetespatienter kan man uppnå god metabolisk kontroll under 24 timmar med en enda daglig dos.

Även om hydroxymetaboliten av glimepirid gav en liten men signifikant sänkning av serumglukos hos friska personer, står den endast för en mindre del av den totala effekten.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för Tandemact för alla grupper av den pediatrika populationen för typ 2-diabetes mellitus (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Tandemact

Studier på frivilliga försökspersoner har visat att Tandemact är bioekvivalent med administrering av pioglitazon och glimepirid som separata tabletter.

Följande uppgifter återspeglar de farmakokinetiska egenskaperna för de enskilda aktiva substanserna i Tandemact.

Pioglitazon

Absorption

Efter peroral tillförsel absorberas pioglitazon snabbt, och maximala plasmakoncentrationer av oförändrat pioglitazon uppnås vanligen 2 timmar efter tillförsel. Proportionella ökning av plasmakoncentrationen observerades för doser från 2-60 mg. Steady-state uppnås efter 4-7 dagars dosering. Upprepad dosering leder inte till ackumulering av substansen eller dess metaboliter. Absorptionen påverkas inte av födointag. Den absoluta biotillgängligheten är större än 80 %.

Distribution

Den uppskattade distributionsvolymen hos människa är 0,25 l/kg.

Pioglitazon och alla aktiva metaboliter binds i stor utsträckning till plasmaprotein (> 99 %).

Metabolism

Pioglitazon metaboliseras i stor utsträckning i levern genom hydroxylering av alifatiska metylengrupper. Detta sker företrädesvis via cytokrom P450 2C8, även om andra isoformer kan vara involverade i mindre grad. Tre av de sex identifierade metaboliterna är aktiva (M-II, M-III och M-IV).

Om hänsyn tas till aktivitet, koncentration och proteinbindning bidrar pioglitazon och metabolit M-III lika mycket till effekten. M-IV-metaboliten är under samma förutsättningar ungefär 3 gånger så effektiv som pioglitazon medan M-II:s bidrag till effekten är minimal.

In vitro-studier har inte givit något belägg för att pioglitazon hämmar någon subtyp av cytokrom P450. Det sker ingen induktion av de viktigaste inducerbara P450-isoenzymerna hos människa, 1A, 2C8/9 och 3A4.

Interaktionsstudier har visat att pioglitazon inte har någon relevant effekt vare sig på farmakokinetiken eller på farmakodynamiken för digoxin, warfarin, fenprocoumon och metformin. Samtidig administrering av pioglitazon och gemfibrozil (en hämmare av CYP450 2C8) eller rifampicin (en inducerare av CYP450 2C8) har rapporterats öka respektive minska plasmakoncentrationen av pioglitazon (se avsnitt 4.5).

Eliminering

Efter peroral tillförsel av radioaktivt märkt pioglitazon till människa återfanns märkt substans huvudsakligen i feces (55 %) och en mindre mängd i urin (45 %). Hos djur kan endast en liten mängd oförändrat pioglitazon spåras i urin eller feces. Den genomsnittliga halveringstiden för plasmaeliminering av oförändrat pioglitazon hos människa är 5 till 6 timmar och för alla de aktiva metaboliterna 16 till 23 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Singeldosstudier visar linjäritet för farmakokinetiken inom det terapeutiska dosintervallet.

Äldre

Steady-state-farmakokinetiken är likartad hos patienter över 65 år och hos yngre personer.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion är plasmakoncentrationerna av pioglitazon och dess metaboliter lägre än de som observeras hos patienter med normal njurfunktion, men oral clearance av modersubstansen är likartad. Sålunda är koncentrationen av fri (obunden) pioglitazon oförändrad.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Total plasmakoncentration av pioglitazon är oförändrad, medan distributionsvolymen är förhöjd. Clearance reduceras därför och det föreligger en högre fraktion obunden pioglitazon.

Glimepirid

Absorption

Biotillgängligheten för glimepirid är fullständig efter peroral administrering. Födointag har ingen påverkan av betydelse på absorptionsgraden; det är endast absorptionshastigheten som minskar något. Maximala serumkoncentrationer ($C_{\max}$) uppnås cirka 2,5 timmar efter peroralt intag (medelvärde 0,3 µg/ml vid upprepade doser på 4 mg dagligen).

