

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zomarist 50 mg/850 mg filmovertrukne tabletter  
Zomarist 50 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### Zomarist 50 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg vildagliptin og 850 mg metforminhydrochlorid (svarende til 660 mg af metformin).

### Zomarist 50 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg vildagliptin og 1000 mg metforminhydrochlorid (svarende til 780 mg af metformin).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

### Zomarist 50 mg/850 mg filmovertrukne tabletter.

Gul, oval, filmovertrukket tablet med skrå kant, præget med "NVR" på den ene side og "SEH" på den anden side.

### Zomarist 50 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter

Mørkegul, oval, filmovertrukket tablet med skrå kant, præget med "NVR" på den ene side og "FLO" på den anden side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 **Terapeutiske indikationer**

Zomarist er indiceret som supplement til diæt og motion for at forbedre glykæmisk kontrol hos voksne med type 2-diabetes mellitus:

- hos patienter, der er utilstrækkeligt kontrolleret med metformin hydrochlorid alene.
- hos patienter som allerede behandles med kombinationen af vildagliptin og metformin hydrochlorid, i form af separate tabletter.
- i kombination med andre lægemidler til behandling af diabetes, herunder insulin, når disse ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol (se også pkt. 4.4, 4.5 og 5.1 for tilgængelige oplysninger om forskellige kombinationer).

### 4.2 **Dosering og administration**

#### Dosering

#### Voksne med normal nyrefunktion ( $GFR \geq 90$ ml/min)

Doseringen af antihyperglykæmisk behandling med Zomarist bør individualiseres på basis af patientens aktuelle regime, effektivitet og tolerabilitet, uden at overskride den maksimalt anbefalede daglige dosis på 100 mg vildagliptin. Behandling med Zomarist kan påbegyndes med én tablet på

enten 50 mg/850 mg eller 50 mg/1000 mg to gange daglig, givet som en tablet om morgenen og en tablet om aftenen.

- Patienter, der er utilstrækkeligt kontrolleret med den maksimalt anbefalede dosis metformin som monoterapi:

Startdosis af Zomarist bør gives som 50 mg vildagliptin to gange dagligt (i alt 100 mg dagligt) samt den dosis metformin, som allerede administreres.

- Patienter, der skifter fra samtidig administration af vildagliptin og metformin som separate tabletter:

Zomarist bør initieres med de doser af vildagliptin og metformin, som allerede administreres.

- Patienter, der er utilstrækkeligt kontrolleret med en kombination af metformin og et sulfonylurinstof:

Zomarist bør gives som 50 mg vildagliptin to gange dagligt (i alt 100 mg dagligt) sammen med en dosis metformin svarende til den dosis, der allerede administreres. Når Zomarist anvendes i kombination med et sulfonylurinstof, kan en lavere dosis sulfonylurinstof overvejes for at nedsætte risikoen for hypoglykæmi.

- Patienter, der er utilstrækkeligt kontrolleret med en kombination af insulin og den maksimalt tolererede dosis metformin:

Zomarist bør gives som 50 mg vildagliptin to gange dagligt (i alt 100 mg dagligt) sammen med en dosis metformin svarende til den dosis, der allerede administreres.

Sikkerheden og virkningen af vildagliptin og metformin som trippelbehandling i kombination med et glitazon er ikke klarlagt.

#### *Særlige populationer*

##### *Ældre patienter ( $\geq 65$ år)*

Da metformin udskilles via nyrerne, og ældre patienter har en tendens til nedsat nyrefunktion, skal ældre patienter, der tager Zomarist, have overvåget deres nyrefunktion regelmæssigt (se pkt. 4.4 og 5.2).

##### *Nedsat nyrefunktion*

GFR skal bestemmes, inden behandling med metforminholdige præparater iværksættes og derefter mindst én gang om året. Hos patienter med øget risiko for yderligere progression af nyreinsufficiens og hos ældre bør nyrefunktionen vurderes oftere, f.eks. hver 3.-6. måned.

Den maksimale daglige metformindosis skal helst fordeles på 2-3 doser. Faktorer, som kan øge risikoen for laktacidose (se pkt. 4.4), skal gennemgås, inden påbegyndelse af metforminbehandling overvejes hos patienter med  $GFR < 60$  ml/min.

Hvis der ikke findes en passende styrke af Zomarist, bør enkeltstofferne anvendes enkeltvist i stedet for fastdosis-kombinationen.

GFR ml/min	Metformin	Vildagliptin
60-89	Den maksimale daglige dosis er 3000 mg Dosisreduktion kan overvejes i forbindelse med tiltagende nedsættelse af nyrefunktionen.	Dosisjustering ikke nødvendig.
45-59	Den maksimale daglige dosis er 2000 mg Startdosis er højst halvdelen af den maksimale dosis.	Maksimal daglig dosis er 50 mg.
30-44	Den maksimale daglige dosis er 1000 mg Startdosen er højst halvdelen af den maksimale dosis.	
<30	Metformin er kontraindiceret.	

#### *Nedsat leverfunktion*

Zomarist bør ikke anvendes til patienter med nedsat leverfunktion, inklusive dem der før behandlingstidspunktet har alanin-aminotransferase (ALAT) eller aspartat-aminotransferase (ASAT) > 3x den øvre normale grænseværdi (ULN) (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.8).

#### *Pædiatrisk population*

Zomarist bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år. Zomarists sikkerhed og virkning hos børn og unge (<18 år) er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Administration

Oral anvendelse.

Indtagelse af Zomarist sammen med eller umiddelbart efter mad kan reducere de gastrointestinale symptomer, der sættes i forbindelse med metformin (se også pkt. 5.2).

### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt 6.1.
- Enhver type af akut metabolisk acidose (såsom laktatacidose, diabetisk ketoacidose)
- Diabetisk præ-koma
- Svær nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min) (se pkt. 4.4).
- Akutte tilstande, der eventuelt kan ændre nyrefunktionen, f.eks.
  - dehydrering
  - svær infektion
  - shock
  - intravaskulær administration af kontraststoffer, der indeholder iod (se pkt. 4.4)
- Akut eller kronisk sygdom, der kan medføre vævshypoksi, f.eks.
  - hjerte- eller åndedrætsinsufficiens
  - nyligt myokardieinfarkt
  - shock
- Nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8)
- Akut alkoholforgiftning, alkoholisme
- Amning (se pkt. 4.6)

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Generelt

Zomarist er ikke en erstatning for insulin til insulinkrævende patienter og må ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes.

## Laktatacidose

Laktatacidose er en meget sjælden, men alvorlig metabolisk komplikation, som oftest indtræder ved akut forværring af nyrefunktionen eller ved kardiopulmonal sygdom eller sepsis. Ved akut forværring af nyrefunktionen akkumuleres metformin, hvilket øger risikoen for laktatacidose.

Patienterne skal informeres om, at i tilfælde af dehydrering (alvorlig diarré eller opkastning, feber eller nedsat væskeindtagelse) skal metforminbehandlingen afbrydes midlertidigt, og at det anbefales, at de kontakter en læge.

Lægemidler, som kan medføre akut nedsættelse af nyrefunktionen (såsom antihypertensiva, diuretika og NSAID'er), bør opstartes med forsigtighed hos patienter i behandling med metformin. Andre risikofaktorer for laktatacidose omfatter stort alkoholforbrug, leverinsufficiens, utilstrækkeligt kontrolleret diabetes, ketose, langvarig faste og enhver tilstand forbundet med hypoksi samt samtidig brug af lægemidler, der kan forårsage laktatacidose (se pkt. 4.3 og 4.4).

Patienter og/eller omsorgspersoner skal informeres om risikoen for laktatacidose. Laktatacidose er kendetegnet ved acidotisk dyspnø, mavesmerter, muskelkramper, asteni og hypotermi efterfulgt af koma. Patienterne skal informeres om at stoppe med at tage metformin og øjeblikkeligt søge lægehjælp ved symptomer, der kan give mistanke om laktatacidose. Diagnostiske laboratoriefund er nedsat pH i blodet (< 7,35), forhøjet laktatniveau i blodet (> 5 mmol/l) samt øget anion-gap og laktat/pyruvat-ratio.

### Administration af iodholdige kontrastmidler

Intravaskulær administration af iodholdige kontrastmidler kan medføre kontrastinduceret nefropati, resulterende i akkumulation af metformin og en øget risiko for laktatacidose. Behandling med metformin skal afbrydes forud for eller på tidspunktet for en billeddiagnostisk procedure og først genoptages efter mindst 48 timer, forudsat at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil, se pkt. 4.2 og 4.5.

### Patienter med kendte eller mistænkte mitokondriesygdomme:

Hos patienter med kendte mitokondriesygdomme, såsom syndromet mitokondriel encefalopati med laktatacidose og slagtilfælde-lignende episoder (MELAS) og maternal arvelig diabetes og døvhed (MIDD), anbefales metformin ikke på grund af risikoen for forværring af laktatacidose og neurologiske komplikationer, som kan føre til forværring af sygdommen.

I tilfælde af tegn og symptomer, der tyder på MELAS-syndrom eller MIDD efter indtagelse af metformin, skal behandlingen med metformin straks seponeres, og umiddelbar diagnostisk evaluering udføres.

## Nyrefunktion

GFR skal bestemmes inden behandlingsstart og regelmæssigt derefter, se pkt. 4.2. Metformin er kontraindiceret hos patienter med GFR < 30 ml/min, og behandlingen skal afbrydes midlertidigt ved tilstedeværelse af tilstande, der påvirker nyrefunktionen (se pkt. 4.3).

Forsigtighed anbefales ved samtidig brug af lægemidler, der kan påvirke nyrefunktionen, resultere i signifikant hæmodynamisk ændring, eller hæmme nyretransport og øge systemisk eksponering med metformin (se pkt. 4.5).

