

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tandemact 30 mg/2 mg comprimidos  
Tandemact 30 mg/4 mg comprimidos  
Tandemact 45 mg/4 mg comprimidos

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### Tandemact 30 mg/2 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 30 mg de pioglitazona (como hidrocloreuro) y 2 mg de glimepirida.

#### *Excipiente con efecto conocido:*

Cada comprimido contiene aproximadamente 125 mg de lactosa monohidrato (ver sección 4.4).

### Tandemact 30 mg/4 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 30 mg de pioglitazona (como hidrocloreuro) y 4 mg de glimepirida.

#### *Excipiente con efecto conocido:*

Cada comprimido contiene aproximadamente 177 mg de lactosa monohidrato (ver sección 4.4).

### Tandemact 45 mg/4 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 45 mg de pioglitazona (como hidrocloreuro) y 4 mg de glimepirida.

#### *Excipiente con efecto conocido:*

Cada comprimido contiene aproximadamente 214 mg de lactosa monohidrato (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

### Tandemact 30 mg/2 mg comprimidos

Blanco o blanquecino, redondo, convexo, grabado por una cara con “4833 G” y con “30/2” por la otra.

### Tandemact 30 mg/4 mg comprimidos

Blanco o blanquecino, redondo, convexo, grabado por una cara con “4833 G” y con “30/4” por la otra.

### Tandemact 45 mg/4 mg comprimidos

Blanco o blanquecino, redondo, planos, grabado por una cara con “4833 G” y con “45/4” por la otra.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tandemact está indicado como tratamiento de segunda elección de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 que sufren intolerancia a la metformina o en quienes la metformina está contraindicada y que están ya en tratamiento con una combinación de pioglitazona y glimepirida.

Una vez iniciado el tratamiento con pioglitazona, se debe controlar a los pacientes entre 3 y 6 meses después para evaluar la respuesta al tratamiento (por ej. reducción en HbA<sub>1c</sub>). En los pacientes que no muestren una respuesta adecuada, se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona. Considerando

los riesgos potenciales del tratamiento prolongado, los médicos deben confirmar en las subsiguientes revisiones rutinarias que se mantiene el beneficio de pioglitazona (ver sección 4.4).

## **4.2 Posología y forma de administración**

### Posología

La dosis recomendada de Tandemact es de un comprimido una vez al día.

Si los pacientes sufren hipoglucemia, hay que reducir la dosis de Tandemact o utilizar un tratamiento en combinación libre.

Si el paciente está recibiendo pioglitazona junto con una sulfonilurea distinta de la glimepirida, debe ser estabilizado con pioglitazona y glimepirida en administración concomitante antes de cambiarlo a Tandemact.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

Los médicos deben comenzar el tratamiento con la dosis más baja disponible y aumentarla gradualmente, particularmente cuando pioglitazona se utilice en combinación con insulina (ver sección 4.4. Retención hídrica e insuficiencia cardíaca).

#### *Insuficiencia renal*

Tandemact no debe administrarse a pacientes con trastornos renales graves (aclaramiento de creatinina <30 ml/min; ver la sección 4.3).

#### *Insuficiencia hepática*

Tandemact no debe administrarse a pacientes con insuficiencia hepática (ver las secciones 4.3 y 4.4).

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tandemact en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

### Forma de administración

Los comprimidos se toman por vía oral, poco antes de la primera comida principal o junto con ésta. Deben tragarse con un vaso de agua.

## **4.3 Contraindicaciones**

Tandemact está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, o a otras sulfonilureas o sulfonamidas
- Insuficiencia cardíaca o historial de insuficiencia cardíaca (estadios I a IV NYHA)
- Cáncer de vejiga actualmente activo o antecedentes de cáncer de vejiga
- Hematuria macroscópica no filiada
- Insuficiencia hepática
- Diabetes mellitus tipo 1
- Coma diabético
- Cetoacidosis diabética
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min)
- Embarazo
- Lactancia (ver sección 4.6)

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

No hay experiencia de ensayos clínicos de otros medicamentos antihiper glucémicos administrados por vía oral añadidos al tratamiento con Tandemact o concomitantemente con glimepirida y pioglitazona.

##### Hipoglucemia

Cuando las comidas se ingieran a horas irregulares o se omitan, el tratamiento con Tandemact puede provocar hipoglucemia a consecuencia del componente sulfonilurea. Los síntomas casi siempre pueden controlarse rápidamente con la ingestión inmediata de carbohidratos (azúcar). Los edulcorantes artificiales no tienen efecto.

Se sabe por otras sulfonilureas que la hipoglucemia puede ser recurrente a pesar de que las medidas para contrarrestarla sean satisfactorias inicialmente. En caso de hipoglucemia grave o prolongada, controlada sólo de forma transitoria con el uso de las cantidades habituales de azúcar, se requiere tratamiento médico inmediato y, ocasionalmente, hospitalización.

El tratamiento con Tandemact exige la vigilancia regular de la glucemia.

##### Retención hídrica e insuficiencia cardiaca

La pioglitazona puede producir retención hídrica; esto puede exacerbar o precipitar la insuficiencia cardiaca. Al tratar a pacientes que presenten al menos un factor de riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca congestiva (por ejemplo, antes de un infarto de miocardio o de arteriopatía coronaria sintomática o pacientes de edad avanzada), el médico debe administrar la dosis de pioglitazona más baja posible y aumentarla poco a poco. Se deben controlar los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (aumento de peso o edema), especialmente en casos con disminución de la reserva cardíaca. Después de la comercialización se han notificado casos de insuficiencia cardiaca cuando se usó pioglitazona en combinación con insulina, o en pacientes con historial de insuficiencia cardiaca. Como ambas, insulina y pioglitazona, están asociadas a la retención hídrica, la administración concomitante puede aumentar el riesgo de edema. Después de la comercialización también se notificaron casos de edema periférico e insuficiencia cardiaca en pacientes con uso concomitante de pioglitazona y medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos, incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2. Se debe interrumpir el tratamiento con Tandemact si se produce cualquier empeoramiento de la función cardiaca.

Se ha realizado un estudio de resultados cardiovasculares con pioglitazona en pacientes de menos de 75 años con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad macrovascular preexistente importante. Se añadió pioglitazona o un placebo al tratamiento antidiabético y cardiovascular existente durante hasta 3,5 años. El estudio reveló un aumento de las notificaciones de insuficiencia cardiaca, si bien esto no provocó ningún aumento de la mortalidad.

##### Pacientes de edad avanzada

Se debe tener precaución cuando se utiliza en combinación con insulina en los pacientes de edad avanzada debido al aumento del riesgo de insuficiencia cardiaca grave.

Teniendo en cuenta los riesgos relacionados con la edad (especialmente cáncer de vejiga, fracturas e insuficiencia cardiaca), se debe evaluar atentamente el balance de beneficios y riesgos tanto antes como durante el tratamiento de los pacientes de edad avanzada.

##### Cáncer de vejiga

En un meta-análisis de ensayos clínicos controlados se comunicaron con más frecuencia casos de cáncer de vejiga con pioglitazona (19 casos en 12 506 pacientes, 0,15 %) que en los grupos control (7 casos en 10 212 pacientes, 0,07 %) cociente de riesgo-HR=2,64 (95 % IC 1,11-6,31, P=0,029). Tras excluir a los pacientes en los que la exposición al medicamento en estudio era inferior a un año en el

momento del diagnóstico de cáncer de vejiga, hubo 7 casos (0,06 %) en el grupo de pioglitazona y 2 casos (0,02 %) en los grupos control. Los estudios epidemiológicos también han sugerido un pequeño aumento del riesgo de cáncer de vejiga en los pacientes diabéticos tratados con pioglitazona, aunque no todos los estudios identificaron un aumento del riesgo estadísticamente significativo.

Antes de iniciar el tratamiento con pioglitazona se deben evaluar los factores de riesgo de cáncer de vejiga (los riesgos incluyen la edad, antecedentes de tabaquismo, exposición a ciertos agentes ocupacionales o quimioterápicos, por ej. ciclofosfamida o radioterapia previa en la zona pélvica). Se debe investigar cualquier hematuria macroscópica antes de comenzar el tratamiento con pioglitazona.

Se debe advertir a los pacientes de que acudan inmediatamente a su médico si durante el tratamiento se desarrolla hematuria macroscópica o cualquier otro síntoma tales como disuria o urgencia urinaria.

### Función hepática

En raras ocasiones, después de la comercialización de pioglitazona y glimepirida, se han notificado casos de disfunción hepatocelular y de elevación de las enzimas hepáticas (ver sección 4.8). Aunque en casos muy raros se ha notificado un desenlace mortal no se ha establecido una relación causal. Por tanto, se recomienda realizar determinaciones periódicas de las enzimas hepáticas a los pacientes tratados con Tandemact. En todos los pacientes, antes de comenzar el tratamiento con Tandemact, se deben revisar las enzimas hepáticas. No se debe empezar el tratamiento con Tandemact en pacientes que presenten elevación de las enzimas hepáticas en su situación basal (ALT > 2,5 veces por encima del límite superior de la normalidad) o que presenten cualquier otra evidencia de enfermedad hepática.