Distribution

Glimepirid har en mycket liten distributionsvolym (cirka 8,8 liter) vilket är ungefär lika med distributionsvolymen för albumin. Substansen har även hög proteinbindning (> 99 %) och låg clearance (cirka 48 ml/min).

Hos djur utsöndras glimepirid i mjölk. Glimepirid överförs till placenta. Passagen genom blodhjärnbarriären är låg.

Metabolism och eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden för den dominerande formen, vilken har betydelse för serumkoncentrationen i samband med multipla doser, är cirka 5–8 timmar. Efter höga doser noterades något längre halveringstider.

Efter en enstaka dos av radioaktivt märkt glimepirid återfanns 58 % av radioaktiviteten i urin och 35 % i feces. Ingen oförändrad substans påvisades i urinen. Två metaboliter – som med största sannolikhet härrör från metabolism i levern (huvudenzymet är CYP2C9) – identifierades både i urin och feces: hydroxyderivatet och karboxyderivatet. Efter peroral administrering av glimepirid var de terminala halveringstiderna för dessa metaboliter 3–6 timmar respektive 5–6 timmar.

Jämförelse av enstaka och multipla en gång dagligen-doseringar visade inga signifikanta skillnader i farmakokinetik, och den intraindividella variabiliteten var mycket låg. Det förekom ingen ackumulering av betydelse.

Farmakokinetiken var likartad hos män och kvinnor, liksom hos yngre och äldre (över 65 år) patienter. Hos patienter med låg kreatininclearance förelåg en tendens för glimepirid-clearance att öka och för de genomsnittliga serumkoncentrationerna att minska, troligen till följd av en snabbare eliminering till följd av en lägre proteinbindning. Den renala eliminationen av de båda metaboliterna var nedsatt.

Totalt sett antas det ej föreligga någon ytterligare risk för ackumulering hos denna patientgrupp.

Farmakokinetiken hos fem icke-diabetiska patienter efter gallvägskirurgi liknade den hos friska personer.

Linjäritet/icke-linjäritet

Det föreligger ett linjärt samband mellan dos och såväl C_{max} som AUC (area under tid/koncentrationskurvan).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga djurstudier har utförts med den kombinerade produkten Tandemact. Följande data har framkommit under studier utförda på pioglitazon och metformin var för sig.

Pioglitazon

I de toxikologiska studierna observerades genomgående plasmavolymexpansion med åtföljande hemodilution, anemi och reversibel, excentrisk hjärthypertrofi efter upprepad dosering till möss, råttor, hundar och apor. Dessutom sågs ökad deposition och infiltration av fett. Dessa fynd observerades hos alla djurslag vid plasmakoncentrationer ≤ 4 gånger dem som ses vid klinisk exponering. Man såg en påtaglig begränsning av fostertillväxten i djurstudierna med pioglitazon. Denna effekt tillskrivs pioglitazon genom en minskning av den maternella hyperinsulinismen och den ökade insulinresistens som uppstår under graviditet, vilket reducerar tillgången på metaboliska substrat för fostertillväxt.

Pioglitazon visade ingen genotoxisk potential i en omfattande serie av genotoxicitetstester *in vivo* och *in vitro*. En ökad incidens av hyperplasi (hon- och handjur) och tumörer (handjur) i urinblåsans epitel var påtaglig hos råttor som behandlats med pioglitazon i upp till 2 år.

Bildning och förekomst av urinvägsstenar med påföljande irritation och hyperplasi har föreslagits vara mekanismen bakom den observerade tumörögena effekten i råttor (handjur). En 24-månaders mekanismstudie i hanråttor kunde visa att administrering av pioglitazon resulterade i en ökad incidens av hyperplastiska förändringar i urinblåsan. Surgörande diet minskade signifikant men upphävde inte incidensen av tumörer. Förekomsten av mikrokristaller förvärrade den hyperplastiska effekten men ansågs inte vara den primära orsaken till hyperplastiska förändringar. Relevansen för människor av de tumörögena fynden i hanråttor är inte känd.

Pioglitazon var inte tumorigen hos möss av något kön. Hyperplasi i urinblåsan observerades inte hos hundar eller apor som behandlats i upp till 12 månader med pioglitazon.

