

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zomarist 50 mg/850 mg potahované tablety  
Zomarist 50 mg/1000 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Zomarist 50 mg/850 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje vildagliptinum 50 mg a metformini hydrochloridum 850 mg (odpovídá metforminum 660 mg).

Zomarist 50 mg/1000 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje vildagliptinum 50 mg a metformini hydrochloridum 1000 mg (odpovídá metforminum 780 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Zomarist 50 mg/850 mg potahované tablety

Žlutá, oválná potahovaná tableta se zkosenými okraji, na jedné straně s vyznačením „NVR” a „SEH” na straně druhé.

Zomarist 50 mg/1000 mg potahované tablety

Tmavě žlutá, oválná potahovaná tableta se zkosenými okraji, na jedné straně s vyznačením „NVR” a „FLO” na straně druhé.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Zomarist je indikován jako přídatná léčba k dietě a cvičení ke zlepšení kontroly glykemie u dospělých s diabetes mellitus typu 2:

- u pacientů, kteří nejsou adekvátně kontrolováni metformin hydrochloridem samotným.
- u pacientů, kteří jsou již léčeni kombinací samostatně podávaných tablet vildagliptinu a metformin hydrochloridu.
- v kombinaci s ostatními léčivými přípravky, určenými k léčbě diabetu, včetně inzulinu, pokud tyto léčivé přípravky neposkytují adekvátní kontrolu glykemie (viz body 4.4, 4.5 a 5.1 pro data dostupná k různým kombinacím).
-

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

#### Dospělí s normální funkcí ledvin ( $GFR \geq 90$ ml/min)

Dávkování antidiabetické léčby s přípravkem Zomarist by mělo být individualizováno na základě pacientova stávajícího režimu, účinnosti a snášenlivosti, přičemž nesmí být překročena maximální doporučená denní dávka 100 mg vildagliptinu. Léčba přípravkem Zomarist může být zahájena buď tabletou o síle 50 mg/850 mg nebo 50 mg/1000 mg podávanou dvakrát denně, jednu tabletu ráno a druhou večer.

- U pacientů nedostatečně kontrolovaných maximální tolerovanou dávkou metforminu v monoterapii:

Zahajovací dávka přípravku Zomarist by měla obsahovat dávku vildagliptinu 50 mg dvakrát denně (celková denní dávka 100 mg) plus již užívanou dávku metforminu.

- U pacientů přecházejících z kombinované léčby vildagliptinu a metforminu jako samostatných tablet:

Léčba přípravkem Zomarist by měla být zahájena již užívanou dávkou vildagliptinu a metforminu.

- U pacientů nedostatečně kontrolovaných dvojkombinační terapií metforminem a sulfonylureou: Dávka přípravku Zomarist by měla obsahovat dávku vildagliptinu 50 mg dvakrát denně (celková denní dávka 100 mg) a dávku metforminu podobnou dávce již užívané. Pokud se Zomarist užívá v kombinaci se sulfonylureou, měla by být zvážena nižší dávka sulfonylurey ke snížení rizika hypoglykemie.

- U pacientů nedostatečně kontrolovaných dvojkombinační terapií inzulinem a maximální tolerovanou dávkou metforminu:

Dávka přípravku Zomarist by měla obsahovat dávku vildagliptinu 50 mg dvakrát denně (celková denní dávka 100 mg) a dávku metforminu podobnou dávce již užívané.

Bezpečnost a účinnost vildagliptinu a metforminu jako trojitě perorální léčby v kombinaci s thiazolidindionem nebyla stanovena.

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti ( $\geq 65$ roků)*

Protože je metformin vylučován ledvinami a u starších pacientů je tendence ke snížení funkce ledvin, měla by být u starších pacientů užívajících přípravek Zomarist pravidelně sledována funkce ledvin (viz body 4.4 a 5.2).

##### *Zhoršená funkce ledvin*

Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby přípravky s obsahem metforminu a následně minimálně každý rok. U pacientů se zvýšeným rizikem další progresy poruchy funkce ledvin a u starších pacientů má být renální funkce vyšetřována častěji, např. každých 3-6 měsíců.

Maximální denní dávka metforminu má být rozdělena nejlépe do 2–3 denních dávek. Před zvážením léčby metforminem u pacientů s  $GFR < 60$  ml/min mají být znovu vyhodnoceny faktory, které mohou zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod 4.4).

Pokud není k dispozici odpovídající síla přípravku Zomarist, je třeba použít jednotlivé složky namísto fixní kombinace dávky.

GFR ml/min	Metformin	Vildagliptin
60-89	Maximální denní dávka je 3 000 mg. V souvislosti se zhoršením funkce ledvin může být zváženo snížení dávky.	Dávku není třeba upravovat.
45-59	Maximální denní dávka je 2 000 mg. Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.	Maximální denní dávka je 50 mg.
30-44	Maximální denní dávka je 1 000 mg. Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.	
<30	Metformin je kontraindikován.	