Una vez iniciado el tratamiento con Tandemact, se recomienda monitorizar las enzimas hepáticas periódicamente de acuerdo con el juicio clínico. Si, durante el tratamiento con Tandemact, los niveles de ALT aumentan hasta tres veces el límite superior de la normalidad, se debe volver a determinar los niveles de enzimas hepáticas tan pronto como sea posible. Se debe interrumpir el tratamiento cuando los niveles de ALT permanezcan por encima de tres veces el límite superior de la normalidad. Se deben determinar las enzimas hepáticas cuando el paciente presente síntomas que sugieran disfunción hepática, tales como náuseas inexplicadas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia y/u orina oscura. Se seguirá un criterio clínico, dependiente de las pruebas de laboratorio, para decidir si un paciente debe continuar con el tratamiento con Tandemact. Se debe interrumpir el tratamiento cuando se observen síntomas de ictericia.

### Aumento de peso

Durante los ensayos clínicos con pioglitazona y sulfonilurea en monoterapia o en tratamiento combinado se ha observado aumento de peso proporcional a la dosis, que puede deberse a acumulación de grasa y, en algunos casos, se ha asociado con retención de líquidos. En determinados casos, el aumento de peso puede ser un síntoma de insuficiencia cardíaca; por tanto, se debe controlar cuidadosamente el peso. El control de la dieta forma parte del tratamiento de la diabetes. Se debe aconsejar a los pacientes que sigan un estricto control calórico de la dieta.

### Hematología

Durante el tratamiento con glimepirida se han observado raramente alteraciones hematológicas (ver sección 4.8). Por tanto, el tratamiento con Tandemact exige vigilancia hematológica regular (en especial de leucocitos y plaquetas).

Se observó una ligera reducción de la hemoglobina media (4 % de reducción relativa) y del hematocrito (4,1 % de reducción relativa) durante el tratamiento con pioglitazona, coherente con la hemodilución. Se observaron cambios similares con metformina (con reducciones relativas del 3-4 % de hemoglobina y del 3,6-4,1 % de hematocrito) y, en menor medida, con sulfonilurea e insulina (con reducciones relativas del 1-2 % de hemoglobina y del 1-3,2 % de hematocrito) en pacientes tratados en ensayos controlados y comparativos con pioglitazona.

El tratamiento con sulfonilureas en pacientes que presentan deficiencia de G6PD (glucosa 6 fosfato deshidrogenada) puede provocar anemia hemolítica. Como la glimepirida pertenece a la clase química de las sulfonilureas, hay que tener precaución en pacientes que presentan deficiencia de G6PD y valorar el uso de una alternativa no sulfonilureica.

### Trastornos oculares

En los informes post-comercialización se ha notificado inicio o empeoramiento de edema macular diabético con reducción de la agudeza visual con las tiazolidinonas, incluida la pioglitazona. Muchos de estos pacientes notificaron edema periférico concurrente. No está claro si existe una asociación directa entre la pioglitazona y el edema macular, pero los médicos que las receten deben estar alerta ante la posibilidad de edema macular si los pacientes informan de alteraciones en la agudeza visual; debe considerarse la derivación a un oftalmólogo adecuado.

### Síndrome de ovario poliquístico

Como consecuencia de la intensificación de la acción insulínica, el tratamiento con pioglitazona en pacientes con síndrome de ovario poliquístico puede dar lugar al restablecimiento de la ovulación. Estas pacientes corren el riesgo de quedarse embarazadas y se las debe avisar de dicho riesgo. Si una paciente quisiera quedarse embarazada, o si durante el tratamiento se produce un embarazo, se debe interrumpir la administración de pioglitazona (ver sección 4.6).

### Otros

Se ha observado un aumento de la incidencia de fracturas óseas en mujeres en un análisis agregado de notificaciones de reacciones adversas procedentes de ensayos clínicos aleatorizados, controlados, doble ciego (ver sección 4.8).

La incidencia calculada de fractura fue de 1,9 fracturas por cada 100 pacientes-año en mujeres tratadas con pioglitazona y de 1,1 fracturas por cada 100 pacientes-año en mujeres tratadas con el comparador. El exceso del riesgo de fracturas observado en mujeres en este conjunto de datos con pioglitazona, es por lo tanto de 0,8 fracturas por cada 100 pacientes-año de uso.

Algunos estudios epidemiológicos han sugerido un aumento similar del riesgo de fractura tanto en hombres como en mujeres.

Se debe considerar el riesgo de fracturas a largo plazo en los pacientes tratados con pioglitazona (ver sección 4.8).

Pioglitazona debe utilizarse con precaución durante la administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 2C8 (por ejemplo gemfibrozilo), o inductores de esta enzima (por ejemplo rifampicina). Debe controlarse la glucemia estrechamente. Se debe considerar el ajuste de la dosis de pioglitazona de acuerdo con la posología recomendada o cambios en el tratamiento de la diabetes (ver sección 4.5).

Los comprimidos contienen lactosa monohidrato, y por lo tanto, no deben ser administrados a pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacción con Tandemact, no obstante, el uso concomitante de los principios activos en pacientes durante el uso clínico no ha provocado interacciones inesperadas. A continuación se presenta la información disponible sobre los principios activos individuales (pioglitazona y glimepirida).

## Pioglitazona

La administración conjunta de pioglitazona y gemfibrozilo (un inhibidor del citocromo P450 2C8) produjo un incremento de tres veces el área bajo la curva de pioglitazona. Puede ser necesario un descenso en la dosis de pioglitazona cuando se administre conjuntamente con gemfibrozilo. Se debe considerar la estrecha monitorización de la glucemia (ver sección 4.4). Se ha observado que la administración conjunta de pioglitazona y rifampicina (un inductor del citocromo P450 2C8) produjo una reducción del 54 % del área bajo la curva de pioglitazona. Puede ser necesario un aumento de la dosis de pioglitazona, cuando se administre conjuntamente con rifampicina. Se debe considerar la estrecha monitorización de la glucemia (ver sección 4.4).

Los estudios sobre interacciones han demostrado que la pioglitazona no afecta de forma relevante ni a la farmacocinética ni a la farmacodinamia de la digoxina, warfarina, fenprocumón y metformina. La administración conjunta de pioglitazona y sulfonilureas no parece afectar a la farmacocinética de la sulfonilurea. Los estudios en humanos no sugieren inducción sobre el principal citocromo inducible, el P450, 1A, 2C8/9 y 3A4. Los estudios *in vitro* no han mostrado inhibición de ninguno de los subtipos del citocromo P450. No cabe esperar que se produzcan interacciones con sustancias metabolizadas por estas enzimas, p. ej. anticonceptivos orales, ciclosporinas, bloqueantes de los canales de calcio ni de los inhibidores de la HMGCoA reductasa.

## Glimepirida

La toma simultánea de glimepirida con otros medicamentos puede originar incrementos y descensos no deseados de la actividad hipoglucemiante de la glimepirida. Por esta razón, únicamente deben usarse otros medicamentos junto con Tandemact con el conocimiento (o bajo prescripción) del médico.

De acuerdo con la experiencia con glimepirida y otras sulfonilureas, cabe mencionar las siguientes interacciones:

Potenciación del efecto hipoglucemiante y, por tanto, en ciertos casos, hipoglucemia cuando se administra alguno de los siguientes principios activos, por ejemplo:

fenilbutazona, azapropazona y oxifenbutazona  
insulina e hipoglucemiantes orales  
metformina  
salicilatos y ácido p-amino-salicílico  
esteroides anabolizantes y hormonas sexuales masculinas  
cloramfenicol  
claritromicina  
anticoagulantes cumarínicos  
disopiramida  
fenfluramina  
fibratos  
inhibidores de la ECA  
fluoxetina  
alopurinol  
simpaticolíticos  
ciclo-, tro- e ifosfamidas  
sulfinpirazona  
determinadas sulfonamidas de acción prolongada  
tetraciclinas  
inhibidores de la MAO  
quinolonas  
probenecid  
miconazol

pentoxifilina (parenteral a dosis elevadas)  
tritocualina  
fluconazol

Debilitamiento del efecto hipoglucemiante y, por tanto, en ciertos casos, hiperglucemia cuando se administra alguno de los siguientes principios activos, por ejemplo:

estrógenos y progestágenos  
diuréticos saluréticos, tiazídicos  
estimulantes tiroideos, glucocorticoides  
derivados fenotiazínicos, clorpromazina,  
adrenalina y simpaticomiméticos  
ácido nicotínico (dosis altas) y derivados del ácido nicotínico  
laxantes (uso prolongado)  
fenitoína, diazóxido  
glucagón, barbitúricos y rifampicina  
acetozolamida

Los antagonistas H<sub>2</sub>, los betabloqueantes, clonidina y reserpina pueden potenciar o reducir el efecto hipoglucemiante.

Bajo la influencia de principios activos simpaticolíticos como betabloqueantes, clonidina, guanetidina y reserpina, pueden atenuarse o desaparecer los signos de la contrarregulación adrenérgica de la hipoglucemia.

La ingestión de alcohol puede potenciar o reducir la acción hipoglucemiante de glimepirida de manera impredecible.

Glimepirida puede potenciar o reducir los efectos de los derivados cumarínicos.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

No se recomienda utilizar Tandemact en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Si una paciente desea quedarse embarazada se debe interrumpir el tratamiento con Tandemact.

##### Embarazo

##### *Riesgo relacionado con la pioglitazona*

No existen datos suficientes sobre la utilización de pioglitazona en mujeres embarazadas. Los estudios de pioglitazona realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el potencial riesgo en seres humanos.