Behandling med två andra tiazolidindioner gav i en djurmodell av familjär adenomatös polypos (FAP) ökad tumörmängd i kolon. Relevansen av detta fynd är oklar.

Glimepirid

De prekliniska effekter som observerades förekom vid exponeringar som låg så mycket över den maximala humana exponeringen att de har liten relevans för klinisk användning, eller också orsakades de av substansens farmakodynamiska verkan (hypoglykemi). Detta fynd är baserat på gängse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter. I de sistnämnda (som omfattade embryotoxicitet, teratogenicitet och utvecklingstoxicitet) sågs oönskade effekter som anses vara sekundära till de hypoglykemiska effekter som föreningen inducerar hos moderdjur och avkomma.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Hydroxypropylcellulosa
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat
Polysorbat 80

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminiumtryckförpackningar; förpackningar om 28 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 08 januari 2007

Datum för den senaste förnyelsen: 09 september 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

08/2023

Information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

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

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
County Wicklow
Irland

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,

- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tandemact 30 mg/2 mg tabletter

pioglitazon/glimepirid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 30 mg pioglitazon (som hydroklorid) och 2 mg glimepirid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/366/018 28 tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Tandemact 30 mg/2 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Tandemact 30 mg/4 mg tabletter

pioglitazon/glimepirid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 30 mg pioglitazon (som hydroklorid) och 4 mg glimepirid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/366/006 28 tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Tandemact 30 mg/4 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tandemact 30 mg/2 mg tabletter

pioglitazon/glimepirid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

FÖR KALENDERFÖRPACKNINGAR:

Mån
Tis
Ons
Tor
Fre
Lör
Sön

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tandemact 30 mg/4 mg tabletter

pioglitazon/glimepirid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

FÖR KALENDERFÖRPACKNINGAR:

Mån
Tis
Ons
Tor
Fre
Lör
Sön

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Tandemact 30 mg/2 mg tabletter

Tandemact 30 mg/4 mg tabletter

pioglitazon/glimepirid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får några biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Tandemact är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Tandemact
3. Hur du tar Tandemact
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Tandemact ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Tandemact är och vad det används för

Tandemact innehåller pioglitazon och glimepirid som är läkemedel mot diabetes och används för att kontrollera blodsockernivån.

Läkemedlet används till vuxna när metformin inte är lämpligt för behandling av diabetes mellitus typ 2 (icke-insulinberoende diabetes). Denna typ 2 diabetes uppkommer vanligtvis i vuxen ålder då kroppen antingen inte producerar tillräckligt med insulin (ett hormon som kontrollerar blodsockernivåerna) eller inte effektivt kan använda det insulin som den producerar.

Tandemact bidrar till att hålla blodsockernivån under kontroll vid typ 2-diabetes genom att öka mängden tillgängligt insulin och hjälpa kroppen att utnyttja det bättre. 3 till 6 månader efter att du har startat behandlingen kommer din läkare att undersöka om Tandemact fungerar för dig.

2. Vad du behöver veta innan du tar Tandemact

Ta inte Tandemact

- om du är allergisk mot pioglitazon, glimepirid, andra sulfonylureaföreningar eller sulfonamidföreningar eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har hjärtsvikt eller har haft hjärtsvikt tidigare
- om du har någon leversjukdom
- om du har diabetisk ketoacidosis (en diabeteskomplikation med snabb viktnedgång, illamående eller kräkningar)
- om du har svåra njurproblem
- om du har eller tidigare har haft cancer i urinblåsan
- om du har blod i urinen som din läkare inte har undersökt närmare
- om du har insulinberoende diabetes (typ 1)
- om du har diabeteskoma
- om du är gravid
- om du ammar

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Tandemact (se även avsnitt 4)