## Nedsat leverfunktion

Patienter med nedsat leverfunktion bør ikke behandles med Zomarist, inklusive dem der før behandlingstidspunktet har ALAT eller ASAT > 3x ULN (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.8).

### Monitorering af leverenzymmer

Der er rapporteret sjældne tilfælde af leverdysfunktion med vildagliptin (inklusive hepatitis). I disse tilfælde var patienterne generelt asymptomatiske uden kliniske følgetilstande, og leverfunktionstests (LFTs) blev normale efter behandlingsophør. LFTs skal udføres før initiering af behandling med Zomarist for at kende patientens *baseline*-værdi. Leverfunktionen skal monitoreres under behandling med Zomarist med 3 måneders interval i det første år og derefter regelmæssigt. Patienter, som udvikler forhøjede transaminaseniveauer, skal monitoreres med en sekundær evaluering af leverfunktionen for at bekræfte resultatet og skal derefter følges med hyppige LFTs, indtil abnormaliteten/-erne er tilbage på normalen. Hvis en øgning i ASAT eller ALAT på 3x ULN eller derover varer ved, anbefales seponering af Zomarist. Patienter, der udvikler gulsot eller andre symptomer, som tyder på leverdysfunktion, bør ophøre med behandling med Zomarist.

Efter behandlingsophør med Zomarist og normalisering af LFT, bør behandling med Zomarist ikke genoptages.

### Hudsygdomme

Hudlæsioner, herunder blære- og sår dannelse, er rapporteret for vildagliptin på abers ekstremiteter i non-kliniske toksikologi-undersøgelser (se pkt. 5.3). Selvom der ikke er set øget forekomst af hudlæsioner i kliniske forsøg, var der begrænset erfaring med patienter med diabetiske hudkomplikationer. Derudover er der efter markedsføringen rapporteret om bulløse og eksfoliative hudlæsioner. Det anbefales derfor - i overensstemmelse med rutinekontrol af diabetespatienten - at monitorere for hudlæsioner, såsom blære- eller sår dannelse.

### Akut pankreatitis

Anvendelse af vildagliptin er blevet forbundet med en risiko for udvikling af akut pankreatitis. Patienter bør informeres om de karakteristiske symptomer ved akut pankreatitis.

Hvis der er mistanke om pankreatitis, bør vildagliptin seponeres. Hvis akut pankreatitis bekræftes, må behandling med vildagliptin ikke genoptages. Forsigtighed skal udvises hos patienter med akut pankreatitis i anamnesen.

### Hypoglykæmi

Det er velkendt, at sulfonylurinstoffer forårsager hypoglykæmi. Patienter i behandling med vildagliptin i kombination med et sulfonylurinstof kan være i risiko for at udvikle hypoglykæmi. For at nedsætte risikoen for hypoglykæmi bør en lavere dosis sulfonylurinstof overvejes.

### Operation

Behandling med metformin skal afbrydes på tidspunktet for kirurgi under generel, spinal eller epidural anæstesi og må tidligst genoptages 48 timer efter kirurgi eller genoptagelse af oral ernæring og under forudsætning af, at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført nogen formelle interaktionsstudier med Zomarist. De følgende udsagn afspejler derfor den tilgængelige information om de individuelle aktive substanser.

### Vildagliptin

Vildagliptin har lavt potentiale for interaktioner med samtidigt administrerede lægemidler. Vildagliptin er ikke et cytochrom P (CYP) 450-enzymsubstrat og hæmmer eller inducerer ikke CYP 450-enzymet, og der vil derfor være lav risiko for interaktion med aktive stoffer, som er substrater, hæmmere eller induktorer af disse enzymer.

Resultaterne fra kliniske forsøg udført med de orale antidiabetika, pioglitazon, metformin og glyburid i kombination med vildagliptin har ikke vist nogen klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner hos målpopulationen.

Studier af lægemiddel-lægemiddel interaktioner med digoxin (P-glycoproteinsubstrat) og warfarin (CYP2C9-substrat) hos raske forsøgspersoner har ikke vist nogen klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner efter samtidig administration med vildagliptin.

Der er udført lægemiddel-lægemiddel-interaktionsstudier på raske forsøgspersoner med amlodipin, ramipril, valsartan og simvastatin. Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner efter samtidig administration med vildagliptin. Dette er dog ikke fastslået hos målpopulationen.

#### Kombination med ACE-hæmmere

Der kan være en øget risiko for angioødem hos patienter, som samtidig tager ACE-hæmmere (se pkt. 4.8).

Som ved andre orale antidiabetika kan den hypoglykæmiske virkning af vildagliptin mindskes af visse aktive stoffer, herunder thiazider, kortikosteroider, thyroideaprodukter og sympatomimetika.

#### Metformin

##### Kombination anbefales ikke

##### Alkohol

Alkoholintoksikation er forbundet med en øget risiko for laktatacidose, især i tilfælde af faste, fejlernæring eller leverinsufficiens.

##### Iodholdige kontrastmidler

Behandling med metformin skal afbrydes forud for eller på tidspunktet for billeddiagnostiske procedurer og først genoptages mindst 48 timer herefter, forudsat at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil, se pkt. 4.2 og 4.4.

##### Kombinationer, der kræver sikkerhedsforanstaltninger

Visse lægemidler kan påvirke nyrefunktionen negativt, hvilket kan øge risikoen for laktatacidose, f.eks. NSAID'er, herunder selektive cyklooxygenase (COX) II-hæmmere, ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister og diuretika, især loop-diuretika. Ved initiering eller brug af sådanne præparater i kombination med metformin skal nyrefunktionen monitoreres tæt.

Glukokortikoider, beta-2-agonister og diuretika har indbygget hyperglykæmisk aktivitet. Patienten skal informeres, og der skal udføres mere hyppig overvågning af blodsukker, især i begyndelsen af behandlingen. Om nødvendigt skal dosis af Zomarist eventuelt justeres under samtidig behandling og ved seponering.

ACE-hæmmere (angiotensin convertende enzymer hæmmere) kan reducere blodsukkerniveauet. Om nødvendigt skal doseringen af det antihyperglykæmiske lægemiddel justeres under behandling med de andre lægemidler og ved seponering.

Samtidigt brug af lægemidler der kan forstyrre nyrenes almindelige tubulære transportsystemer involveret i den renale elimination af metformin (fx organisk kationtransporter-2 [OCT2] / multifarmako og toksin ekstrusion [MATE] hæmmere såsom ranolazin, vandetanib, dolutegravir og cimetidin) kan øge systemisk eksponering for metformin.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af Zomarist til gravide kvinder. For vildagliptin har dyreforsøg påvist reproduktionstoksicitet ved høje doser. Dyreforsøg har ikke påvist reproduktionstoksicitet for metformin. De udførte dyreforsøg med vildagliptin og metformin har ikke vist tegn på teratogenicitet, men viste føtotoksicitet ved doser, der også viste maternel toksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Zomarist bør ikke anvendes under graviditeten.

### Amning

Dyreforsøg har påvist udskillelse i mælk af både metformin og vildagliptin. Det er ukendt, om vildagliptin udskilles i human mælk, men metformin udskilles i små mængder i human mælk. På grund af både den potentielle risiko for neonatal hypoglykæmi relateret til metformin og manglen på humane data for vildagliptin, må Zomarist ikke anvendes under amning (se pkt. 4.3).

### Fertilitet

Der er ikke udført studier vedrørende Zomarist virkning på human fertilitet (se pkt. 5.3).

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter, der oplever svimmelhed som en bivirkning, skal undgå at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Oversigt over bivirkningsprofilen

Sikkerhedsdata er indhentet fra i alt 6 197 patienter, der fik vildagliptin/metformin i randomiserede, placebokontrollerede studier. Af disse patienter fik 3 698 patienter vildagliptin/metformin og 2 499 patienter fik placebo/metformin.

Der er ikke foretaget nogen terapeutiske kliniske forsøg med Zomarist. Bioækvivalens for Zomarist med samtidig administration af vildagliptin og metformin er imidlertid påvist (se pkt. 5.2).

De fleste bivirkninger var milde og forbigående og krævede ikke afbrydelser af behandlingen. Der blev ikke fundet nogen forbindelse mellem bivirkninger og alder, etnicitet, eksponeringsvarighed eller daglig dosis. Brug af vildagliptin er forbundet med risiko for udvikling af pankreatitis. Der er rapporteret tilfælde af laktacidose efter brug af metformin, særligt hos patienter med underliggende nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

### Skematisk oversigt over bivirkninger

De bivirkninger, der blev rapporteret hos patienter, der fik vildagliptin som monoterapi og tillægsbehandling i dobbeltblindede kliniske studier, er opført nedenfor efter organsystemklasse og absolut hyppighed. Hyppigheden defineres som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), meget sjælden ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.