##### *Riesgo relacionado con la glimepirida*

No existen datos suficientes sobre la utilización de glimepirida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción que con mucha probabilidad estaba relacionada con la acción farmacológica (hipoglucemia) de glimepirida.

Tandemact está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). Si se produce un embarazo se debe interrumpir el tratamiento con Tandemact.

## Lactancia

Los derivados de la sulfonilurea, como la glimepirida, pasan a la leche materna. Se ha demostrado la presencia de pioglitazona en la leche de ratas lactantes. Se desconoce si pioglitazona se excreta en la leche materna.

Tandemact está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

## Fertilidad

En estudios de fertilidad en animales con pioglitazona no hubo un efecto sobre la copulación, la fecundación o el índice de fertilidad.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Tandemact sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. La capacidad de concentración y de reacción del paciente puede verse afectada como consecuencia de una hipoglucemia o de una hiperglucemia causada por glimepirida o, por ejemplo, como consecuencia de un trastorno visual. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las que estas capacidades sean de especial importancia (p, ej., conducir un automóvil o utilizar máquinas).

Debe advertirse a los pacientes que adopten precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes con ausencia o reducción de la capacidad para percibir los síntomas de aviso de hipoglucemia o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia. Deberá considerarse la conveniencia de conducir o utilizar maquinaria en estas circunstancias.

Los pacientes que sufran trastornos visuales deben extremar la precaución cuando conduzcan o utilicen máquinas.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Se han realizado ensayos clínicos con la administración conjunta de pioglitazona y glimepirida (ver sección 5.1). En su mayor parte, las reacciones hipoglucémicas se producen inmediatamente debido al componente sulfonilurea de Tandemact. Los síntomas se pueden controlar casi siempre en seguida mediante la ingestión de carbohidratos (azúcar). Se trata de una reacción grave que se produce con poca frecuencia ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ) (ver sección 4.4). En raras ocasiones ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ) se puede producir trombocitopenia, leucopenia, eritrocitopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, anemia hemolítica y pancitopenia de moderada a grave (ver sección 4.4). Frecuentemente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) se pueden producir otras reacciones tales como fractura ósea, incremento de peso y edema (ver sección 4.4).

#### Tabla de reacciones adversas

A continuación se relacionan las reacciones adversas notificadas en los estudios doble ciego y en la experiencia post-comercialización ordenadas según los términos establecidos de acuerdo al Sistema De Clasificación de Órganos MedDRA y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10\ 000$ ); notificaciones aisladas; frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de incidencia seguida de orden decreciente de gravedad dentro de cada clase de órganos del sistema.

| Reacción adversa  | Frecuencia de reacciones adversas |             |                        |
|---|-----------------------------------|-------------|------------------------|
|   | Pioglitazona                      | Glimepirida | Tandemact              |
| <b>Infecciones e infestaciones</b>  |                                   |             |                        |
| infecciones del tracto respiratorio superior                                      | frecuente                         |             | frecuente              |
| sinusitis   | poco frecuente                    |             | poco frecuente         |
| <b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</b> |                                   |             |                        |
| carcinoma de vejiga   | poco frecuente                    |             | poco frecuente         |
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>                            |                                   |             |                        |
| cambios hematológicos <sup>1</sup>  |                                   | rara        | rara                   |
| <b>Trastornos del sistema inmunológico</b>  |                                   |             |                        |
| shock alérgico <sup>2</sup>   |                                   | muy rara    | muy rara               |
| vasculitis alérgica <sup>2</sup>  |                                   | muy rara    | muy rara               |
| hipersensibilidad y reacciones alérgicas <sup>3</sup>                             | frecuencia no conocida            |             | frecuencia no conocida |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>                               |                                   |             |                        |
| hipoglucemia  |                                   |             | poco frecuente         |
| aumento del apetito   |                                   |             | poco frecuente         |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>  |                                   |             |                        |
| mareo   |                                   |             | frecuente              |
| hipoestesia   | frecuente                         |             | frecuente              |
| cefalea   |                                   |             | poco frecuente         |
| insomnio  | poco frecuente                    |             | poco frecuente         |
| <b>Trastornos oculares</b>  |                                   |             |                        |
| alteraciones de la visión <sup>4</sup>  | frecuente                         |             | poco frecuente         |
| edema macular   | frecuencia no conocida            |             | frecuencia no conocida |
| <b>Trastornos del oído y del laberinto</b>  |                                   |             |                        |
| vértigo   |                                   |             | poco frecuente         |
| <b>Trastornos gastrointestinales<sup>5</sup></b>                                  |                                   |             |                        |
| flatulencia   |                                   |             | frecuente              |
| vómitos   |                                   | muy rara    | muy rara               |
| diarrea   |                                   | muy rara    | muy rara               |
| nauseas   |                                   | muy rara    | muy rara               |
| dolor abdominal   |                                   | muy rara    | muy rara               |
| presión abdominal   |                                   | muy rara    | muy rara               |
| sensación de plenitud gástrica  |                                   | muy rara    | muy rara               |
| <b>Trastornos hepato biliares<sup>6</sup></b>                                     |                                   |             |                        |
| hepatitis   |                                   | muy rara    | muy rara               |
| deterioro de la función hepática (con colestasia e ictericia)                     |                                   | muy rara    | muy rara               |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>                              |                                   |             |                        |
| sudoración  |                                   |             | poco frecuente         |
| fotosensibilidad  |                                   | muy rara    | muy rara               |

| Reacción adversa   | Frecuencia de reacciones adversas |                        |                        |
|--|-----------------------------------|------------------------|------------------------|
|  | Pioglitazona                      | Glimepirida            | Tandemact              |
| urticaria <sup>2</sup>   |                                   | frecuencia no conocida | frecuencia no conocida |
| prurito <sup>2</sup>   |                                   | frecuencia no conocida | frecuencia no conocida |
| exantema <sup>2</sup>  |                                   | frecuencia no conocida | frecuencia no conocida |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>            |                                   |                        |                        |
| fracturas óseas <sup>7</sup>   | frecuente                         |                        | frecuente              |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>                                    |                                   |                        |                        |
| glucosuria   |                                   |                        | poco frecuente         |
| proteinuria  |                                   |                        | poco frecuente         |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> |                                   |                        |                        |
| edema <sup>8</sup>   |                                   |                        | frecuente              |
| fatiga   |                                   |                        | poco frecuente         |
| <b>Exploraciones complementarias</b>                                     |                                   |                        |                        |
| aumento de peso <sup>9</sup>   | frecuente                         | frecuente              | frecuente              |
| aumento de la lactato deshidrogenasa                                     |                                   |                        | poco frecuente         |
| disminución de las concentraciones de sodio en suero                     |                                   | muy rara               | muy rara               |
| aumento de la alanin aminotransferasa <sup>10</sup>                      | frecuencia no conocida            |                        | frecuencia no conocida |

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

<sup>1</sup> Puede ocurrir trombocitopenia, leucopenia, eritrocitopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, anemia hemolítica y pancitopenia de intensidad entre moderada y grave. En general, se trata de reacciones reversibles cuando se interrumpe el tratamiento.

<sup>2</sup> Muy raramente las reacciones leves de hipersensibilidad pueden evolucionar hacia reacciones graves con disnea, caída de la presión arterial y, a veces, shock. Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad cutánea como prurito, exantema y urticaria. Es posible la alergenicidad cruzada con sulfonilureas, sulfonamidas o sustancias relacionadas.

<sup>3</sup> En informes postcomercialización se han notificado reacciones de hipersensibilidad en pacientes tratados con pioglitazona. Estas reacciones incluían anafilaxia, angioedema y urticaria.

<sup>4</sup> Se han notificado alteraciones de la visión principalmente al comienzo del tratamiento y se asocian a cambios en la glucosa sanguínea debidos a una alteración temporal en la turgencia y el índice refractivo del cristalino, tal y como se ha observado con otros agentes hipoglucemiantes.

<sup>5</sup> Las molestias digestivas son muy raras y casi nunca obligan a interrumpir el tratamiento.

<sup>6</sup> Puede producirse aumento de las enzimas hepáticas. En casos muy raros puede desarrollarse un deterioro de la función hepática (por ejemplo, colestasia e ictericia), así como hepatitis que puede evolucionar a insuficiencia hepática.

<sup>7</sup> Se realizó un análisis agrupado de reacciones adversas de fracturas óseas procedentes de ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con comparador, con más de 8.100 pacientes en los

grupos de tratamiento con pioglitazona y 7.400 en los grupos tratados con el comparador, con una duración del tratamiento de hasta 3,5 años. Se observó una mayor tasa de fracturas en las mujeres que recibieron pioglitazona (2,6 %) respecto al comparador (1,7 %). No se observó un aumento de la tasa de fracturas en los hombres tratados con pioglitazona (1,3 %) frente al comparador (1,5 %). En el estudio PROactive, con una duración de 3,5 años, 44/870 (5,1 %; 1,0 fracturas por cada 100 pacientes/año) de las pacientes tratadas con pioglitazona presentaron fracturas frente a 23/905 (2,5 %; 0,5 fracturas por cada 100 pacientes/año) de las pacientes tratadas con el comparador. En este estudio se ha observado que el exceso del riesgo de fracturas en mujeres tratadas con pioglitazona es por lo tanto, de 0,5 fracturas por cada 100 pacientes/año de uso). No se observó un aumento de la tasa de fracturas en los hombres tratados con pioglitazona (1,7 %) en relación con el comparador (2,1 %). Después de la comercialización se han notificado fracturas óseas tanto en mujeres como en hombres (ver sección 4.4).