- om du har problem med hjärtat. Vissa patienter med långvarig typ 2-diabetes och hjärtsjukdom eller tidigare stroke som behandlades samtidigt med pioglitazon och insulin utvecklade hjärtsvikt. Tala om för läkaren snarast möjligt om du upplever tecken på hjärtsvikt som t.ex. ökad andfåddhet eller snabb viktuppgång eller lokala svullnader (ödem).
- om du samlar på dig vatten (vätskeretention) eller har hjärtsviktsproblem, speciellt om du är över 75 år. Tala om för din läkare om du tar antiinflammatoriska mediciner som kan orsaka att du samlar på dig vätska och svullnar.
- om du har en speciell typ av ögonsjukdom pga diabetes som kallas för makulaödem (svullnad i bakre delen av ögat), tala med din läkare om du märker någon synförändring.
- om du har problem med levern. Innan du börjar ta Tandemact tas ett blodprov för att kontrollera din leverfunktion. Denna kontroll ska upprepas med jämna mellanrum. Tala om för läkaren så snart som möjligt om du får symtom som tyder på problem med levern (som oförklarligt illamående, kräkningar, magont, trötthet, aptitlöshet och/eller mörk urin) eftersom din leverfunktion då bör kontrolleras.
- om du har cystor på äggstockarna (polycystiskt ovariesyndrom). Då kan det finnas en ökad risk för att bli gravid eftersom du kan få ägglossning igen när du tar Tandemact. Om detta gäller dig ska du använda lämpligt preventivmedel för att undvika risken för en oplanerad graviditet.
- om du redan tar andra mediciner för behandling av diabetes.
- om du har problem med ett enzym som kallas för glukos-6-fosfodehydrogenas eftersom det kan minska antalet av röda blodkroppar.

Du kan också få blodbrist (anemi). Läkaren tar eventuellt blodprov för att kontrollera dina blodvärden och din leverfunktion.

Hypoglykemi

När du tar Tandemact kan ditt blodsocker falla under den normala nivån (hypoglykemi). Om du får symtom på hypoglykemi såsom kallsvettning, trötthet, huvudvärk, snabba hjärtslag, hungersmärtor, irritabilitet, nervositet eller illamående, ska du äta något sött för att höja blodsockernivån igen. Be läkaren eller apotekspersonalen om mer information om du inte är säker på hur du känner igen detta. Det rekommenderas att du har med dig sockerbitar, godis, kex eller fruktdrycker som innehåller socker.

Benbrott

Ett större antal benfrakturer sågs hos patienter, framförallt hos kvinnor som tog pioglitazon. Läkaren tar hänsyn till detta vid behandling av din diabetes.

Barn och ungdomar

Användning till barn och ungdomar under 18 år rekommenderas inte.

Andra läkemedel och Tandemact

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Det måste du göra eftersom vissa läkemedel kan öka eller minska effekten av Tandemact på din blodsockerhalt.

Följande läkemedel kan öka den blodsockersänkande effekten hos Tandemact. Detta kan leda till en risk för hypoglykemi (lågt blodsocker):

- gemfibrozil och fibrater (för att sänka högt kolesterol)
- insulin, metformin eller andra läkemedel för behandling av diabetes mellitus
- fenylbutazon, azopropazon, oxyfenbutazon, acetylsalicylsyra-liknande läkemedel (för behandling av smärta och inflammation)
- långverkande sulfonamider, tetracykliner, kloramfenikol, flukonazol, mikonazol, kinoloner, klaritromycin (för behandling av bakterie- eller svampinfektioner)
- anabola steroider (stödjer muskeluppbyggnad) eller ersättningsbehandling med manligt könshormon
- fluoxetin, MAO-hämmare (för behandling av depression)

- angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare), sympatolytika, disopyramid, pentoxifyllin, kumarinderivat som t.ex. warfarin (för behandling av hjärt- eller blodproblem)
- allopurinol, probenecid, sulfapyrazon (för behandling av gikt)
- cyklofosamid, ifosamid, trofosamid (för behandling av cancer)
- fenfluramin (för viktminskning)
- tritokvalin (för behandling av allergier)

Följande läkemedel kan minska den blodsockersänkande effekten hos Tandemact. Detta kan leda till en risk för hyperglykemi (högt blodsocker):

- östrogener, progestogener (kvinnliga könshormoner)
- tiaziddiuretika och saluretika, kallas även för urindrivande tabletter (för behandling av högt blodtryck)
- levotyroxin (för stimulering av sköldkörteln)
- glukokortikoider (för behandling av allergier och inflammation)
- klorpromazin och andra fenotiazinderivat (för behandling av svåra psykiska störningar)
- adrenalin och sympatomimetika (för ökning av hjärtslagen, för behandling av astma eller nästäppa, hosta och förkylning eller används vid livshotande akuta tillstånd)
- nikotinsyra (för behandling av högt kolesterol)
- långtidsanvändning av laxermedel (för behandling av förstoppning)
- fenytoin (för behandling av krampanfall)
- barbiturater (för behandling av oro och sömnproblem)
- azetazolamid (för behandling av ökat tryck i ögat, kallas även för glaukom)
- diazoxid (för behandling av högt blodtryck eller lågt blodsocker)
- rifampicin (för behandling av infektioner, tuberkulos)
- glukagon (för behandling av mycket lågt blodsocker)