**Tabel 1 Bivirkninger rapporteret hos patienter, der fik vildagliptin og metformin (som monokomponenter eller som fastdosiskombination), eller i kombination med andre antidiabetiske behandlinger i kliniske studier og efter markedsføring**

<b>Systemorganklasse - bivirkning</b>	<b>Hyppighed</b>
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	
Øvre luftvejsinfektioner	Almindelig
Nasofaryngitis	Almindelig
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Hypoglykæmi	Ikke almindelig
Appetitløshed	Ikke almindelig
Reduktion af vitamin B <sub>12</sub> -absorption og laktatacidose	Meget sjælden*
<b>Nervesystemet</b>	
Svimmelhed	Almindelig
Hovedpine	Almindelig
Tremor	Almindelig
Metallisk smag	Ikke almindelig
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Opkastning	Almindelig
Diarré	Almindelig
Kvalme	Almindelig
Gastroøsofageal refluxsygdom	Almindelig
Flatulens	Almindelig
Obstipation	Almindelig
Mavesmerter, herunder i øvre del af maven	Almindelig
Pankreatitis	Ikke almindelig
<b>Lever og galdeveje</b>	
Hepatitis	Ikke almindelig
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Hyperhidrose	Almindelig
Pruritus	Almindelig
Udslæt	Almindelig
Dermatitis	Almindelig
Erytem	Ikke almindelig
Urticaria	Ikke almindelig
Eksfoliative og bulløse hudlæsioner, herunder bulløs pemfigoid	Ikke kendt <sup>†</sup>
Kutan vaskulitis	Ikke kendt
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	
Artralgi	Almindelig
Myalgi	Ikke almindelig
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Asteni	Almindelig
Træthed	Ikke almindelig
Kulderystelser	Ikke almindelig
Perifere ødemer	Ikke almindelig
<b>Undersøgelser</b>	
Unormale værdier ved leverfunktionstests	Ikke almindelig
* Bivirkninger rapporteret hos patienter, der fik metformin som monoterapi og som ikke blev observeret hos patienter, der fik fastdosiskombination med vildagliptin+ metformin. Se produktresuméet for metformin for yderligere oplysninger.	
† Bivirkninger fra efter markedsføring.	

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### Vildagliptin

#### *Nedsat leverfunktion*

Der er rapporteret sjældne tilfælde af leverdysfunktion (inklusive hepatitis) med vildagliptin. I disse tilfælde var patienterne generelt asymptomatiske uden kliniske følgetilstande, og leverfunktionen blev normal efter ophør med behandlingen. I data fra kontrollerede monoterapi- og tillægsbehandlingsstudier i op til 24-ugers varighed var incidensen af ALAT- eller ASAT-forhøjelser > 3x ULN (klassificeret som værende til stede ved mindst 2 fortløbende målinger eller ved det sidste behandlingsbesøg) var 0,2 % for vildagliptin 50 mg en gang daglig, 0,3 % for vildagliptin 50 mg to gange daglig og 0,2 % for alle sammenligningsstofferne. Disse transaminaseforhøjelser var generelt asymptomatiske, ikke-progredierende og ikke associeret med kolestase eller gulsot.

#### *Angioødem*

Sjældne tilfælde af angioødem er rapporteret med vildagliptin med en hyppighed, der svarer til kontrolgruppens. En større andel af tilfælde blev rapporteret, når vildagliptin blev administreret i kombination med en ACE-hæmmer. De fleste hændelser var milde og forsvandt ved fortsat vildagliptin-behandling.

#### *Hypoglykæmi*

Hypoglykæmi var ikke almindelig, da vildagliptin (0,4 %) blev brugt som monoterapi i sammenlignende kontrollerede monoterapi studier med aktiv komparator eller placebo (0,2 %). Ingen svære eller alvorlige tilfælde af hypoglykæmi blev rapporteret. Når det blev brugt som tillægsbehandling til metformin, forekom hypoglykæmi hos 1 % af patienter behandlet med vildagliptin og 0,4 % hos patienter behandlet med placebo. Når pioglitazon blev tilføjet, forekom hypoglykæmi hos 0,6 % af patienter behandlet med vildagliptin og hos 1,9 % af patienter behandlet med placebo. Når sulfonylurinstof blev tilføjet, forekom hypoglykæmi hos 1,2 % af vildagliptin behandlede patienter og 0,6 % af patienter behandlet med placebo. Når sulfonylurinstof og metformin blev tilføjet, forekom hypoglykæmi hos 5,1 % af vildagliptin behandlede patienter og 1,9 % af patienter behandlet med placebo. Hos patienter der fik vildagliptin i kombination med insulin, var forekomsten af hypoglykæmi 14 % for vildagliptin og 16 % for placebo.

### Metformin

#### *Reduktion af vitamin B12-absorption*

En reduktion af vitamin B12-absorption med reduktion af serumniveauer er observeret meget sjældent hos patienter, der blev behandlet i længere tid med metformin. Hensyntagen til en sådan ætiologi anbefales, hvis en patient udviser megaloblastisk anæmi.

#### *Leverfunktion*

Isolerede tilfælde af unormale værdier ved leverfunktionstests eller hepatitis, der afhjælpes ved seponering af metformin, er rapporteret.

#### *Mave-tarm-kanalen*

Gastrointestinale bivirkninger opstår oftest i begyndelsen af behandlingen og ophører spontant i de fleste tilfælde. For at undgå dem anbefales det, at metformin tages i 2 daglige doser under eller efter måltid. En langsom øgning af dosis kan også forbedre den gastrointestinale tolerabilitet.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

Der findes ingen data vedrørende overdosering af Zomarist.

### Vildagliptin

Data vedrørende overdosering af vildagliptin er begrænsede.

#### Symptomer

Oplysningerne om de sandsynlige symptomer på overdosering med vildagliptin er taget fra et studie af tolerabilitet af stigende doser hos raske forsøgspersoner, som fik vildagliptin i 10 dage. Ved 400 mg var der tre tilfælde af muskelsmerter, et enkelt tilfælde af mild og forbigående paræstesi, feber, ødem og en forbigående stigning i lipaseniveauerne. Ved 600 mg oplevede en forsøgsperson ødem i hænder og fødder og en stigning i kretininfosfokinase (CPK), ASAT, C-reaktivt protein (CRP) og myoglobinniveauer. Tre andre forsøgspersoner oplevede ødem i fødderne med paræstesi i to tilfælde. Alle symptomer og laboratorieabnormaliteter blev afhjulpes uden behandling efter seponering af forsøgsmedicinen.

### Metformin

En stor overdosis metformin (eller samtidig eksisterende risiko for laktacidose) kan medføre laktacidose, der er et akut medicinsk tilfælde og skal behandles på hospitalet.

#### Behandling

Den mest effektive metode til at fjerne metformin er hæmodialyse. Vildagliptin kan imidlertid ikke fjernes via hæmodialyse, selv om hydrolysens hovedmetabolit (LAY 151) kan fjernes ved hæmodialyse. Der anbefales støttende behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler til diabetes, kombinationer af orale lægemidler til reduktion af blodsukkeret, ATC-kode: A10BD08

#### Virkningsmekanisme

Zomarist kombinerer to antihyperglykæmiske midler med komplementære virkningsmekanismer for at forbedre den glykæmiske kontrol hos patienter med type 2-diabetes: vildagliptin, der tilhører klassen af  $\beta$ -celle-forstærkere, og metformin-hydrochlorid, der tilhører klassen af biguanider.

Vildagliptin, der tilhører klassen af  $\beta$ -celle-forstærkere, er en potent og selektiv dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4)-hæmmer. Metformin virker primært ved at reducere den endogene glucoseproduktion i leveren.

#### Farmakodynamisk virkning

##### Vildagliptin

Vildagliptin virker primært ved at hæmme DPP-4, det enzym, der er ansvarligt for nedbrydningen af inkretin-hormonerne GLP-1 (glucagonlignende peptid 1) og GIP (glucoseafhængigt insulinotrop polypeptid).

Administration af vildagliptin medfører en hurtig og fuldstændig hæmning af DPP-4-aktiviteten, hvilket medfører øget fastende og postprandiale endogene værdier for inkretinhormonerne GLP-1 og GIP.

Ved at øge de endogene niveauer af disse inkretinhormoner øger vildagliptin betacellernes følsomhed over for glucose, og dermed forbedres den glucoseafhængige insulinsekretion. Behandling med vildagliptin 50-100 mg daglig til patienter med type 2-diabetes forbedrede signifikant markørerne for betacellefunktionen, herunder HOMA- $\beta$  (Homeostasis Model Assessment- $\beta$ ), proinsulin-insulinratioen og målinger af betacellerespons fra den hyppigt afprøvede måltidstolerancetest. Hos personer uden diabetes (normal glykæmi) stimulerer vildagliptin ikke insulinsekretionen eller reducerer glucoseniveauerne.

Vildagliptin forbedrer alfacellernes følsomhed over for glucose ved at øge de endogene GLP-1-niveauer, og det resulterer i mere glucosepassende glucagonsekretion.

Den større øgning af insulin/glucagon-ratioen under hyperglykæmi på grund af forhøjede inkretinhormonniveauer bevirker, at der sker et fald i fastende og postprandial glucoseproduktion i leveren, hvilket fører til nedsat glykæmi.

Den kendte virkning at forhøjede GLP-1-niveauer forsinket ventrikeltømningen blev ikke observeret med vildagliptin-behandling.

### Metformin

Metformin er et biguanid med antihyperglykæmiske virkninger, der sænker både det basale og postprandiale blodsukker. Det stimulerer ikke insulinsekretionen og fremkalder derfor ikke hypoglykæmi eller forhøjet vægtøgning.

Metformin kan udøve den glucosesænkende effekt via tre mekanismer:

- ved reduktion af glucoseproduktionen i leveren gennem hæmning af glukoneogenesen og glykogenolysen;
- i musklerne ved i beskeden grad at øge insulinfølsomheden og derved forbedre den perifere glucoseoptagelse og -udnyttelse;
- ved at forsinke glucoseabsorption i tarmssystemet.

Metformin stimulerer den intracellulære glykogensyntese ved at virke på glykogensyntase og øger transportkapaciteten for specifikke typer membran-glucosetransportører (GLUT-1 og GLUT-4).

Hos mennesker har metformin, uafhængig af stoffets virkning på glykæmi, en gunstig virkning på lipidmetabolismen. Dette er påvist ved terapeutiske doser i kontrollerede, mellemlange eller langsigtede kliniske studier: metformin reducerer serum-niveauer af total kolesterol, LDL-kolesterol og triglycerider.