<sup>8</sup> Se ha notificado edema en el 6-9 % de los pacientes tratados con pioglitazona durante un periodo superior a un año en ensayos clínicos controlados. Los índices de edema para los grupos comparadores (sulfonilurea, metformina) fueron de 2 – 5 %. Las notificaciones de edema fueron generalmente entre leves y moderadas y generalmente no hicieron necesaria la interrupción del tratamiento.

<sup>9</sup> En ensayos controlados con comparador activo, el incremento medio de peso con pioglitazona administrado en monoterapia, fue de 2 –3 kg durante un año. Esto es similar a lo que se ha observado en el grupo comparador en tratamiento con sulfonilurea. En estudios de combinación, pioglitazona añadida a sulfonilurea dio lugar a un incremento medio de peso durante un año de 2,8 kg.

<sup>10</sup> En ensayos clínicos con pioglitazona, la incidencia de elevaciones de ALT tres veces por encima del límite superior del intervalo normal, fue igual a placebo pero inferior a lo observado en los grupos que tienen como comparador metformina o sulfonilurea. Los niveles medios de enzimas hepáticas disminuyeron con el tratamiento con pioglitazona.

En ensayos clínicos controlados, la incidencia de insuficiencia cardíaca durante el tratamiento con pioglitazona fue igual que en los grupos de tratamiento con placebo, metformina y sulfonilurea, pero aumentó al utilizarla en combinación con insulina. En un estudio de variables cardiovasculares en pacientes con enfermedad macrovascular preexistente importante, la incidencia de insuficiencia cardíaca grave fue un 1,6% mayor con pioglitazona que con placebo cuando se añadía a un tratamiento que incluía insulina. Sin embargo, esto no se tradujo en un aumento de la mortalidad en este estudio. En este estudio, los pacientes que recibieron pioglitazona e insulina, se observó un mayor porcentaje con insuficiencia cardíaca, en pacientes de edad  $\geq 65$  años en comparación con aquellos menores de 65 años (9,7% frente a 4,0%). En los pacientes con insulina sin pioglitazona, la incidencia de insuficiencia cardíaca fue del 8,2% en los  $\geq 65$  años en comparación con el 4,0% en pacientes menores de 65 años. Se ha notificado la aparición de insuficiencia cardíaca tras la comercialización de pioglitazona y se han notificado con más frecuencia cuando se utilizaba pioglitazona en combinación con insulina o en pacientes con historia de insuficiencia cardíaca (ver sección 4.4).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

#### **4.9 Sobredosis**

En estudios clínicos, algunos pacientes han tomado pioglitazona en una dosis superior a la dosis máxima recomendada de 45 mg al día. La dosis máxima notificada es de 120 mg/día, durante cuatro días y, a continuación, 180 mg/día durante siete días no asociándose con ningún síntoma.

Tras la ingestión de una sobredosis de glicemipirida puede producirse una hipoglucemia que puede durar de 12 a 72 horas y recidivar tras la recuperación inicial. Puede que no aparezcan síntomas hasta transcurridas 24 horas de la ingestión. En general, se recomienda la observación hospitalaria. Pueden

aparecer náuseas, vómitos y dolor epigástrico. La hipoglucemia puede acompañarse generalmente de síntomas neurológicos como agitación, temblor, trastornos visuales, problemas de coordinación, somnolencia, coma y convulsiones.

El tratamiento de la sobredosis de Tandemact consiste primordialmente en evitar la absorción de la glimepirida induciendo el vómito y haciendo que a continuación el paciente beba agua o limonada con carbón activado (adsorbente) y sulfato de sodio (laxante). Si se ha ingerido una gran cantidad, está indicado el lavado gástrico, seguido por carbón activado y sulfato de sodio. En caso de sobredosis (grave), está indicada la hospitalización en una unidad de cuidados intensivos. Se iniciará la administración de glucosa tan pronto como sea posible, si es preciso, mediante la inyección intravenosa en bolo de 50 ml de una solución al 50 %, seguida de la infusión de una solución al 10 % con vigilancia estricta de la glucemia. Posteriormente el tratamiento será sintomático.

En particular, cuando se tratan hipoglucemias debidas a la ingestión accidental de Tandemact en lactantes y niños, se ajustará cuidadosamente la dosis de glucosa para evitar la posibilidad de provocar una hiperglucemia peligrosa. Se vigilarán estrechamente los niveles de glucosa en sangre.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antidiabéticos, combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales, Código ATC: A10BD06.

Tandemact combina dos principios activos antidiabéticos con mecanismos de acción complementarios mejorando el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: pioglitazona, perteneciente a la clase de las tiazolidinadonas, y glimepirida, perteneciente a la clase de las sulfonilureas. Las tiazolidinadonas actúan principalmente reduciendo la resistencia a la insulina, y las sulfonilureas, induciendo la liberación de insulina por parte de las células beta del páncreas.

#### Pioglitazona

Los efectos de la pioglitazona pueden ser mediados a través de una reducción de la resistencia a la insulina. Parece que la pioglitazona ejerce su acción al activar receptores nucleares específicos (receptor gamma activado por un proliferador de peroxisoma) produciendo un aumento de la sensibilidad a la insulina de las células del hígado, del tejido adiposo y del músculo esquelético en animales. Se ha demostrado que el tratamiento con pioglitazona reduce la producción de glucosa hepática y aumenta la utilización de glucosa periférica en casos de resistencia a la insulina.

El control glucémico en ayunas y postprandial mejora en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La mejora del control glucémico se asocia con una reducción de las concentraciones plasmáticas de insulina, tanto en ayunas como postprandiales. Un ensayo clínico que comparó pioglitazona con gliclazida en monoterapia se prolongó hasta dos años para calcular el tiempo hasta el fracaso del tratamiento (definido como la presencia de una  $HbA_{1c} \geq 8,0$  % después de los seis primeros meses de tratamiento). El análisis de Kaplan-Meier mostró que el fracaso del tratamiento en pacientes tratados con gliclazida se producía antes que en aquéllos tratados con pioglitazona. A los dos años, el control glucémico (definido como  $HbA_{1c} < 8,0$  %) se mantuvo en un 69 % de los pacientes tratados con pioglitazona, comparado con un 50 % en los pacientes tratados con gliclazida. En un ensayo de dos años de terapia combinada que comparaba pioglitazona con gliclazida cuando se combinaban con metformina, el control glucémico medido como el cambio medio desde los valores iniciales de  $HbA_{1c}$ , fue similar entre ambos grupos después de un año. La tasa de empeoramiento de  $HbA_{1c}$ , durante el segundo año fue menor con pioglitazona que con gliclazida.

En un ensayo controlado con placebo, pacientes con un control glucémico insuficiente a pesar de tres meses de optimización con insulina se asignaron aleatoriamente a pioglitazona o a un placebo durante 12 meses. Los pacientes que recibieron pioglitazona experimentaron una reducción media de  $HbA_{1c}$

del 0,45 % en comparación con los que continuaron con insulina sola; además, la dosis de insulina se redujo en el grupo tratado con pioglitazona.

El análisis HOMA muestra que la pioglitazona mejora la función de la célula beta además de aumentar la sensibilidad a la insulina. Ensayos clínicos a dos años han mostrado el mantenimiento de este efecto.

En ensayos clínicos a un año, la pioglitazona produjo de forma consistente una reducción significativa en la tasa de albúmina/creatinina en comparación con los valores iniciales.

Se estudió el efecto de la pioglitazona (45 mg en monoterapia frente a placebo) en un pequeño ensayo de 18 semanas de duración en diabéticos tipo 2. Se asoció la pioglitazona con un aumento significativo de peso. La grasa visceral disminuyó significativamente, mientras que se producía un aumento de la masa grasa extra- abdominal. Cambios similares en la distribución de la grasa corporal por pioglitazona se vieron acompañados por una mejoría de la sensibilidad insulínica. En la mayor parte de los ensayos clínicos se observó, en comparación con placebo, una reducción del total de los triglicéridos plasmáticos y de los ácidos grasos libres, así como un aumento de las concentraciones de colesterol HDL, con aumentos pequeños pero no significativos desde el punto de vista clínico de los niveles de colesterol LDL. En ensayos clínicos de hasta dos años de duración, la pioglitazona redujo los triglicéridos plasmáticos totales y los ácidos grasos libres y aumentó los niveles del colesterol HDL en comparación con placebo, metformina o gliclazida. La pioglitazona no produjo aumentos estadísticamente significativos en el colesterol LDL en comparación con placebo, mientras que se observaron reducciones con metformina y gliclazida. En un ensayo de 20 semanas, pioglitazona redujo los triglicéridos en ayunas, además de reducir la hipertrigliceridemia postprandial a través de un efecto tanto en los triglicéridos absorbidos como en los sintetizados en el hígado. Estos efectos fueron independientes de los efectos de la pioglitazona sobre la glicemia y fueron significativamente diferentes desde el punto de vista estadístico respecto a los efectos de glibenclamida.