Följande läkemedel kan öka eller minska den blodsockersänkande effekten hos Tandemact:

- H₂-antagonister (för behandling av magsår)
- betablockerare, klonidin, guanetidin och reserpin (för behandling av högt blodtryck eller hjärtsvikt). Dessa kan även dölja tecken på hypoglykemi varför speciell försiktighet behövs när man tar dessa läkemedel

Tandemact kan antingen öka eller försvaga effekterna av följande läkemedel:

- kumarinderivat som t.ex. warfarin (för att minska eller stoppa blodets koagulering)

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar någon av dessa. Ditt blodsocker kommer att kontrolleras och din Tandemact-dos kan behöva ändras.

Tandemact med alkohol

Undvik alkohol när du tar Tandemact eftersom alkohol kan öka eller minska den blodsockersänkande verkan hos Tandemact på ett oförutsägbart sätt.

Graviditet och amning

Ta inte Tandemact om du är gravid. Du måste tala om för din läkare om du är, tror att du kan vara, eller planerar att bli gravid. Läkaren kommer att råda dig att sluta med detta läkemedel.

Använd inte Tandemact om du ammar eller planerar att amma (se avsnitt "Ta inte Tandemact").

Körförmåga och användning av maskiner

Glimepirid kan försämra uppmärksamhet och reaktionstid p.g.a. för lågt eller för högt blodsocker, speciellt i början av behandlingen, efter en förändring av behandlingen eller om Tandemact inte tas regelbundet. Detta kan påverka din förmåga att köra bil och använda maskiner.

Var uppmärksam om din syn är försämrad pga läkemedlet.

Tandemact innehåller laktosmonohydrat

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar Tandemact.

Tandemact innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar Tandemact

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är en tablett som tas en gång dagligen kort före eller med det första huvudmålet. Läkaren kommer att tala om för dig vilken dos du ska ta eller om du behöver att ändra till en annan dos. Du ska svälja tabletterna med ett glas vatten.

Om du tycker att Tandemact verkar ha för svag effekt ska du tala med din läkare.

Om du följer en speciell diabetesdiet ska du fortsätta med den medan du tar Tandemact.

Kontrollera vikten regelbundet och informera din läkare om vikten ökar.

Din läkare kommer att be dig att regelbundet lämna blodprov under behandlingen med Tandemact.

Om du har tagit för stor mängd av Tandemact

Om du av misstag tar för många tabletter, eller om någon annan eller ett barn tar ditt läkemedel, ska du omedelbart tala med läkare eller apotekspersonalen. Ditt blodsocker kan sjunka under den normala nivån. Symtom kan vara t.ex. kallsvettning, trötthet, huvudvärk, snabba hjärtslag, hungersmärtor, irritabilitet, nervositet, illamående, koma eller kramper. Blodsockernivån kan höjas genom att du får i dig socker. Du bör alltid ha med dig några sockerbitar, sötsaker, kex eller fruktjuice med socker.

Om du har glömt att ta Tandemact

Ta Tandemact-tabletterna dagligen enligt ordination. Om du ändå glömmer en dos, hoppa över den glömda dosen och fortsätt bara med nästa dos som vanligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

Om du slutar att ta Tandemact

Tandemact ska användas varje dag för att verka på rätt sätt. Om du slutar att ta Tandemact kan ditt blodsocker öka. Tala med din läkare innan du slutar med denna behandling.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

I synnerhet har patienter upplevt följande allvarliga biverkningar:

Blåscancer har förekommit i mindre vanliga fall (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer) hos patienter som tagit Tandemact. Tecken och symtom är bland annat blod i urinen, smärta när man kissar eller plötsligt behov av att kissa. Om du upplever något av detta ska du tala med din läkare så snart som möjligt.