Det prospektive, randomiserede studie UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) har fastslået den langsigtede fordel ved intensiv styring af blodsukker ved type 2-diabetes. Analyse af resultaterne for overvægtige patienter, der blev behandlet med metformin, efter at diæt alene havde slået fejl, viste:

- en signifikant reduktion i den absolutte risiko for diabetesrelaterede komplikationer i metformin-gruppen (29,8 hændelser/1 000 patientår) i forhold til diæt alene (43,3 hændelser/1 000 patientår),  $p=0,0023$ , og i forhold til grupperne med kombineret sulfonylurinstof- og insulin-monoterapi (40,1 hændelser/1 000 patientår),  $p=0,0034$ ;
- en signifikant reduktion i den absolutte risiko for diabetesrelateret dødelighed; metformin 7,5 hændelser/1 000 patientår, diæt alene 12,7 hændelser/1 000 patientår,  $p=0,017$ ;
- en signifikant reduktion i den absolutte risiko for generel dødelighed; metformin 13,5 hændelser/1 000 patientår i forhold til diæt alene 20,6 hændelser/1 000 patientår ( $p=0,011$ ) og i forhold til de kombinerede sulfonylurinstof- og insulin-monoterapigrupper 18,9 hændelser/1 000 patientår ( $p=0,021$ );
- en signifikant reduktion i den absolutte risiko for myokardieinfarkt: metformin 11 hændelser/1 000 patientår, diæt alene 18 hændelser/1 000 patientår, ( $p=0,01$ ).

### Klinisk virkning og sikkerhed

Når vildagliptin blev administreret til patienter, hvis glykæmiske kontrol ikke var tilfredsstillende trods behandling med metformin monoterapi, forekom der yderligere statistisk signifikante

middelreduktioner i HbA<sub>1c</sub> efter 6 måneders behandling sammenlignet med placebo (der var en forskel mellem grupperne på -0,7 % til -1,1 % for vildagliptin ved henholdsvis 50 mg og 100 mg). Andelen af patienter, der opnåede en reduktion i HbA<sub>1c</sub> på  $\geq 0,7$  % fra *baseline*, var statistisk signifikant højere i gruppen, der fik vildagliptin og metformin (henholdsvis 46 % og 60 %) i forhold til gruppen, der fik metformin plus placebo (20 %).

I et 24-ugers forsøg blev vildagliptin (50 mg to gange daglig) sammenlignet med pioglitazon (30 mg én gang daglig) hos patienter, der var utilstrækkeligt kontrolleret med metformin (gennemsnitlig daglig dosis: 2020 mg). Middelreduktionen fra *baseline* HbA<sub>1c</sub> på 8,4 % var -0,9 % med vildagliptin lagt til metformin og -1,0 % med pioglitazon lagt til metformin. Der blev observeret en gennemsnitlig vægtøgning på +1,9 kg hos patienter, der fik pioglitazon lagt til metformin sammenlignet med +0,3 kg hos dem, der fik vildagliptin lagt til metformin.

I et klinisk forsøg af 2 års varighed blev vildagliptin (50 mg to gange daglig) sammenlignet med glimepirid (op til 6 mg daglig – gennemsnitlig dosis ved 2 år: 4,6 mg) hos patienter behandlet med metformin (gennemsnitlig daglig dosis: 1894 mg). Efter 1 år var middelreduktionen i HbA<sub>1c</sub> -0,4 % med vildagliptin føjet til metformin, og -0,5 % med glimepirid føjet til metformin fra en middel-*baseline* HbA<sub>1c</sub> på 7,3 %. Ændringer i kropsvægt med vildagliptin var -0,2 kg mod +1,6 kg med glimepirid. Forekomsten af hypoglykæmi var signifikant lavere i vildagliptin-gruppen (1,7 %) end i glimepirid-gruppen (16,2 %). Ved forsøgets afslutning (2 år) var HbA<sub>1c</sub> sammenlignelig med *baseline*-værdier i begge behandlingsgrupper og ændringerne i kropsvægt og hypoglykæmi blev opretholdt.

I et 52-ugers studie blev vildagliptin (50 mg to gange daglig) sammenlignet med gliclazid (gennemsnitlig daglig dosis 229,5 mg) hos patienter, som var utilstrækkeligt kontrolleret med metformin (metformin-*baseline*-dosis 1928 mg/daglig). Efter 1 år var middelreduktionen i HbA<sub>1c</sub> -0,81 % med vildagliptin i kombination med metformin (gennemsnitlig *baseline*-HbA<sub>1c</sub> 8,4 %) og -0,85 % med gliclazid i kombination med metformin (gennemsnitlig *baseline*-HbA<sub>1c</sub> 8,5 %); statistisk non-inferioritet blev opnået (95 % CI -0,11-0,20). Ændring i kropsvægt med vildagliptin var +0,1 kg sammenlignet med en vægtforøgelse på +1,4 kg med gliclazid.

Et 24-ugers studie evaluerede virkningen af fast-dosiskombinationen af vildagliptin og metformin (gradvist titreret til en dosis på 50 mg/500 mg to gange daglig eller 50 mg/1000 mg to gange daglig) som initialbehandling hos lægemiddel-naive patienter. Vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg to gange daglig reducerede HbA<sub>1c</sub> med -1,82 %, vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg to gange daglig med -1,61 %, metformin 1000 mg to gange daglig med -1,36 % og vildagliptin 50 mg to gange daglig med -1,09 % i forhold til en gennemsnitlig *baseline*-HbA<sub>1c</sub> på 8,6 %. Reduktionen i HbA<sub>1c</sub> observeret hos patienter med en *baseline*-HbA<sub>1c</sub> på  $\geq 10,0$  % var større.

Et 24-ugers randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie med 318 patienter evaluerede virkningen og sikkerheden af vildagliptin (50 mg to gange dagligt) i kombination med metformin ( $\geq 1500$  mg dagligt) og glimepirid ( $\geq 4$  mg dagligt). Vildagliptin i kombination med metformin og glimepirid reducerede HbA<sub>1c</sub> signifikant sammenlignet med placebo. Den gennemsnitlige placebo-korrigerede reduktion i HbA<sub>1c</sub> i forhold til middel-*baseline* på 8,8 % var -0,76 %.

Et fem års randomiseret, dobbeltblindet multicenter-studie (VERIFY) hos patienter med type 2-diabetes blev udført til at evaluere effekten af en tidlig kombinationsbehandling med vildagliptin og metformin (N = 998), sammenlignet med initial metformin monoterapi standardbehandling, efterfulgt af kombinationsbehandling med vildagliptin (sekvensbehandlingsgruppe) (N = 1003), hos nydiagnosticerede patienter med type 2-diabetes. Kombinationsbehandlingen med vildagliptin 50 mg to gange daglig plus metformin, resulterede i statistisk og klinisk signifikant relativ reduktion af risiko for ”tid til bekræftet initial behandlingssvigt” (HbA<sub>1c</sub> værdi  $\geq 7$  %) mod metformin monoterapi hos behandlingsnaive patienter med type 2-diabetes, gennem varigheden af dette 5 års studie (HR [95 % CI]: 0,51 [0,45, 0,58]; p<0,001). Forekomsten af initial behandlingssvigt (HbA<sub>1c</sub> værdi  $\geq 7$  %) var 429 (43,6 %) patienter i gruppen med kombinationsbehandling og 614 (62,1 %) patienter i gruppen med sekvensbehandling.

Et 24-ugers randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie med 449 patienter evaluerede virkningen og sikkerheden af vildagliptin (50 mg to gange dagligt) i kombination med en stabil dosis af basal eller blandet insulin (gennemsnitlig daglig dosis på 41 enheder), med samtidig administration af metformin (N=276) eller uden samtidig administration af metformin (N=173). Vildagliptin i kombination med insulin nedsatte HbA<sub>1c</sub> signifikant sammenlignet med placebo. I den samlede population var den gennemsnitlige placebo-korrigerede reduktion i HbA<sub>1c</sub> i forhold til middel-baseline på 8,8 % -0,72 %. I undergrupperne, som blev behandlet med insulin med eller uden samtidig administration af metformin, var den gennemsnitlige placebo-korrigerede reduktion i HbA<sub>1c</sub> henholdsvis -0,63 % og -0,84 %. Hyppigheden af hypoglykæmi i den samlede population var 8,4 % og 7,2 % i henholdsvis vildagliptin- og placebo-gruppen. Patienter, der fik vildagliptin, oplevede ingen vægtøgning (+0,2 kg), mens de patienter, der fik placebo, oplevede en vægtreduktion (-0,7 kg).

I et andet 24-ugers studie med patienter med mere avanceret type 2-diabetes, som ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med insulin (hurtigt- og langtids-virkende, gennemsnitlig insulindosis på 80 IE/dag), var den gennemsnitlige reduktion i HbA<sub>1c</sub>, når vildagliptin (50 mg to gange dagligt) blev føjet til insulin, statistisk signifikant større end med placebo plus insulin (0,5 % *versus* 0,2 %). Hyppigheden af hypoglykæmi var lavere i vildagliptin-gruppen end i placebo-gruppen (22,9 % *versus* 29,6 %).

#### Kardiovaskulær risiko

En metaanalyse af uafhængige og prospektivt bekræftede kardiovaskulære hændelser fra 37 kliniske fase III og IV monoterapi- og kombinationsbehandlingsstudier af en varighed på op til mere end 2 år (gennemsnitlig eksponering var 50 uger for vildagliptin og 49 uger for komparatorer) blev udført og viste, at vildagliptin-behandling ikke var forbundet med en øget kardiovaskulær risiko i forhold til komparatorer. Det sammensatte endepunkt for bekræftede alvorlige kardiovaskulære bivirkninger [*Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)*], herunder akut myokardieinfarkt, slagtilfælde eller kardiovaskulær død var sammenligneligt for vildagliptin *versus* kombinerede aktive og placebo-komparatorer [Mantel-Haenszel risiko-ratio (M-H RR) 0,82 (95% CI 0,61-1,11)].-MACE forekom hos 83 ud af 9 599 (0,86%) patienter behandlet med vildagliptin og hos 85 ud af 7 102 (1,20%) patienter behandlet med komparatorer. En vurdering af hver enkelt MACE komponent viste ingen øget risiko (ens M-H RR). Bekræftet hjertesvigtshændelser, defineret som hjertesvigt med behov for hospitalsindlæggelse eller nye tilfælde af hjertesvigt, blev rapporteret for 41 (0,43%) patienter behandlet med vildagliptin og for 32 (0,45%) patienter behandlet med komparatorer med en M-H RR på 1,08 (95% CI 0,68-1,70).

#### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med vildagliptin i kombination med metformin i alle undergrupper af den pædiatriske population med type 2-diabetes mellitus (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Zomarist

#### Absorption

Bioækvivalens er påvist mellem Zomarist ved tre dosisstyrker (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg og 50 mg/1000 mg) i forhold til fri kombination af vildagliptin- og metforminhydrochloridtabletter ved de tilsvarende doser.

Mad påvirker ikke absorptionsomfang og -hastighed for vildagliptin fra Zomarist.

Absorptionshastighed og -omfang for metformin fra Zomarist 50 mg/1000 mg blev reduceret ved indgivelse med mad, som er afspejlet af en reduktion i C<sub>max</sub> på 26 %, AUC på 7 % og forsinket T<sub>max</sub> (2,0 til 4,0 t).

Følgende udsagn afspejler de farmakokinetiske egenskaber for de enkelte aktive stoffer i Zomarist.

## Vildagliptin

### Absorption

Efter oral administration hos fastende absorberes vildagliptin hurtigt med maksimale plasmakoncentrationer ved 1,7 timer. Mad forsinket tiden til maksimal plasmakoncentration en anelse til 2,5 time, men ændrer ikke den samlede eksponering (AUC). Administration af vildagliptin sammen med mad resulterede i et fald i  $C_{\max}$  (19 %) sammenlignet med dosering i den fastende tilstand. Ændringens størrelse er dog ikke klinisk signifikant, så vildagliptin kan gives med eller uden mad. Den absolutte biotilgængelighed er 85 %.

### Fordeling

Vildagliptins plasmaproteinbinding er lav (9,3 %), og vildagliptin fordeles ligeligt mellem plasma og erythrocytter. Vildagliptins gennemsnitlige fordelingsvolumen ved steady state efter intravenøs administration ( $V_{ss}$ ) er 71 liter, hvilket indikerer ekstravaskulær fordeling.

### Biotransformation

Metabolisering er den vigtigste eliminationsvej for vildagliptin hos mennesker, idet den redegør for 69 % af dosis. Hovedmetabolitten (LAY 151), som er farmakologisk inaktiv og hydrolyseproduktet af cyanodelen, gør rede for 57 % af dosis, efterfulgt af amidhydrolyseproduktet (4 % af dosis). DPP-4 bidrager delvist til hydrolysen af vildagliptin på basis af et *in vivo*-studie af rotter med DPP-4-mangel. Vildagliptin metaboliseres ikke af CYP 450-enzymet i målbart omfang. Derfor forventes den metaboliske clearance for vildagliptin ikke at blive påvirket af samtidig administration af præparater, der er CYP 450-hæmmere og/eller -induktorer. *In vitro*-studier har vist, at vildagliptin ikke hæmmer/inducerer CYP 450-enzymet. Derfor vil vildagliptin sandsynligvis ikke påvirke den metaboliske clearance af samtidigt administrerede præparater, som metaboliseres af CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 eller CYP 3A4/5.

### Elimination

Efter oral administration af [ $^{14}\text{C}$ ] vildagliptin blev ca. 85 % af dosis udskilt i urinen, og 15 % af dosis genfindes i fæces. Renal udskillelse af uændret vildagliptin udgjorde 23 % af dosis efter oral administration. Efter intravenøs administration til raske forsøgspersoner er den totale plasma- og renale clearance af vildagliptin henholdsvis 41 og 13 l/t. Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid efter intravenøs administration er ca. 2 timer. Eliminationshalveringstiden efter oral administration er ca. 3 timer.

### Linearitet/non-linearitet

$C_{\max}$  for vildagliptin og arealet under plasmakoncentrations- mod tidskurven (AUC) steg omtrent dosisproportionalt over det terapeutiske dosisinterval.

### Karakteristika hos patienterne

**Køn:** Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i vildagliptins farmakokinetik hos mandlige og kvindelige forsøgspersoner inden for et bredt interval af alder og BMI. Vildagliptins DPP-4-hæmning er ikke afhængig af køn.

**Alder:** Hos raske ældre forsøgspersoner ( $\geq 70$  år) steg den samlede eksponering for vildagliptin (100 mg en gang daglig) med 32 %, og den maksimale plasmakoncentration steg med 18 % sammenlignet med unge raske forsøgspersoner (18-40 år). Disse ændringer betragtes dog ikke som klinisk relevante. Vildagliptins DPP-4-hæmning er ikke afhængig af alder.

**Leverinsufficiens:** Hos forsøgspersoner med let, moderat eller stærkt nedsat leverfunktion (Child-Pugh-A-C) var der ingen klinisk signifikante forandringer (maksimalt ~30%) i eksponeringen af vildagliptin.

**Nedsat nyrefunktion:** Hos forsøgspersoner med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion var den systemiske eksponering for vildagliptin øget ( $C_{\max}$  8-66 %, AUC 32-134 %), og den totale body-clearance var reduceret sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion.

Etnisk gruppe: Begrænsede data antyder, at race ikke har nogen større betydning for vildagliptins farmakokinetik.

## Metformin

### Absorption

Efter en oral dosis metformin nås den maksimale plasmakoncentration  $C_{max}$  efter ca. 2,5 time. Absolut biotilgængelighed for en 500 mg metformin-tablet er ca. 50-60 % hos raske forsøgspersoner. Efter en oral dosis var den ikke-absorberede fraktion, der blev genfundet i fæces, 20-30 %.

Efter oral administration er metformins absorption mætbar og ufuldstændig. Det antages, at farmakokinetikken for metformins absorption er ikke-lineær. Ved de normale metformindoser og doseringsplaner nås steady-state plasmakoncentrationer inden for 24-48 timer og er generelt mindre end 1  $\mu\text{g/ml}$ . I kontrollerede kliniske forsøg oversteg de maksimale metformin plasmaværdier ( $C_{max}$ ) ikke 4  $\mu\text{g/ml}$ , selv ikke ved maksimumdoser.

Mad forsinket og reducerer omfanget af absorptionen af metformin en smule. Efter administration af en dosis på 850 mg var den maksimale plasmakoncentration 40 % lavere, AUC blev reduceret med 25 % og tiden til maksimal plasmakoncentration blev forøget med 35 minutter. Den kliniske relevans af denne reduktion er ukendt.

### Fordeling

Plasmaproteinbindingen er forsvindende lille. Metformin opdeles i erythrocytter. Det gennemsnitlige fordelingsvolumen ( $V_d$ ) varierede mellem 63-276 liter.

### Biotransformation

Metformin udskilles uændret i urinen. Ingen metabolitter er identificeret hos mennesker.

### Elimination

Metformin udskilles gennem nyrerne. Renal clearance af metformin er  $> 400 \text{ ml/min.}$ , hvilket er tegn på at metformin elimineres ved glomerular filtrering og tubulær sekretion. Efter en oral dosis er den tilsyneladende terminale elimineringsstid ca. 6,5 timer. Når nyrefunktionen er svækket, reduceres den renale clearance i forhold til kreatinins, og således forlænges elimineringsstiden, hvilket medfører forøgede metforminniveauer i plasma.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Dyreforsøg af indtil 13 ugers varighed er gennemført med de kombinerede stoffer i Zomarist. Der blev ikke identificeret nye typer toksicitet i forbindelse med kombinationen. Følgende data er resultater fra studier, der er udført med vildagliptin eller metformin hver for sig.

### Vildagliptin

Der blev observeret intrakardielle impulsledningsforsinkelser hos hunde med en NOEL (No Observed Effect Level) på 15 mg/kg (7 gange human eksponering baseret på  $C_{max}$ ).

Der blev observeret akkumulering af skummende alveolære makrofager i lungerne hos rotter og mus. Dosis uden effekt hos rotter var 25 mg/kg (5 gange den humane eksponering baseret på AUC) og hos mus 750 mg/kg (142 gange den humane eksponering).

Der blev observeret gastrointestinale symptomer, især løs afføring, slimet afføring og ved højere doser blodig afføring hos hunde. Der blev ikke fastslået et niveau for NOEL.

Vildagliptin var ikke mutagent i konventionelle *in vitro*- og *in vivo*-test for genotoksicitet.

Et studie af fertilitet og tidlig fosterudvikling hos rotter viste ingen dokumentation for nedsat fertilitet, nedsat reproduktionsevne eller forsinket tidlig fosterudvikling på grund af vildagliptin. Den embryo-



føtale toksicitet blev evalueret hos rotter og kaniner. Der blev observeret en øget incidens af bølgede ribben hos rotter i forbindelse med reducerede maternelle legemsvægtparametre med en NOEL på 75 mg/kg (10 gange human eksponering). Hos kaniner blev der kun bemærket øget føtal vægt og skeletvariationer, som kunne tyde på forsinket udvikling, i forbindelse med svær maternal toksicitet med en no-effect dose på 50 mg/kg (9 gange human eksponering). Der blev udført et præ- og postnatalt udviklingsstudie på rotter. Der blev kun observeret fund i forbindelse med maternal toksicitet ved  $\geq 150$  mg/kg, og de omfattede et forbigående fald i legemsvægten og nedsat motorisk aktivitet i F1-generationen.