En PROactive, un estudio de resultados cardiovasculares, 5.238 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad macrovascular preexistente importante, se asignaron aleatoriamente a pioglitazona o a placebo además del tratamiento antidiabético y cardiovascular existente durante un máximo de 3,5 años. La población del estudio tenía una edad media de 62 años y una duración media de la diabetes de 9,5 años. Alrededor de un tercio de los pacientes recibían insulina en combinación con metformina y/o sulfonilurea. Para ser admitidos, los pacientes debían haber presentado uno o más de los siguientes criterios: infarto de miocardio, ictus, una intervención cardíaca percutánea o injerto de bypass coronario, síndrome coronario agudo, enfermedad arterial coronaria o enfermedad arterial periférica oclusiva. Casi la mitad de los pacientes habían sufrido un infarto de miocardio y alrededor del 20 %, un ictus. Casi la mitad de la población del estudio había sufrido al menos dos de los episodios cardiovasculares recogidos en los criterios de inclusión. Casi todos los sujetos (95 %) estaban recibiendo medicamentos cardiovasculares (betabloqueantes, inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II, bloqueantes de los canales del calcio, nitratos, diuréticos, aspirina, estatinas, fibratos).

Aunque el estudio no logró alcanzar su objetivo primario, que era una variable compuesta de mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio no mortal, ictus, síndrome coronario agudo, amputación importante de miembro inferior, revascularización coronaria y revascularización de miembro inferior, los resultados sugieren que no existe motivo de preocupación sobre los efectos cardiovasculares a largo plazo relacionados con el uso de pioglitazona. No obstante, aumentaron la incidencia de edema, aumento de peso e insuficiencia cardíaca. No se observó aumento de la mortalidad por insuficiencia cardíaca.

### Glimepirida

Glimepirida actúa principalmente estimulando la liberación de insulina por las células beta pancreáticas. Este efecto se basa, igual que con otras sulfonilureas, en el incremento de la respuesta de las células beta pancreáticas al estímulo fisiológico de la glucosa. Además, glimepirida parece ejercer pronunciados efectos extrapancreáticos, postulados también para otras sulfonilureas.

### *Liberación de insulina*

Las sulfonilureas regulan la secreción de insulina cerrando los canales de potasio sensibles a ATP en la membrana de la célula beta. El cierre de los canales de potasio induce la despolarización de las células beta e incrementa la entrada de calcio en el interior de la célula por la apertura de los canales de calcio, lo que induce la liberación de insulina por exocitosis. Glimepirida se une, con una alta tasa de intercambio, a una proteína de la membrana de la célula beta asociada al canal de potasio sensible a ATP, pero que difiere del punto de unión habitual de las sulfonilureas.

### *Actividad extrapancreática*

Los efectos extrapancreáticos son, por ejemplo, el aumento de la sensibilidad de los tejidos periféricos a la insulina y la reducción de la captación hepática de insulina.

La captación de la glucosa sanguínea hacia el músculo y tejidos adiposos periféricos se produce a través de proteínas especiales de transporte, situadas en la membrana celular. El transporte de glucosa en estos tejidos es el paso limitante de su utilización. Glimepirida incrementa muy rápidamente el número de moléculas transportadoras activas de glucosa en las membranas plasmáticas de los miocitos y adipocitos, estimulando la captación de glucosa. Glimepirida incrementa la actividad de la fosfolipasa C específica para el glucosil-fosfatidilinositol que puede correlacionarse con la lipogénesis y la glucogénesis inducida en adipocitos y miocitos aislados. Glimepirida inhibe la producción hepática de glucosa incrementando la concentración intracelular de fructosa-2,6 bifosfato que, a su vez, inhibe la gluconeogénesis.

### *Características generales*

En personas sanas, la mínima dosis oral eficaz es aproximadamente de 0,6 mg. El efecto de glimepirida es dosis-dependiente y reproducible. La reducción de la secreción de insulina como respuesta fisiológica al ejercicio físico agudo se mantiene durante el tratamiento con glimepirida.

El efecto no difiere significativamente con independencia de que glimepirida se administre 30 minutos antes o inmediatamente después de una comida. En pacientes diabéticos puede alcanzarse un buen control metabólico durante 24 horas con una dosis única diaria.

Aunque el hidroximetabolito de glimepirida reduce ligera, aunque significativamente, la glucemia en personas sanas, sólo representa una pequeña parte del efecto total.

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Tandemact en los diferentes grupos de la población pediátrica en diabetes mellitus tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Tandemact

Los estudios llevados a cabo en voluntarios sanos han demostrado que Tandemact es bioequivalente a la administración de pioglitazona y glimepirida como comprimidos individuales.

A continuación se reflejan las propiedades farmacocinéticas de los principios activos individuales de Tandemact.

### Pioglitazona

#### *Absorción*

Después de su administración oral, la pioglitazona se absorbe rápidamente, y las concentraciones plasmáticas máximas de pioglitazona inalterada se alcanzan habitualmente a las dos horas de la

administración. Se observaron aumentos proporcionales de la concentración plasmática para dosis entre 2 mg y 60 mg. El estado estable se consigue después de cuatro a siete días de dosificación. La dosificación repetida no produce acumulación ni del compuesto ni de los metabolitos. La ingesta de alimentos no influye en la absorción. La biodisponibilidad absoluta es superior al 80 %.

#### *Distribución*

El volumen estimado de distribución en humanos es de 0,25 L/kg.

La pioglitazona y todos sus metabolitos activos se unen ampliamente a las proteínas plasmáticas (> 99 %).

#### *Biotransformación*

La pioglitazona se metaboliza principalmente en el hígado mediante la hidroxilación de los grupos metileno alifáticos. Esto se produce principalmente por medio del citocromo P450 2C8, aunque también pueden intervenir en menor escala otras isoformas. De los seis metabolitos identificados, tres son activos (M-II, M-III y M-IV). La pioglitazona y el metabolito M-III contribuyen de una forma similar a la eficacia, si se tiene en cuenta su actividad en cuanto a concentración y a unión a proteínas. Basándose en esto, el M-IV es aproximadamente tres veces más eficaz que la pioglitazona. La eficacia relativa del M-II es mínima.

En los estudios *in vitro* no se han encontrado evidencias de que la pioglitazona inhiba ninguno de los subtipos del citocromo P450. En humanos, no se ha demostrado inducción de los principales isoenzimas P450 inducibles 1A, 2C8/9 y 3A4.

Los estudios sobre interacciones han demostrado que la pioglitazona no afecta de forma relevante ni a la farmacocinética ni a la farmacodinamia de la digoxina, warfarina, fenprocumón y metformina. Se ha notificado que la administración concomitante de pioglitazona con gemfibrozilo (un inhibidor del citocromo P450 2C8) o con rifampicina (un inductor del citocromo P450 2C8) origina un incremento o disminución, respectivamente, de las concentraciones plasmáticas de pioglitazona (ver sección 4.5).

#### *Eliminación*

En humanos, tras la administración por vía oral de pioglitazona radiomarcada, la mayor parte de la dosis marcada se recuperó en las heces (55 %) y en menor medida en la orina (45 %). En animales, sólo se pudo detectar una pequeña cantidad de pioglitazona inalterada en orina o en heces. La semivida media de eliminación plasmática de la pioglitazona inalterada, en humanos, es de cinco a seis horas, siendo para el total de sus metabolitos activos de 16 a 23 horas.

#### *Linealidad/No linealidad*

Los estudios con dosis únicas demostraron la linealidad de la farmacocinética en el rango de dosis terapéuticas.

#### *Personas de edad avanzada*

Los parámetros farmacocinéticos en estado estable son similares en personas de 65 años o más y en individuos jóvenes.

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

En pacientes con insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas de pioglitazona y sus metabolitos son menores que las observadas en individuos con la función renal normal, sin embargo, el aclaramiento oral del fármaco parental es similar. Por tanto, la concentración de pioglitazona libre (no unida) permanece inalterada.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

La concentración plasmática total de pioglitazona no se modifica, pero aumenta el volumen de distribución. Por lo tanto, se reduce el aclaramiento intrínseco junto con una fracción superior de la pioglitazona no unida.

## Glimepirida

### *Absorción*

La biodisponibilidad de glimepirida tras su administración oral es completa. La ingestión de alimento no influye de manera relevante sobre la absorción; sólo reduce ligeramente la velocidad de absorción. Las concentraciones séricas máximas ( $C_{\max}$ ) se alcanzan aproximadamente a las 2,5 horas tras la toma oral (media, 0,3 microgramos/ml con la administración de dosis múltiples de 4 mg diarios).

### *Distribución*

El volumen de distribución de glimepirida es muy bajo (aproximadamente, 8,8 litros), semejante al espacio de distribución de la albúmina, tiene una elevada capacidad de unión a proteínas (> 99 %) y una baja tasa de aclaramiento (aproximadamente 48 ml/min.).

En animales, glimepirida se excreta en la leche. Glimepirida pasa a la placenta. Su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica es baja.

### *Biotransformación y eliminación*

La semivida sérica media dominante, relevante para las concentraciones séricas en condiciones de dosis múltiples, es de 5 a 8 horas. Tras dosis altas, se han observado semividas incluso ligeramente más prolongadas.