#### *Zhoršená funkce jater*

Zomarist by neměl být podáván pacientům se zhoršenou funkcí jater, včetně pacientů, kteří mají zvýšené hodnoty alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST) > 3x nad horní hranici normálu (ULN) před zahájením léčby (viz body 4.3, 4.4 a 4.8).

#### *Pediatrická populace*

Podávání přípravku Zomarist dětem a dospívajícím (< 18 let) se nedoporučuje. Bezpečnost a účinnost přípravku Zomarist u dětí a dospívajících (< 18 let) nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

##### Perorální podání

Užívání přípravku Zomarist s jídlem nebo hned po jídle může snížit výskyt gastrointestinálních příznaků související s metforminem (viz také bod 5.2).

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Jakýkoli typ akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza)
- Diabetické prekoma
- Závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min) (viz bod 4.4)
- Akutní stavy s možností změny funkce ledvin jako:
  - dehydratace,
  - závažná infekce,
  - šok,
  - intravaskulární aplikace jodovaných kontrastních látek (viz bod 4.4).
- Akutní nebo chronické onemocnění, které může být příčinou tkáňové hypoxie jako:
  - srdeční nebo respirační selhání,
  - nedávný infarkt myokardu,
  - šok.
- Zhoršená funkce jater (viz body 4.2, 4.3 a 4.8)
- Akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus
- Kojení (viz bod 4.6)

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

##### Obecně

Zomarist není substituentem inzulínu u pacientů, u kterých je nutné inzulín podávat a neměl by být používán u pacientů s diabetem typu 1.

##### Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale vážná metabolická komplikace, která se nejčastěji vyskytuje při akutním zhoršení renální funkce nebo při kardiorepiračním onemocnění či sepsi. K akumulaci metforminu dochází při akutním zhoršení renální funkce; tím se pak zvyšuje riziko laktátové acidózy. V případě dehydratace (závažný průjem nebo zvracení, horečka nebo snížený příjem tekutin) má být metformin dočasně vysazen a doporučuje se kontakt se zdravotnickým odborníkem.

Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci (jako jsou antihypertenziva, diuretika a NSAID), má být u pacientů léčených metforminem zahájováno s opatrností. Další rizikové faktory laktátové acidózy jsou nadměrné požívání alkoholu, jaterní insuficience, nedostatečně kontrolovaný diabetes, ketóza, dlouhotrvající hladovění a jakékoli stavy související s hypoxií, stejně jako souběžné užívání léčivých přípravků, které mohou způsobit laktátovou acidózu (viz body 4.3 a 4.5).

Pacienti a/nebo pečovatelé mají být informováni o riziku laktátové acidózy. Laktátová acidóza je charakterizována acidotickou dušností, bolestí břicha, svalovými křečemi, astenií a hypotermií následovanou komatem. V případě suspektních příznaků má pacient ukončit užívání metforminu a vyhledat okamžitě lékařskou pomoc. Diagnostické laboratorní nálezy zahrnují snížené pH krve (< 7,35), zvýšenou plazmatickou hladinu laktátu (> 5 mmol/l) a zvýšenou aniontovou mezeru a poměr laktát/pyruvát.

##### Podávání jódových kontrastních látek

Intravaskulární podání jódových kontrastních látek může vést k nefropatii indukované kontrastní látkou s následnou akumulací metforminu a zvýšeným rizikem laktátové acidózy. Metformin má být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.5.

##### Renální funkce

Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby a následně v pravidelných intervalech, viz bod 4.2. Metformin je kontraindikován u pacientů s GFR < 30 ml/min a má být dočasně vysazen při výskytu stavů, které mění renální funkci, viz bod 4.3.

Souběžné léčivé přípravky, které mohou ovlivnit renální funkce, vedou k významné hemodynamické změně nebo inhibují renální transport a zvyšují systémovou expozici metforminu, mají být užívány s opatrností (viz bod 4.5).

### Zhoršená funkce jater

Pacienti se zhoršenou funkcí jater by neměli být léčeni přípravkem Zomarist včetně pacientů, kteří mají zvýšené hodnoty ALT nebo AST > 3x nad ULN před zahájením léčby (viz body 4.2, 4.3 a 4.8).