Der blev udført et to-årigt karcinogenicitetsstudie med rotter ved orale doser på op til 900 mg/kg (ca. 200 gange human eksponering ved den maksimale anbefalede dosis). Der blev ikke observeret nogen stigninger i tumorincidensen, som kunne henføres til vildagliptin. Der blev udført endnu et toårigt karcinogenicitetsstudie med mus med orale doser på op til 1000 mg/kg. Der blev observeret en stigning i incidensen af mammært adenokarcinom og hæmangiosarkom med en NOEL på henholdsvis 500 mg/kg (59 gange den humane eksponering) og 100 mg/kg (16 gange den humane eksponering). Den øgede incidens af disse tumorer hos mus anses ikke for at udgøre en signifikant risiko for mennesker på grund af vildagliptins og dets hovedmetabolits manglende genotoksicitet, forekomsten af tumorer hos kun én art og de høje systemiske eksponeringsratioer, som tumorerne blev observeret ved.

I et 13-ugers toksikologistudie på cynomolgusaber er der registreret hudlæsioner ved doser  $\geq 5$  mg/kg daglig. De var konsekvent lokaliseret på ekstremiteterne (hænder, fødder, ører og hale). Ved 5 mg/kg daglig (omtrent svarende til human AUC-eksponering ved en dosis på 100 mg), blev der kun observeret vabler. De var reversible på trods af fortsat behandling og var ikke associeret med histopatologiske abnormiteter. Der blev observeret flagende og afskallende hud, sårskorper og halesår med korrelerende histopatologiske forandringer ved doser  $\geq 20$  mg/kg daglig (omtrent 3 gange den humane AUC-eksponering ved dosis på 100 mg). Der blev observeret nekrotiske læsioner på halen ved  $\geq 80$  mg/kg daglig. Hudlæsionerne var ikke reversible hos aber, som blev behandlet med 160 mg/kg daglig i en 4-ugers restitutionsperiode.

### Metformin

Non-kliniske data vedrørende metformin viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogen potentiale samt reproduktionstoksicitet.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

#### Tabletterne

Hydroxypropylcellulose  
Magnesiumstearat

#### Filmovertræk

Hypromellose  
Titandioxid (E 171)  
Jernoxid, gul (E 172)  
Macrogol 4000  
Talcum

### **6.2 Uforligneligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

PA/alu/PVC/alu 2 år  
PCTFE/PVC/alu 18 måneder  
PVC/PE/PVDC/alu 18 måneder

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 C  
Opbevares i den originale pakning (blister) for at beskytte mod fugt.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Aluminium/Aluminium-bliester (PA/alu/PVC/alu)  
Fås i pakninger med 10, 30, 60, 120, 180 eller 360 filmovertrukne tabletter og i multipakninger indeholdende 120 (2 pakninger med 60), 180 (3 pakninger med 60) eller 360 (6 pakninger med 60) filmovertrukne tabletter.

Polychlorotrifluoroethylen (PCTFE/PVC/alu) bliester  
Fås i pakninger med 10, 30, 60, 120, 180 eller 360 filmovertrukne tabletter og i multipakninger indeholdende 120 (2 pakninger med 60), 180 (3 pakninger med 60) eller 360 (6 pakninger med 60) filmovertrukne tabletter.

Polyvinylchlorid/polyethylen/polyvinylidenchlorid/aluminium (PVC/PE/PVDC/alu) bliester  
Fås i pakninger med 10, 30, 60, 120, 180 eller 360 filmovertrukne tabletter og i multipakninger indeholdende 120 (2 pakninger med 60), 180 (3 pakninger med 60) eller 360 (6 pakninger med 60) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser eller tabletstyrker er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

Zomarist 50 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/08/483/001-006  
EU/1/08/483/013-015  
EU/1/08/483/019-024  
EU/1/08/483/031-033  
EU/1/08/483/037-045

Zomarist 50 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/08/483/007-012  
EU/1/08/483/016-018  
EU/1/08/483/025-030  
EU/1/08/483/034-036  
EU/1/08/483/046-054

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 01. december 2008  
Dato for seneste fornyelse: 31. juli 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Lek d.d, PE PROIZVODNJA LENDA VA  
Trimlini 2D  
Lendava, 9220  
Slovenien

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovškova ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovenien

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Spanien

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Nürnberg  
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendte opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON FOR ENHEDSPAKNING**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zomarist 50 mg/850 mg filmovertrukne tabletter  
vildagliptin/metforminhydrochlorid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 50 mg vildagliptin og 850 mg metforminhydrochlorid (svarende til 660 mg metformin).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter

10 filmovertrukne tabletter  
30 filmovertrukne tabletter  
60 filmovertrukne tabletter  
120 filmovertrukne tabletter  
180 filmovertrukne tabletter  
360 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.  
Opbevares i den originale pakning (blister) for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/08/483/001	10 filmovertrukne tabletter (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/002	30 filmovertrukne tabletter (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/003	60 filmovertrukne tabletter (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/004	120 filmovertrukne tabletter (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/005	180 filmovertrukne tabletter (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/006	360 filmovertrukne tabletter (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/019	10 filmovertrukne tabletter (PCTFE/PVC/alu)
EU/1/08/483/020	30 filmovertrukne tabletter (PCTFE/PVC/alu)
EU/1/08/483/021	60 filmovertrukne tabletter (PCTFE/PVC/alu)
EU/1/08/483/022	120 filmovertrukne tabletter (PCTFE/PVC/alu)
EU/1/08/483/023	180 filmovertrukne tabletter (PCTFE/PVC/alu)
EU/1/08/483/024	360 filmovertrukne tabletter (PCTFE/PVC/alu)
EU/1/08/483/037	10 filmovertrukne tabletter (PVC/PE/PVDC/alu )
EU/1/08/483/038	30 filmovertrukne tabletter (PVC/PE/PVDC/alu )
EU/1/08/483/039	60 filmovertrukne tabletter (PVC/PE/PVDC/alu )
EU/1/08/483/040	120 filmovertrukne tabletter (PVC/PE/PVDC/alu )
EU/1/08/483/041	180 filmovertrukne tabletter (PVC/PE/PVDC/alu )
EU/1/08/483/042	360 filmovertrukne tabletter (PVC/PE/PVDC/alu )

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Zomarist 50 mg/850 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D STREGKODE**

Der er anført 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zomarist 50 mg/850 mg filmovertrukne tabletter  
vildagliptin/metforminhydrochlorid

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON FOR DELPAKNING AF MULTIPAKNINGER (UDEN BLUE BOX)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zomarist 50 mg/850 mg filmovertrukne tabletter  
vildagliptin/metforminhydrochlorid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 50 mg vildagliptin og 850 mg metforminhydrochlorid (svarende til 660 mg metformin).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter

60 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.  
Opbevares i den originale pakning (blister) for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/08/483/013	120 filmovertrukne tabletter (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/014	180 filmovertrukne tabletter (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/015	360 filmovertrukne tabletter (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/031	120 filmovertrukne tabletter (PCTFE/PVC/alu)
EU/1/08/483/032	180 filmovertrukne tabletter (PCTFE/PVC/alu)
EU/1/08/483/033	360 filmovertrukne tabletter (PCTFE/PVC/alu)
EU/1/08/483/043	120 filmovertrukne tabletter (PVC/PE/PVDC/alu )
EU/1/08/483/044	180 filmovertrukne tabletter (PVC/PE/PVDC/alu )
EU/1/08/483/045	360 filmovertrukne tabletter (PVC/PE/PVDC/alu )

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Zomarist 50 mg/850 mg

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDERKARTON FOR MULTIPAKNINGER (MED BLUE BOX)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zomarist 50 mg/850 mg fillovertrukne tabletter  
vildagliptin/metforminhydrochlorid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 50 mg vildagliptin og 850 mg metforminhydrochlorid (svarende til 660 mg metformin).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Fillovertrukne tabletter

Multipakning: 120 (2 pakninger a 60) fillovertrukne tabletter.

Multipakning: 180 (3 pakninger a 60) fillovertrukne tabletter.

Multipakning: 360 (6 pakninger a 60) fillovertrukne tabletter.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale pakning (blister) for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/08/483/013	120 filmovertrukne tabletter (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/014	180 filmovertrukne tabletter (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/015	360 filmovertrukne tabletter (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/031	120 filmovertrukne tabletter (PVC/PE/PVDC/alu )
EU/1/08/483/032	180 filmovertrukne tabletter (PVC/PE/PVDC/alu )
EU/1/08/483/033	360 filmovertrukne tabletter (PVC/PE/PVDC/alu )
EU/1/08/483/043	120 filmovertrukne tabletter (PVC/PE/PVDC/alu )
EU/1/08/483/044	180 filmovertrukne tabletter (PVC/PE/PVDC/alu )
EU/1/08/483/045	360 filmovertrukne tabletter (PVC/PE/PVDC/alu )

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Zomarist 50 mg/850 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON FOR ENHEDSPAKNING**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zomarist 50 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter  
vildagliptin/metforminhydrochlorid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 50 mg vildagliptin og 1000 mg metforminhydrochlorid (svarende til 780 mg metformin).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter

10 filmovertrukne tabletter  
30 filmovertrukne tabletter  
60 filmovertrukne tabletter  
120 filmovertrukne tabletter  
180 filmovertrukne tabletter  
360 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.  
Opbevares i den originale pakning (blister) for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/08/483/007	10 filmovertrukne tabletter (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/008	30 filmovertrukne tabletter (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/009	60 filmovertrukne tabletter (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/010	120 filmovertrukne tabletter (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/011	180 filmovertrukne tabletter (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/012	360 filmovertrukne tabletter (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/025	10 filmovertrukne tabletter (PCTFE/PVC/alu)
EU/1/08/483/026	30 filmovertrukne tabletter (PCTFE/PVC/alu)
EU/1/08/483/027	60 filmovertrukne tabletter (PCTFE/PVC/alu)
EU/1/08/483/028	120 filmovertrukne tabletter (PCTFE/PVC/alu)
EU/1/08/483/029	180 filmovertrukne tabletter (PCTFE/PVC/alu)
EU/1/08/483/030	360 filmovertrukne tabletter (PCTFE/PVC/alu)
EU/1/08/483/046	10 filmovertrukne tabletter (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/483/047	30 filmovertrukne tabletter (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/483/048	80 filmovertrukne tabletter (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/483/049	120 filmovertrukne tabletter (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/483/050	180 filmovertrukne tabletter (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/483/051	360 filmovertrukne tabletter (PVC/PE/PVDC/alu)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Zomarist 50 mg/1000 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zomarist 50 mg/1000 mg fillovertrukne tabletter  
vildagliptin/metforminhydrochlorid

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON FOR DELPAKNING AF MULTIPAKNINGER (UDEN BLUE BOX)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zomarist 50 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter  
vildagliptin/metforminhydrochlorid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 50 mg vildagliptin og 1000 mg metforminhydrochlorid (svarende til 780 mg metformin).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter

60 filmovertrukne tabletter  
Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.  
Opbevares i den originale pakning (blister) for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/08/483/016	120 fillovertrukne tabletter (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/017	180 fillovertrukne tabletter (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/018	360 fillovertrukne tabletter (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/034	120 fillovertrukne tabletter (PCTFE/PVC/alu)
EU/1/08/483/035	180 fillovertrukne tabletter (PCTFE/PVC/alu)
EU/1/08/483/036	360 fillovertrukne tabletter (PCTFE/PVC/alu)
EU/1/08/483/052	120 fillovertrukne tabletter (PVC/PE/PVDC/alu )
EU/1/08/483/053	180 fillovertrukne tabletter (PVC/PE/PVDC/alu )
EU/1/08/483/054	360 fillovertrukne tabletter (PVC/PE/PVDC/alu )

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Zomarist 50 mg/1000 mg

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDERKARTON FOR MULTIPAKNINGER (MED BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zomarist 50 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter  
vildagliptin/metforminhydrochlorid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 50 mg vildagliptin og 1000 mg metforminhydrochlorid (svarende til 780 mg metformin).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter

Multipakning: 120 (2 pakninger a 60) filmovertrukne tabletter.

Multipakning: 180 (3 pakninger a 60) filmovertrukne tabletter.

Multipakning: 360 (6 pakninger a 60) filmovertrukne tabletter.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale pakning (blister) for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/08/483/016	120 filmovertrukne tabletter (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/017	180 filmovertrukne tabletter (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/018	360 filmovertrukne tabletter (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/034	120 filmovertrukne tabletter (PCTFE/PVC/alu)
EU/1/08/483/035	180 filmovertrukne tabletter (PCTFE/PVC/alu)
EU/1/08/483/036	360 filmovertrukne tabletter (PCTFE/PVC/alu)
EU/1/08/483/052	120 filmovertrukne tabletter (PVC/PE/PVDC/alu )
EU/1/08/483/053	180 filmovertrukne tabletter (PVC/PE/PVDC/alu )
EU/1/08/483/054	360 filmovertrukne tabletter (PVC/PE/PVDC/alu )

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Zomarist 50 mg/1000 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN



## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Zomarist 50 mg/850 mg filmovertrukne tabletter Zomarist 50 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter

vildagliptin/metforminhydrochlorid

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zomarist
3. Sådan skal du tage Zomarist
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

De aktive stoffer i Zomarist, vildagliptin og metformin, tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes ”orale antidiabetika”.

Zomarist bruges til at behandle voksne patienter med type 2-diabetes (sukkersyge). Denne type diabetes kaldes også ikke-insulinkrævende diabetes mellitus. Zomarist bruges når diabetes ikke er tilstrækkeligt kontrolleret ved hjælp af kost og motion alene og/eller med andre lægemidler til behandling af diabetes (insulin eller sulfonylurinstoffer).

Du får type 2-diabetes, hvis kroppen ikke producerer insulin nok, eller hvis det insulin kroppen producerer, ikke fungerer så godt, som det skulle. Du kan også få det, hvis kroppen producerer for meget glucagon.

Både insulin og glucagon produceres i bugspytkirtlen. Insulin er med til at sænke blodsukkeret, især efter måltiderne. Glucagon får leveren til at producere sukker, hvilket får blodsukkeret til at stige.

#### Hvordan Zomarist virker

De to aktive stoffer, vildagliptin og metformin, hjælper med at kontrollere blodsukkeret. Stoffet vildagliptin virker ved at få bugspytkirtlen til at producere mere insulin og mindre glucagon. Stoffet metformin virker ved at hjælpe kroppen til at udnytte insulinet bedre. Dette lægemiddel har vist sig at reducere blodsukkerniveauet, og dette kan medføre, at du undgår komplikationer, som opstår på grund af sukkersyge.

## 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zomarist

### Tag ikke Zomarist

- hvis du er allergisk over for vildagliptin, metformin eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6). Hvis du tror, at du måske er allergisk over for et eller flere af disse stoffer, så tal med din læge, før du begynder at tage Zomarist.
- hvis du har dårligt kontrolleret diabetes, der eksempelvis er ledsaget af alvorlig hyperglykæmi (højt blodsukker), kvalme, opkastning, diarré, hurtigt vægttab, laktatacidose (se ”Risiko for laktatacidose” nedenfor) eller ketoacidose. Ketoacidose er en tilstand, hvor såkaldte ketonstoffer ophobes i blodet, hvilket kan føre til diabetisk prækoma. Symptomerne omfatter mavesmerter, hurtig og dyb vejrtrækning og søvnighed, og din ånde kan få en usædvanlig frugtagtig lugt.
- hvis du for nylig har haft et hjerteanfald, eller hvis du har haft hjertesvigt eller alvorlige problemer med blodcirkulationen eller åndedrætsbesvær, hvilket kan være tegn på hjerteproblemer.
- hvis du har du har alvorligt nedsat nyrefunktion.
- hvis du har en svær infektion eller er alvorligt dehydreret (har mistet en masse vand fra kroppen).
- hvis du skal have udført en røntgenundersøgelse med kontraststof (en speciel type røntgen, der involverer indsprøjtning af et farvestof). Se også information omkring dette i afsnittet ”Advarsler og forsigtighedsregler”.
- hvis du har leverproblemer.
- hvis du drikker for meget alkohol (uanset om det er hver dag eller kun engang imellem).
- hvis du ammer (se også ”Graviditet og amning”).

### Advarsler og forsigtighedsregler

#### Risiko for laktatacidose

Zomarist kan forårsage en meget sjælden, men meget alvorlig bivirkning, som kaldes laktatacidose, især hvis dine nyrer ikke fungerer korrekt. Risikoen for at udvikle laktatacidose er også forhøjet ved dårligt kontrolleret diabetes, alvorlige infektioner, længerevarende faste eller alkoholindtagelse, dehydrering (væskemangel – se yderligere oplysninger nedenfor), leverproblemer og enhver tilstand med nedsat iltforsyning til en legemsdel (såsom akut alvorlig hjertesygdom). Kontakt lægen for at få yderligere vejledning, hvis noget af ovennævnte gælder for dig.

**Stop med at tage Zomarist i en kort periode, hvis du har en tilstand, som kan være forbundet med dehydrering** (betydeligt tab af kropsvæsker), såsom alvorlig opkastning, diarré, feber, udsættelse for varme eller indtagelse af mindre væske end normalt. Kontakt lægen for at få yderligere rådgivning.

**Stop med at tage Zomarist og kontakt omgående læge eller nærmeste hospital, hvis du får et eller flere af nedenstående symptomer på laktatacidose**, da denne tilstand kan føre til koma.

Symptomerne på laktatacidose omfatter:

- opkastning
- mavesmerter
- muskelkramper
- almen utilpashed med udpræget træthed
- vejrtrækningsbesvær
- nedsat kropstemperatur og langsommere puls

Laktatacidose er en alvorlig tilstand, der skal behandles på et hospital.

#### **Kontakt straks din læge for yderligere instruktioner, hvis:**

- Det vides, at du lider af en genetisk arvelig sygdom, der påvirker mitokondrierne (de energiproducerende komponenter i cellerne), såsom MELAS-syndrom (mitokondriel encefalopati, myopati, laktatacidose og slagtilfælde-lignende episoder) eller maternel arvelig diabetes og døvhed (MIDD).

- Du får et eller flere af disse symptomer efter at have startet metformin: krampeanfald, nedsatte kognitive evner, vanskeligheder med kropsbevægelser, symptomer, der indikerer nerveskader (f.eks. smerte eller følelsesløshed), migræne og døvhed.

Zomarist kan ikke erstatte insulin. Du bør derfor ikke få Zomarist til behandling af type 1-diabetes.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet før du tager Zomarist, hvis du har eller har haft en sygdom i bugspytkirtlen.

Kontakt lægen, apoteket eller sundhedspersonalet, før du tager Zomarist, hvis du tager medicin mod diabetes, kaldet sulfonylurinstof. For at undgå at du får lavt blodsukker [hypoglykæmi], vil din læge måske nedsætte din dosis af sulfonylurinstoffet, når du tager det sammen med Zomarist.

Du må ikke tage denne medicin igen, hvis du tidligere har taget vildagliptin, men blev nødt til at stoppe på grund af leversygdom.