Tras una dosis única de glimepirida radiomarcada, el 58 % de la radiactividad se recuperó en orina y el 35 %, en heces. No se detectó sustancia sin metabolizar en la orina. Se han identificado en orina y heces dos metabolitos, casi con toda probabilidad resultantes del metabolismo hepático (principalmente, por la CYP2C9): el hidroxiderivado y el carboxiderivado. Tras la administración oral de glimepirida, las semividas terminales de dichos metabolitos fueron de 3 a 6 y de 5 a 6 horas, respectivamente.

La comparación de la administración de dosis únicas y múltiples una vez al día no demostró diferencias farmacocinéticas significativas y la variabilidad intraindividual fue muy baja. No se detectó acumulación relevante.

La farmacocinética fue similar en varones y mujeres, así como en pacientes jóvenes y ancianos (mayores de 65 años). En pacientes con bajo aclaramiento de creatinina se observó una tendencia al aumento del aclaramiento de glimepirida y a la reducción de las concentraciones séricas medias, probablemente por una eliminación más rápida a causa de una inferior unión a proteínas. Se modificó asimismo la eliminación renal de los dos metabolitos. En general no cabe esperar un riesgo adicional por la acumulación en dichos pacientes.

La farmacocinética en cinco pacientes no diabéticos sometidos a cirugía de las vías biliares fue similar a la observada en personas sanas.

### *Linealidad/No linealidad*

Existe una relación lineal entre la dosis y la  $C_{\max}$  y el AUC (área bajo la curva concentración/tiempo).

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

No se han realizado estudios en animales con los productos combinados de Tandemact. Los datos siguientes son resultados de los estudios realizados con pioglitazona o glimepirida individualmente.

### Pioglitazona

En estudios toxicológicos, tras la administración de dosis repetidas a ratones, ratas, perros y monos, se observó una expansión del volumen plasmático con hemodilución, anemia e hipertrofia cardíaca excéntrica reversible. Además, se observó un aumento de deposiciones e infiltraciones grasas. Estos datos se observaron en todas estas especies, en concentraciones plasmáticas cuatro veces inferiores o iguales a la exposición clínica. La restricción del crecimiento fetal se hizo evidente en estudios con

pioglitazona en animales. Esto es atribuible a la acción de la pioglitazona sobre la disminución de la hiperinsulinemia materna y al aumento de la resistencia insulínica que se produce durante el embarazo, reduciendo por tanto la disponibilidad de sustratos metabólicos para el crecimiento fetal.

La pioglitazona demostró carecer de potencial genotóxico en una serie exhaustiva de ensayos genotóxicos *in vivo* e *in vitro*. Se hizo evidente un aumento de la incidencia de hiperplasia (en machos y hembras) y tumores (en machos) del epitelio de la vejiga urinaria, en ratas tratadas con pioglitazona hasta dos años.

Se ha especulado con la formación y presencia de cálculos urinarios, con la consiguiente irritación e hiperplasia, como el mecanismo de base para la respuesta tumorigénica observada en las ratas macho. Un estudio sobre el mecanismo, realizado en ratas macho durante 24 meses, demostró que la administración de pioglitazona daba lugar a un aumento de la incidencia de cambios hiperplásicos en la vejiga urinaria. Una acidificación de la dieta redujo de forma significativa pero sin abolir del todo la incidencia de los tumores. La presencia de microcristales intensificó la respuesta hiperplásica pero no se consideró como la causa primaria de esos cambios hiperplásicos. No se puede excluir la relevancia para los humanos de estos resultados tumorigénicos encontrados en ratas macho.

No hubo respuesta tumorigénica en ratones de ambos sexos. No se observó hiperplasia de la vejiga urinaria ni en perros ni en monos tratados con pioglitazona hasta 12 meses.

En un modelo animal de poliposis adenomatosa familiar (PAF), el tratamiento con otras dos tiazolidinonas aumentó el número de tumores de colon. Se desconoce la relevancia de estos datos.

### Glimepirida

Los efectos preclínicos observados con exposiciones suficientemente superiores a la exposición máxima humana indican poca relevancia para el uso clínico o se debieron a la acción farmacodinámica (hipoglucemia) del compuesto. Esta observación se basa en estudios convencionales de seguridad, toxicidad con dosis repetidas, genotoxicidad, carcinogenicidad y de toxicidad reproductiva. En estos últimos (que han incluido estudios de embriotoxicidad, teratogenicidad y toxicidad del desarrollo) los efectos adversos observados se consideraron secundarios a los efectos hipoglucemiantes inducidos por el compuesto en las madres y las crías.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Celulosa microcristalina  
Croscarmelosa de sodio  
Hidroxipropilcelulosa  
Lactosa monohidrato  
Estearato de magnesio  
Polisorbato 80

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blister de aluminio/aluminio en envases de 14, 28, 30, 50, 90 ó 98 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dinamarca

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/366/005  
EU/1/06/366/006  
EU/1/06/366/007  
EU/1/06/366/008  
EU/1/06/366/009  
EU/1/06/366/010  
EU/1/06/366/011  
EU/1/06/366/012  
EU/1/06/366/013  
EU/1/06/366/014  
EU/1/06/366/015  
EU/1/06/366/016  
EU/1/06/366/017  
EU/1/06/366/018  
EU/1/06/366/019  
EU/1/06/366/020  
EU/1/06/366/021  
EU/1/06/366/022

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 08/enero/2007

Fecha de la última renovación: 22/marzo/2012

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES RELATIVAS AL USO SEGURO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery  
County Wicklow  
Irlanda

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El TAC dirigirá un material informativo a todos los médicos que se espera que prescriban/usen pioglitazona . Previamente a la distribución de la guía de prescripción en cada Estado Miembro, el TAC acordó con la autoridad nacional competente el contenido y el formato de este material informativo, junto con el plan de comunicación.

- Este material informativo va dirigido a incrementar la concienciación sobre los riesgos identificados de cáncer de vejiga e insuficiencia cardiaca y las recomendaciones globales para optimizar el margen de beneficio-riesgo a nivel del paciente.
- El material informativo para los médicos debe contener: La ficha técnica, el prospecto para el paciente y una Guía de Prescripción.

La Guía de Prescripción resalta lo siguiente:

- Los criterios de selección de los pacientes incluyendo que pioglitazona no se debe utilizar como tratamiento de primera elección y enfatizando la necesidad de una revisión periódica del beneficio del tratamiento.
- El riesgo de cáncer de vejiga y las recomendaciones pertinentes de minimización del riesgo.
- El riesgo de insuficiencia cardiaca y las recomendaciones pertinentes de minimización del riesgo.
- Una advertencia de precaución en la utilización en pacientes de edad avanzada de acuerdo a los riesgos relacionados con la edad (particularmente cáncer de vejiga, fracturas e insuficiencia cardiaca).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **CAJA**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tandemact 30 mg/2 mg comprimidos

pioglitazona/glimepirida

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 30 mg de pioglitazona (como hidrocloreuro) y 2 mg de glimepirida.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos

28 comprimidos

30 comprimidos

50 comprimidos

90 comprimidos

98 comprimidos

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

#### **9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dinamarca

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/366/017 14 comprimidos  
EU/1/06/366/018 28 comprimidos  
EU/1/06/366/019 30 comprimidos  
EU/1/06/366/020 50 comprimidos  
EU/1/06/366/021 90 comprimidos  
EU/1/06/366/022 98 comprimidos

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Tandemact 30 mg/2 mg

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **CAJA**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tandemact 30 mg/4 mg comprimidos

pioglitazona/glimepirida

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 30 mg de pioglitazona (como hidrocloreuro) y 4 mg de glimepirida.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos

28 comprimidos

30 comprimidos

50 comprimidos

90 comprimidos

98 comprimidos

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

#### **9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dinamarca

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/366/005 14 comprimidos  
EU/1/06/366/006 28 comprimidos  
EU/1/06/366/007 30 comprimidos  
EU/1/06/366/008 50 comprimidos  
EU/1/06/366/009 90 comprimidos  
EU/1/06/366/010 98 comprimidos

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Tandemact 30 mg/4 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CAJA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tandemact 45 mg/4 mg comprimidos

pioglitazona/glimepirida

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 45 mg de pioglitazona (como hidrocloreuro) y 4 mg de glimepirida.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos

28 comprimidos

30 comprimidos

50 comprimidos

90 comprimidos

98 comprimidos

**5. FORMA FARMACÉUTICA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dinamarca

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/366/011 14 comprimidos  
EU/1/06/366/012 28 comprimidos  
EU/1/06/366/013 30 comprimidos  
EU/1/06/366/014 50 comprimidos  
EU/1/06/366/015 90 comprimidos  
EU/1/06/366/016 98 comprimidos

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Tandemact 45 mg/4 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tandemact 30 mg/2 mg comprimidos  
pioglitazona/glimepirida

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda (logo)

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS (PARA LOS ENVASES CON CALENDARIO)**

Lun  
Mar  
Mie  
Jue  
Vie  
Sab  
Dom

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tandemact 30 mg/4 mg comprimidos  
pioglitazona/glimepirida

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda (logo)

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS (PARA LOS ENVASES CON CALENDARIO)**

Lun  
Mar  
Mie  
Jue  
Vie  
Sab  
Dom

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tandemact 45 mg/4 mg comprimidos

pioglitazona/glimepirida

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda (logo)

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS (PARA LOS ENVASES CON CALENDARIO)**

Lun  
Mar  
Mie  
Jue  
Vie  
Sab  
Dom

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: información para el paciente**

**Tandemact 30 mg/2 mg comprimidos**

**Tandemact 30 mg/4 mg comprimidos**

**Tandemact 45 mg/4 mg comprimidos**

pioglitazona/glimepirida

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque presenten los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Tandemact y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tandemact
3. Cómo tomar Tandemact
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Tandemact
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Tandemact y para qué se utiliza**

Tandemact contiene pioglitazona y glimepirida que son medicamentos antidiabéticos, utilizados para controlar el nivel de azúcar en sangre.