Hypoglykemi (lågt blodsocker) har rapporterats i mindre vanliga fall (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer) hos patienter som tagit Tandemact. Symtomen kan vara bland annat kallsvettning, trötthet, huvudvärk, snabba hjärtslag, hungersmärtor, irritabilitet, oro eller illamående. Det är viktigt att veta vilka symtom man kan förvänta när hypoglykemi (lågt blodsocker) uppträder. Be din läkare eller apotekspersonalen om mer information om du inte är säker på hur du känner igen detta och vad du ska göra om du upplever symtomen.

Minskat antal blodplättar (vilket ökar risken för blödning eller blåmärken), röda blodkroppar (vilket gör huden blek och gör dig svag eller andfådd) och vita blodkroppar (vilket gör det mer troligt att du får infektioner) har rapporterats i sällsynta fall hos patienter som tagit Tandemact (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer). Om du upplever dessa biverkningar ska du tala med din läkare så snart som möjligt. Dessa problem blir i allmänhet bättre när du slutar ta Tandemact.

Lokal svullnad (ödem) har också förekommit i vanligt fall (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer) hos patienter som tagit Tandemact i kombination med insulin. Om du upplever denna biverkning ska du tala med din läkare så snart som möjligt.

Det har varit vanligt (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare) att kvinnliga patienter som tagit Actos har rapporterat benbrott. Benbrott har även rapporterats hos manliga patienter som tagit Actos (förekommer hos ett okänt antal användare). Kontakta din läkare snarast möjligt om du upplever denna biverkning.

Dimsyn på grund av svullnad (eller vätska) i ögats baksida (makulaödem) har också rapporterats hos patienter som tagit Tandemact (ingen känd frekvens, kan inte beräknas från tillgängliga data). Om du upplever detta symtom första gången ska du tala med din läkare så snart som möjligt. Om du redan har dimsyn och symtomen blir värre ska du också tala med din läkare så snart som möjligt.

Allergiska reaktioner har rapporterats med ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) hos patienter som tar Tandemact. Om du får en allvarlig allergisk reaktion såsom nässelfeber eller att ansiktet, läpparna, tungan eller halsen svullnar, vilket kan orsaka svårigheter att andas eller att svälja, sluta ta detta läkemedel och kontakta din läkare omedelbart.

Vissa patienter upplever följande biverkningar medan de tar pioglitazon och sulfonylureaföreningar, inbegripet glimepirid:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- viktökning
- yrsel
- väderspänning
- luftvägsinfektion
- domningar

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- huvudvärk
- bihåleinfektion (sinuit)
- svindel
- onormal syn
- svettningar
- trötthet
- sömnsvärigheter (insomni)
- sänkt blodsocker
- socker i urinen
- proteiner i urinen
- ökad aptit
- förhöjt enzym som kallas för laktatdehydrogenas (LDH)

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- märkbara blodförändringar

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer)

- leversjukdom
- allergiska reaktioner inklusive allergichock
- illamående (nausea), kräkningar och diarré
- magont
- ökat buktryck
- mättnadskänsla i buken
- ljuskänslighet
- minskade saltnivåer (natrium) i blodet

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- förhöjning av leverenzymmer
- hudklåda
- upphöjda och kliande utslag (nässelutslag)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Tandemact ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på blistret efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är pioglitazon och glimepirid.
Varje Tandemact 30 mg/2 mg tablett innehåller 30 mg pioglitazon (som hydroklorid) och 2 mg glimepirid.
Varje Tandemact 30 mg/4 mg tablett innehåller 30 mg pioglitazon (som hydroklorid) och 4 mg glimepirid.
- Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, hydroxypropylcellulosa, laktosmonohydrat (se avsnitt 2 "Tandemact innehåller laktos"), magnesiumstearat och polysorbat 80.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Tandemact 30 mg/2 mg tabletterna är vita till benvita, runda, konvexa och präglad med "4833 G" på ena sidan och "30/2" på den andra.
- Tandemact 30 mg/4 mg tabletterna är vita till benvita, runda, konvexa och präglad med "4833 G" på ena sidan och "30/4" på den andra.

Tabletterna är förpackade i aluminium/aluminium-tryckförpackningar med antingen 28 tabletter.

Innehavare av godkännande för försäljning

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Tyskland

Tillverkare

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast 08/2023.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

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