### Monitorování jaterních enzymů

Při užívání vildagliptinu byly hlášeny vzácné případy poruchy funkce jater (včetně hepatitidy). V těchto případech byli pacienti obvykle asymptomatictí, bez klinických následků a výsledky jaterních funkčních testů se po vysazení léčby vrátily k normálním hodnotám. Jaterní funkční testy by měly být provedeny před zahájením léčby přípravkem Zomarist, aby byly známy jejich výchozí hodnoty. Jaterní funkční testy musí být během prvního roku léčby přípravkem Zomarist monitorovány v tříměsíčních intervalech, dále pak pravidelně v průběhu léčby. Pacientům, u kterých se zjistí zvýšení hladin trasamináz, by mělo být pro potvrzení nálezu provedeno další vyšetření funkce jater. U těchto pacientů by mělo být i nadále prováděno vyšetření jaterních funkcí, a to až do doby, než se změna(y) vrátí k normálním hodnotám. Pokud by zvýšení AST nebo ALT bylo 3x vyšší než ULN, nebo zvýšení přetrvávalo, doporučuje se léčbu přípravkem Zomarist vysadit. U pacientů, u kterých se objeví žloutenka nebo jiné příznaky naznačující poškození funkce jater, musí být léčba přípravkem Zomarist ukončena.

Po vysazení léčby přípravkem Zomarist a normalizaci výsledků jaterních funkčních testů nesmí být léčba přípravkem Zomarist znovu zahájena.

### Poruchy kůže

V předklinických studiích toxicity byly u opic zaznamenány kožní léze včetně puchýřů a ulcerací na končetinách (viz bod 5.3). Ačkoli v klinických studiích nebyly pozorovány ve zvýšeném výskytu kožní léze, jsou omezené zkušenosti u pacientů s diabetickými kožními komplikacemi. Po uvedení přípravku na trh byly navíc hlášeny bulózní nebo exfoliativní kožní léze. Z toho důvodu je u pacientů s diabetem doporučena pravidelná kontrola a sledování kožních obtíží, jako je tvorba puchýřů nebo vředů.

### Akutní pankreatitida

Užívání vildagliptinu bylo spojeno s rizikem rozvoje akutní pankreatitidy. Pacienti by měli být informováni o typickém příznaku akutní pankreatitidy.

Pokud je podezření na pankreatitidu, vildagliptin je třeba vysadit; pokud je potvrzena akutní pankreatitida, léčba vildagliptinem nemá být znovu zahájena. U pacientů s akutní pankreatitidou v anamnéze je třeba dbát opatrnosti.

### Hypoglykemie

Deriváty sulfonylurey jsou známé tím, že způsobují hypoglykémii. Pacienti užívající vildagliptin v kombinaci se sulfonylureou mohou být ohroženi hypoglykemií. Proto by měla být zvážena nižší dávka sulfonylurey, aby se snížilo riziko hypoglykemie.

### Operace

Podávání metforminu musí být ukončeno během operace v celkové, spinální nebo epidurální anestézii. Léčba může být znovu zahájena nejdříve 48 hodin po operaci nebo obnovení perorální výživy a za předpokladu, že renální funkce byla znovu vyhodnocena a bylo zjištěno, že je stabilní.

## 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné konkrétní studie interakcí pro přípravek Zomarist. Následující údaje odpovídají informacím dostupným pro jednotlivé účinné látky.

### Vildagliptin

Vildagliptin má nízký potenciál pro interakce se společně podávanými léčivými přípravky. Protože vildagliptin není substrátem pro enzymy cytochromu P (CYP) 450 a neinhibuje ani neindukuje enzymy CYP 450, není pravděpodobné, že by ovlivňoval léčivé látky, které jsou substráty, inhibitory nebo induktory těchto enzymů.

Výsledky klinických studií, provedených s perorálními antidiabetiky pioglitazonem, metforminem a glyburidem v kombinaci s vildagliptinem, neprokázaly klinicky relevantní farmakokinetické interakce u cílové populace.

Studie lékových interakcí s digoxinem (P-gp substrát) a warfarinem (CYP2C9 substrát) u zdravých jedinců neprokázaly klinicky relevantní farmakokinetické interakce po podávání společně s vildagliptinem.

Studie lékových interakcí byly provedeny u zdravých jedinců s amlodipinem, ramiprilem, valsartanem a simvastatinem. V těchto studiích nebyly po podání vildagliptinu pozorovány relevantní klinické farmakokinetické interakce. Avšak toto nebylo provedeno u cílové populace.

### Kombinace s ACE-inhibitory

U pacientů užívajících současně ACE inhibitory může být zvýšené riziko vzniku angioedému (viz bod 4.8).

Jako u jiných perorálních antidiabetik může být hypoglykemický účinek vildagliptinu snížen některými léčivými látkami, např. thiazidy, kortikosteroidy, thyroideálními přípravky a sympatomimetiky.

### Metformin

#### Souběžné použití se nedoporučuje

##### *Alkohol*

Intoxikace alkoholem je spojená se zvýšeným rizikem laktátové acidózy, zvláště v případech hladovění nebo při malnutrici nebo poruše funkce jater.