Se utiliza en adultos, cuando metformina no es adecuada, para tratar la diabetes mellitus de tipo 2 (no dependiente de la insulina). Esta diabetes tipo 2 se desarrolla normalmente en la edad adulta, cuando el cuerpo o no produce suficiente insulina (una hormona que controla los niveles de azúcar en sangre) o no puede utilizar eficazmente la que produce.

Tandemact ayuda a controlar el nivel de azúcar en sangre de quien tiene diabetes de tipo 2 aumentando la cantidad de insulina disponible y ayudando al organismo a utilizarla mejor. Su médico controlará el efecto que Tandemact le está haciendo entre los 3 y los 6 meses desde que comenzó el tratamiento.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tandemact**

##### **No tome Tandemact**

- si es alérgico a la pioglitazona, glimepirida, otras sulfonilureas o sulfonamidas o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si tiene insuficiencia cardíaca o la ha tenido en el pasado
- si tiene alguna enfermedad del hígado
- si tiene cetoacidosis diabética (una complicación de la diabetes con una rápida pérdida de peso, náuseas o vómitos)
- si tiene algún problema renal grave
- si tiene o ha tenido cáncer de vejiga
- si tiene sangre en la orina que no ha sido controlada por su médico
- si tiene diabetes dependiente de la insulina (tipo 1)
- si sufre un coma diabético
- si está embarazada
- si está en período de lactancia

## **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Tandemact (ver también sección 4)

- si tiene algún trastorno del corazón. Algunos de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de larga duración y una enfermedad de corazón o que han sufrido un accidente cerebrovascular previo cuando fueron tratados con pioglitazona e insulina a la vez desarrollaron una insuficiencia cardíaca. Informe a su médico lo antes posible si nota signos de insuficiencia cardíaca tales como una inusual dificultad para respirar o un rápido aumento de peso o una hinchazón localizada (edema).
- si retiene agua (retención de líquidos) o tiene problemas de insuficiencia cardíaca fundamentalmente si es usted mayor de 75 años. Si toma medicamentos anti-inflamatorios los cuales también pueden causar retención de líquidos e hinchazón, también debe consultarlo con su médico.
- si tiene un tipo especial de enfermedad ocular diabética llamada edema macular (hinchazón de la parte posterior del ojo), consulte a su médico si experimenta algún cambio en la visión.
- si tiene algún trastorno del hígado. Antes de empezar a tomar Tandemact se le tomará una muestra de sangre para analizar el funcionamiento del hígado. Este análisis se debe repetir periódicamente. Informe a su médico lo antes posible si muestra síntomas que sugieran un problema de hígado (como sensación inexplicable de mareo, vómitos, dolor de estómago, cansancio, pérdida de apetito y/o oscurecimiento de la orina) ya que se le debe controlar el funcionamiento del hígado.
- si tiene quistes en los ovarios (síndrome de ovario poliquístico). Pueden aumentar las posibilidades de que se quede embarazada, ya que al tomar Tandemact puede ovular nuevamente. En este caso, use las medidas anticonceptivas adecuadas para evitar la posibilidad de un embarazo no planeado.
- si ya está usando otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.
- si tiene problemas con un enzima denominado glucosa-6-fosfato deshidrogenasa ya que puede disminuir el número de glóbulos rojos.

Puede experimentar una reducción en el recuento de glóbulos rojos (anemia). Su médico puede realizarle análisis para controlar los recuentos de células en sangre y la función del hígado.

### **Hipoglucemia**

Mientras tome Tandemact la cantidad de azúcar en sangre puede reducirse hasta niveles por debajo de lo normal (hipoglucemia). Si experimenta síntomas de hipoglucemia, como son sudores fríos, cansancio dolor de cabeza, latido cardíaco acelerado, ataques de hambre, irritabilidad, nerviosismo o náuseas, tome algo de azúcar para volver a aumentar los niveles de azúcar en sangre.. Pregunte a su médico o farmacéutico si no está seguro de cómo reconocer estos síntomas. Es recomendable que lleve algunos terrones de azúcar, caramelos, galletas o algún zumo de fruta azucarado.

### **Fracturas de huesos**

Se ha visto un mayor número de fracturas de huesos en pacientes, particularmente en mujeres que tomaban pioglitazona. Su médico lo tendrá en cuenta cuando le trate la diabetes.

### **Niños y adolescentes**

No se recomienda el uso en niños y adolescentes menores de 18 años.

### **Toma de Tandemact con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto se debe a que algunos medicamentos pueden debilitar o potenciar el efecto de Tandemact sobre la concentración de azúcar en la sangre.

Los siguientes medicamentos pueden aumentar la cantidad de azúcar en sangre reduciendo el efecto de Tandemact. Esto puede dar lugar a un riesgo de hipoglucemia (bajada de azúcar en sangre):

- gemfibrozilo y fibratos (para reducir el colesterol alto)
- insulina, metformina u otros medicamentos para tratar la diabetes mellitus

- fenilbutazona, azopropazona, oxifenbutazona, medicamentos similares a la aspirina (para tratar el dolor y la inflamación)
- sulfonamidas de efecto prolongado, tetraciclinas, cloramfenicol, fluconazol, miconazol, quinolonas, claritromicina (para tratar infecciones por bacterias u hongos)
- esteroides anabolizantes (para favorecer el desarrollo muscular) o terapia de sustitución de hormonas sexuales masculinas
- fluoxetina, inhibidores de la MAO (para tratar la depresión)
- inhibidores de la ECA, simpaticolíticos, disopiramida, pentoxifilina, derivados de la cumarina tales como warfarina (para tratar trastornos de la sangre o del corazón)
- alopurinol, probenecid, sulfipirazona (para tratar la gota)
- ciclofosfamida, ifosfamida, trofosfamida (para tratar el cáncer)
- fenfluramina (para perder peso)
- tritoqualina (para tratar la alergia)

Los siguientes medicamentos pueden reducir la cantidad de azúcar en sangre reduciendo el efecto de Tandemact. Esto puede dar lugar a un riesgo de hiperglucemia (nivel alto de azúcar en sangre):

- estrógenos, progestágenos (hormonas sexuales femeninas)
- diuréticos tiazídicos y saluréticos (para tratar la tensión alta)
- levotiroxina (para estimular la glándula tiroides)
- glucocorticoides (para tratar las alergias o la inflamación)
- clorpromazina y otros derivados de la fenotiazina (para tratar trastornos mentales graves)
- adrenalina y simpaticomiméticos (para aumentar el ritmo de los latidos del corazón, para tratar el asma o la congestión nasal, la tos y los resfriados o utilizados en urgencias en situaciones que ponen en peligro la vida)
- ácido nicotínico (para tratar el colesterol alto)
- uso prolongado de laxantes (para tratar el estreñimiento)
- fenitoina (para tratar convulsiones)
- barbitúricos (para tratar el nerviosismo o los problemas de sueño)
- acetazolamida (para tratar la hipertensión ocular también llamada glaucoma)
- diazoxida (para tratar la tensión arterial alta o reducir el azúcar en sangre)
- rifampicina (para tratar infecciones, tuberculosis)
- glucagón (para tratar niveles muy bajos de azúcar en sangre)

Los siguientes medicamentos pueden aumentar o reducir la cantidad de azúcar en sangre reduciendo el efecto de Tandemact:

- antagonistas-H<sub>2</sub> (para tratar la úlcera de estómago)
- beta-bloqueantes, clonidina, guanetidina y reserpina (para tratar la tensión alta o la insuficiencia cardiaca). Además pueden ocultar los signos de hipoglucemia por lo que es necesario un cuidado especial cuando se tomen estos medicamentos.

Tandemact puede aumentar o disminuir el efecto de los siguientes medicamentos:

- derivados de la cumarina como la warfarina (para reducir o detener la coagulación de la sangre)

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de estos medicamentos. Se controlarán sus niveles de azúcar en sangre y puede necesitar un ajuste de la dosis de Tandemact.

### **Tandemact con alcohol**

Evite tomar alcohol mientras esté en tratamiento con Tandemact ya que el alcohol puede aumentar o disminuir la cantidad de azúcar en sangre reduciendo la acción de Tandemact de manera imprevisible.

### **Embarazo y lactancia**

No tome Tandemact si está embarazada. Informe a su médico si usted está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Su médico le aconsejará interrumpir el tratamiento con este medicamento (ver 'No tome Tandemact').

No tome Tandemact si está en periodo de lactancia o si está pensando en amamantar a su hijo.

### **Conducción y uso de máquinas**

La vigilancia y el tiempo de reacción puede empeorar a consecuencia del aumento o la disminución del azúcar en sangre provocado por glimepirida, en especial cuando se inicia o se modifica el tratamiento, o si Tandemact no se toma con regularidad. Esto puede afectar a su capacidad para conducir o para usar máquinas.