Diabetiske hudlæsioner er en almindelig komplikation ved diabetes. Du bør følge de anbefalinger med hensyn til hud- og fodpleje, som du får af din læge eller sygeplejerske. Du bør også være særlig opmærksom på nye frembrud af blærer eller sår, mens du tager Zomarist. Skulle dette ske, skal du straks kontakte din læge.

Hvis du skal have en større operation, skal du stoppe med at tage Zomarist under indgrebet og i nogen tid herefter. Lægen vil beslutte, hvornår du skal stoppe behandlingen med Zomarist, og hvornår du kan genoptage den igen.

Du vil få taget en blodprøve til undersøgelse af din leverfunktion, før du starter med Zomarist-behandlingen, med tre måneders interval i det første år og derefter regelmæssigt. Dette gøres for at opdage tegn på forhøjede leverenzzymer så hurtigt som muligt.

Under behandlingen med Zomarist vil lægen kontrollere din nyrefunktion mindst en gang om året eller hyppigere, hvis du er ældre, og/eller hvis din nyrefunktion bliver dårligere.

Lægen vil regelmæssigt teste dit blod og din urin for sukker.

### **Børn og unge**

Zomarist anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

### **Brug af anden medicin sammen med Zomarist**

Hvis du skal have sprøjtet et kontrastmiddel, som indeholder jod, ind i dit blod, for eksempel i forbindelse med en røntgenundersøgelse eller scanning, skal du stoppe med at tage Zomarist forud for eller på tidspunktet for injektionen. Lægen vil beslutte, hvornår du skal stoppe behandlingen med Zomarist, og hvornår du kan genoptage den igen.

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Du skal eventuelt have kontrolleret dit blodsukker eller din nyrefunktion hyppigere, eller lægen kan ændre din dosis af Zomarist. Det er især vigtigt, at du nævner følgende:

- medicin, der generelt bruges til behandling af betændelse (glukokortikoider)
- medicin, der generelt bruges til behandling af åndedrætssygdomme (beta-2-agonister)
- anden medicin, der bruges til at behandle diabetes
- vanddrivende lægemidler (diuretika)
- lægemidler mod smerter og betændelseslignende tilstande (NSAID'er og COX-2-hæmmere, såsom ibuprofen og celecoxib)
- visse lægemidler, der nedsætter blodtrykket (ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister)
- en bestemt type medicin, der påvirker skjoldbruskkirtlen
- en bestemt type medicin, der påvirker nervesystemet

- en bestemt type medicin til behandling af hjertekrampe (angina) (fx ranolazin)
- en bestemt type medicin til behandling af HIV-infektion (fx dolutegravir)
- en bestemt type medicin til behandling af kræft i skjoldbruskkirtlen (medullær thyroideacancer) (fx vandetanib)
- en bestemt type medicin til behandling af halsbrand og mavesår (fx cimetidin)

### **Brug af Zomarist sammen med alkohol**

Undgå at indtage store mængder alkohol, mens du tager Zomarist, da det kan øge risikoen for laktacidose (se afsnittet ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

### **Graviditet og amning**

- Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel. Din læge vil tale med dig om de mulige risici ved at tage Zomarist under graviditet.
- Tag ikke Zomarist, hvis du er gravid eller ammer (se også ”Tag ikke Zomarist”).

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du bruger nogen form for medicin.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Hvis du føler dig svimmel, når du tager Zomarist, må du ikke køre bil, arbejde med værktøj eller maskiner.

## **3. Sådan skal du tage Zomarist**

Det afhænger af din sygdom, hvor mange Zomarist-tabletter du skal tage. Din læge vil fortælle dig helt nøjagtigt, hvor mange tabletter du skal tage.

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er en filmovertrukken tablet på enten 50 mg/850 mg eller 50 mg/1000 mg 2 gange daglig.

Din læge kan ordinere en lavere dosis, hvis du har nedsat nyrefunktion. Din læge kan også ordinere en lavere dosis, hvis du tager anden medicin – kaldet sulfonylurinstof – mod din diabetes.

Din læge kan ordinere denne medicin alene eller sammen med visse andre lægemidler, som sænker blodsukkeret.

### **Hvornår og hvordan du skal tage Zomarist**

- Tabletterne synkes hele med et glas vand
- Tag én tablet om morgenen og den anden om aftenen sammen med eller lige efter mad. Hvis du tager tabletten lige efter mad, vil det nedsætte risikoen for maveproblemer.

Fortsæt med at følge eventuelle kostråd, som din læge har givet dig. Især hvis du følger en diabetesdiæt med vægtkontrol, skal du fortsat følge denne, mens du tager Zomarist.

### **Hvis du har taget for meget Zomarist**

**Du skal straks kontakte en læge eller apoteket**, hvis du har taget for mange Zomarist-tabletter, eller hvis en anden tager dine tabletter. Lægebehandling kan være nødvendig. Tag pakningen og denne indlægseddelse med, hvis det er nødvendigt at gå til lægen eller på hospitalet.

### **Hvis du har glemt at tage Zomarist**

Hvis du glemmer at tage en tablet, skal du tage den sammen med det næste måltid, med mindre du alligevel skal tage en tablet på det pågældende tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis (to tabletter på én gang) som erstatning for den glemte tablet.

### Hvis du holder op med at tage Zomarist

Bliv ved med at tage dette lægemiddel så længe din læge ordinerer det, så dit blodsukker vedbliver kontrolleret. Hold ikke op med at tage Zomarist, medmindre lægen siger det. Tal med din læge, hvis du har spørgsmål til, hvor længe du skal tage medicinen.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Du skal **stoppe med at tage Zomarist og kontakte din læge omgående**, hvis du oplever en eller flere af følgende bivirkninger:

- **Laktatacidose** (meget sjælden: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer): Zomarist kan forårsage en meget sjælden, men meget alvorlig bivirkning, der kaldes laktatacidose (se afsnittet ”Advarsler og forsigtighedsregler”). Hvis dette sker for dig, skal du **omgående stoppe med at tage Zomarist og kontakte læge eller nærmeste hospital**, da laktatacidose kan føre til koma.
- **Angioødem** (sjælden: kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer): symptomer inkluderer opsvulmet ansigt, tunge eller hals, problemer med at synke, problemer med at trække vejret, pludseligt udslæt eller nældefeber, der kan tyde på en reaktion, kaldet ”angioødem”.
- **Leversygdom (hepatitis) (Ikke almindelige: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):** symptomer inkluderer gul hud og øjne, kvalme, nedsat appetit eller mørk urin, hvilket kan tyde på en leversygdom (hepatitis).
- **Betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis) (Ikke almindelige: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):** Symptomerne inkluderer stærke og vedvarende smerter i maven, der eventuelt breder sig til ryggen, samt kvalme og opkastning.

### Andre bivirkninger

Nogle patienter har oplevet følgende bivirkninger, mens de har taget Zomarist:

- **Almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer): ondt i halsen, løbende næse, feber, svimmelhed, kløende udslæt, øget svedtendens, ledsmerter, hovedpine, rystelser, der ikke kan styres, forstoppelse, kvalme, opkastning, diarré, luftafgang fra tarmen, halsbrand, smerter i eller omkring maven (mavesmerter).
- **Ikke almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer): træthed, svaghed, metallisk smag, lavt blodsukker, appetitløshed, hævede hænder, ankler eller fødder (ødem), kuldegysninger, betændelse i bugspytkirtlen, muskelsmerter.
- **Meget sjældne** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer): tegn på et højt niveau af mælkesyre i blodet (kaldes laktatacidose), som fx sløvhed eller svimmelhed, svær kvalme eller opkastning, mavesmerter, uregelmæssig hjerterytme eller dyb, hurtig vejrtrækning; rødme i huden, kløe; nedsat niveau af B12-vitamin (bleghed, træthed, mentale symptomer såsom forvirring eller problemer med hukommelsen).

Siden denne medicin er blevet markedsført er følgende bivirkninger blevet rapporteret:

- **Hyppighed ikke kendt** (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data): områder med afskalning af huden eller blærer i huden, blodkarsbetændelse (vaskulitis), der kan resultere i hududslæt eller udprægede, flade, røde, runde prikker under hudens overflade eller blå mærker.

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisterkortet og æsken efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
- Opbevares i den originale pakning (blister) for at beskytte mod fugt.
- Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Zomarist indeholder:

- Aktive stoffer: vildagliptin og metforminhydrochlorid.
- Hver Zomarist 50 mg/850 mg filmovertrukket tablet indeholder 50 mg vildagliptin og 850 mg metforminhydrochlorid (svarende til 660 mg metformin).
- Hver Zomarist 50 mg/1000 mg filmovertrukket tablet indeholder 50 mg vildagliptin og 1000 mg metforminhydrochlorid (svarende til 780 mg metformin).
- Øvrige indholdsstoffer: Hydroxypropylcellulose, magnesiumstearat, hypromellose, titandioxid (E 171), gul jernoxid (E 172), macrogol 4000 og talcum.

### Udseende og pakningsstørrelser

Zomarist 50 mg/850 mg filmovertrukne tabletter er gule, ovale tabletter med "NVR" på den ene side og "SEH" på den anden.

Zomarist 50 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter er mørkegule, ovale tabletter med "NVR" på den ene side og "FLO" på den anden.

Zomarist fås i pakninger med 10, 30, 60, 120, 180 eller 360 filmovertrukne tabletter og i multipakninger med 120 (2x60), 180 (3x60) eller 360 (6x60) filmovertrukne tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser og tabletstyrker er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

### Fremstiller

Lek d.d, PE PROIZVODNJA LENDA  
Trimlini 2D  
Lendava, 9220  
Slovenien

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovškova ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovenien

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Spanien

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Nürnberg  
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

ή

WIN MEDICA ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 74 88 821

**España**

Esteve Pharmaceuticals, S.A.  
Tel: +34 93 446 60 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Bialport-Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 22 986 61 00



**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>