Tenga precaución si experimenta alteraciones de la visión.

### **Tandemact contiene lactosa monohidrato**

Si el médico le ha dicho que tiene intolerancia a algunos azúcares, póngase en contacto con él antes de tomar Tandemact.

## **3. Cómo tomar Tandemact**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es un comprimido una vez al día, poco antes de la comida principal o junto con ella. Su médico le indicará la dosis que ha de tomar o si es necesario, que tome una dosis distinta. Los comprimidos deben ser ingeridos con un vaso de agua.

Si tiene la impresión de que el efecto de Tandemact es demasiado débil, consulte a su médico.

Si está siguiendo una dieta para diabéticos, manténgala mientras tome Tandemact.

Deberá controlar su peso regularmente. Si engorda, dígaselo a su médico.

Su médico le pedirá que se haga análisis de sangre periódicos mientras esté en tratamiento con Tandemact.

### **Si toma más Tandemact del que debe**

Si, de forma accidental, toma demasiados comprimidos, o si alguien más o un niño toma su medicamento, dígaselo inmediatamente a su médico o farmacéutico. La cantidad de azúcar en sangre puede disminuir por debajo del nivel normal. Los síntomas pueden incluir sudor frío, cansancio, dolor de cabeza, latidos rápidos del corazón, punzadas de hambre, irritabilidad, nerviosismo, náuseas, coma o convulsiones. Se puede aumentar el nivel de azúcar en sangre tomando azúcar. Se recomienda que lleve siempre terrones de azúcar, caramelos, galletas o zumos de fruta azucarados.

### **Si olvidó tomar Tandemact**

Tome Tandemact todos los días, tal como se lo han recetado. Sin embargo, si olvida tomar una dosis, omita la dosis olvidada y siga con su tratamiento como de costumbre. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### **Si interrumpe el tratamiento con Tandemact**

Para obtener el efecto correcto Tandemact se debe tomar todos los días. Si deja de tomar Tandemact puede aumentarle el nivel de azúcar en sangre. Consulte con su médico antes de dejar de tomar Tandemact.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, Tandemact puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

En particular, los pacientes han desarrollado los siguientes efectos adversos graves:

Con poca frecuencia (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas) se ha desarrollado cáncer de vejiga en pacientes que toman Tandemact. Los signos y síntomas incluyen sangre en la orina, dolor al orinar o necesidad urgente de orinar. Si experimenta alguno de estos síntomas consulte con su médico inmediatamente.

Con poca frecuencia (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas) se ha notificado hipoglucemia (nivel bajo de azúcar en sangre) en pacientes que toman Tandemact. Los síntomas pueden incluir sudor frío, cansancio, dolor de cabeza, latidos rápidos del corazón, punzadas de hambre, irritabilidad, nerviosismo o náuseas. Es importante que conozca los síntomas que debe esperar cuando se va a producir una hipoglucemia (nivel bajo de azúcar). Pregunte a su médico o farmacéutico si no está seguro de cómo reconocerlos o de lo que debería hacer si sufre estos síntomas.

En raras ocasiones (puede afectar hasta 1 de cada 1000 personas) se han comunicado con Tandemact disminuciones en sangre de las plaquetas (lo que aumenta el riesgo de hemorragias o de moratones), de los glóbulos rojos (que causa palidez de la piel y provoca debilidad y dificultades para respirar) y de los glóbulos blancos (que aumenta las probabilidades de infección). Si experimenta este efecto adverso informe inmediatamente a su médico. Generalmente estos trastornos mejoran al interrumpir el tratamiento con Tandemact.

Con frecuencia (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas) se ha desarrollado hinchazón localizada (edema) en pacientes que tomaban Tandemact junto con insulina. Si experimenta este efecto adverso, informe a su médico lo antes posible.

Fracturas óseas: se han comunicado de manera frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas) tanto en mujeres como en hombres que toman Tandemact (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Consulte con su médico lo antes posible si experimenta este efecto adverso

En los pacientes que tomaban Tandemact se ha comunicado (no puede estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles) visión borrosa debido a la hinchazón (o líquido) en la parte posterior del ojo (edema macular). Si sufre estos síntomas por vez primera hable con su médico lo antes posible. También si ha sufrido antes visión borrosa pero estos síntomas empeoran, debe hablar con su médico lo antes posible.

Se han comunicado reacciones alérgicas (no puede estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles) en pacientes tratados con Tandemact. Si tiene una reacción alérgica grave, incluyendo urticaria e hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta que puede causarle dificultades al respirar o tragar, deje de tomar este medicamento y consulte inmediatamente con su médico lo antes posible.

Algunos pacientes han experimentado los siguientes efectos secundarios al tomar pioglitazona y sulfonilureas, incluida la glimepirida:

#### Frecuentes

- aumento de peso
- mareo
- gases
- infecciones respiratorias
- entumecimiento

#### Poco frecuentes

- dolor de cabeza
- sinusitis
- vértigo
- anomalías de la visión
- sudoración
- cansancio

- dificultad para dormir (insomnio)
- disminución del azúcar en sangre
- azúcar en la orina
- proteínas en la orina
- aumento del apetito
- aumento de una enzima llamada lactato deshidrogenasa (LDH)

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

- cambios sanguíneos observables

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas)

- enfermedad del hígado
- reacciones alérgicas, incluido el shock alérgico
- náuseas, vómitos y diarrea
- dolor de estómago
- presión abdominal
- sensación de plenitud de estómago
- sensibilidad a la luz
- disminución de las concentraciones de sal (sodio) en la sangre

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- aumentos de las enzimas hepáticas
- picor de la piel
- erupciones abultadas con picor

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Tandemact**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el blíster después de “CAD/EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Tandemact**

- Los **principios activos** son pioglitazona y glimepirida.
- Cada comprimido de Tandemact 30 mg/2 mg contiene 30 mg de pioglitazona (como hidrocloreuro) y 2 mg de glimepirida.
- Cada comprimido de Tandemact 30 mg/4 mg contiene 30 mg de pioglitazona (como hidrocloreuro) y 4 mg de glimepirida.
- Cada comprimido de Tandemact 45 mg/4 mg contiene 45 mg de pioglitazona (como hidrocloreuro) y 4 mg de glimepirida.

- Los **demás componentes** son celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa monohidrato (ver sección 2 “Tandemact contiene lactosa monohidrato”), estearato de magnesio y polisorbato 80.

#### **Aspecto de Tandemact y contenido del envase**

Los comprimidos de Tandemact 30 mg/2 mg son blancos o casi blancos, redondos, convexos, grabados por una cara con “4833 G” y con “30/2” por la otra

Los comprimidos de Tandemact 30 mg/4 mg son blancos o casi blancos, redondos, convexos, grabados por una cara con “4833 G” y con “30/4” por la otra.

Los comprimidos de Tandemact 45 mg/4 mg son blancos o casi blancos, redondos, planos, grabados por una cara con “4833 G” y con “45/4” por la otra.

. Se presentan en tiras blíster de aluminio/aluminio que contienen 14, 28, 30, 50, 90 ó 98 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

#### **Titular de la autorización de comercialización:**

Takeda Pharma A/S, Dybendal Alle 10, 2630 Taastrup, Dinamarca.

#### **Responsable de la fabricación:**

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

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

#### **Lietuva**

Takeda UAB

Tel: +370 521 09 070

lt-info@takeda.com

#### **България**

Такеда България

Тел.: + 359 2 958 27 36; + 359 2 958 15 29

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

#### **Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.

Tel: + 420 234 722 722

#### **Magyarország**

Takeda Pharma Kft.

Tel: +361 2707030

#### **Danmark**

Takeda Pharma A/S

Tlf: +45 46 77 11 11

#### **Malta**

Takeda Italia S.p.A.

Tel: +39 06 502601

#### **Deutschland**

Takeda GmbH

Tel: 0800 825 3325

medinfo@takeda.de

#### **Nederland**

Takeda Nederland bv

Tel: +31 23 56 68 777

#### **Eesti**

Takeda Pharma AS

Tel: +372 6177 669

info@takeda.ee

#### **Norge**

Takeda AS

Tlf: +47 6676 3030

infonorge@takeda.com

**Ελλάδα**

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε  
Τηλ: +30 210 6387800  
gr.info@takeda.com

**España**

Takeda Farmacéutica España S.A.  
Tel: +34 917 14 99 00  
spain@takeda.com

**France**

Takeda France  
Tél: +33 1 46 25 16 16

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o  
Tel: +385 1 377 88 96

**Ireland**

Takeda Products Ireland Limited  
Tel: +353 (0) 1 6420021

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
vistor@vistor.is

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601

**Κύπρος**

Takeda Pharma A/S  
Τηλ: +45 46 77 11 11

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082

**Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H  
Tel: +43(0)800 20 80 50

**Polska**

Takeda Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 608 13 00

**Portugal**

Takeda - Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: + 351 21 120 1457

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91

**Slovenija**

Takeda GmbH, Podružnica Slovenija  
Tel: + 386 (0) 59 082 480

**Slovenská republika**

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 (2) 20 602 600

**Suomi/Finland**

Takeda Oy  
Puh/Tel: +358 20 746 5000

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: +46 8 731 28 00  
infosweden@takeda.com

**United Kingdom**

Takeda UK Ltd  
Tel: +44 (0)1628 537 900

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>