##### *Jódové kontrastní látky*

Metformin musí být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.4.

#### Kombinace vyžadující opatrnost při použití

Některé léčivé přípravky mohou nepříznivě ovlivnit renální funkci, což může zvýšit riziko laktátové acidózy; jsou to např. NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy (COX) II, ACE inhibitorů, antagonistů receptoru pro angiotenzin II a diuretik, zvláště kličkových. Při zahájení nebo užívání takových přípravků v kombinaci s metforminem je nutné pečlivé monitorování renální funkce.

Glukokortikoidy, beta-2-agonisté a diuretika mají vnitřní hyperglykemickou účinnost. Pacient by o tom měl být informován, měla by mu být častěji prováděna vyšetření hladiny glukózy v krvi, a to především na začátku léčby. Pokud je to nutné, mělo by mu být, během kombinované léčby a při jejím ukončení, upraveno dávkování přípravku Zomarist.

Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) mohou snižovat hladiny glukózy v krvi. Pokud je to nutné, mělo by být během léčby a při jejím ukončení upraveno dávkování antihyperglykemických léčivých přípravků.

Souběžné užívání léčivých přípravků, které interferují se společnými renálními tubulárními transportními systémy, zahrnutými do renální eliminace metforminu (například inhibitorů transportéru organických kationtů-2 [OCT2] / transportéru mnohočetné lékové a toxinové extruze [MATE], jako například ranolazin, vandetanib, dolutegravir a cimetidin), může zvýšit systémovou expozici metforminu.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání přípravku Zomarist těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly pro vildagliptin, podávaný ve vysokých dávkách, reprodukční toxicitu. Pro metformin nebyla ve studiích na zvířatech reprodukční toxicita prokázána. Studie na zvířatech, provedené s vildagliptinem a metforminem neprokázaly teratogenitu, ale v dávkách toxických pro matku byly prokázány fetotoxické účinky (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Zomarist se během těhotenství nemá podávat.

##### Kojení

Studie na zvířatech prokázaly vylučování obou látek, vildagliptinu i metforminu, do mléka. Není známo, zda se vildagliptin vylučuje do lidského mateřského mléka, ale metformin je v malém množství do něj vylučován. Vzhledem k možnému riziku obou látek - hypoglykemie u novorozence související s metforminem a nedostatkem dat pro člověka u vildagliptinu, se Zomarist během kojení nesmí podávat (viz bod 4.3).

##### Fertilita

S přípravkem Zomarist nebyly provedeny žádné studie hodnotící účinek na lidskou fertilitu (viz bod 5.3).

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Pacienti, u kterých se jako nežádoucí účinek objeví závrať, by neměli řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

S přípravkem Zomarist nebyly provedeny žádné terapeutické klinické studie. Avšak bioekvivalence přípravku Zomarist byla demonstrována souběžným podáváním vildagliptinu a metforminu (viz bod 5.2). Údaje, zde demonstrované, se vztahují k souběžnému podávání vildagliptinu a metforminu, kde byl vildagliptin přidáván k metforminu. Nejsou k dispozici studie, kde by byl metformin přidáván k vildagliptinu.

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Většina nežádoucích účinků byla mírného a přechodného charakteru a nevyžadovala přerušeni léčby. Nebyla nalezena souvislost mezi nežádoucími účinky a věkem, etnikem, trváním léčby nebo denní dávkou.



Při užívání vildagliptinu byly hlášeny vzácné případy poruchy funkce jater (včetně hepatitidy). V těchto případech byli pacienti obvykle asymptomatictí, bez klinických následků a hodnoty jaterních funkcí se po vysazení léčby vrátily k normálním hodnotám. V údajích z kontrolovaných studií monoterapie a přídatné terapie, v délce trvání až 24 týdnů, byla incidence zvýšení ALT nebo AST  $\geq 3x$  ULN (hodnoceno jako přítomnost zvýšení nejméně ve 2 po sobě jdoucích vyšetřeních nebo při poslední návštěvě) 0,2% pro vildagliptin 50 mg jednou denně, 0,3% pro vildagliptin 50 mg dvakrát denně a 0,2% pro všechny komparátory. Tato zvýšení transamináz byla obvykle asymptomatická, neprogresivního charakteru a nebyla doprovázena cholestázou nebo žloutenkou.

U vildagliptinu byly hlášeny vzácné případy angioedému, výskyt byl srovnatelný s kontrolní skupinou. Větší množství případů bylo hlášeno, pokud byl vildagliptin podáván v kombinaci s ACE inhibitory. Většina případů byla mírného charakteru a odezněla v průběhu léčby vildagliptinem.

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené u pacientů, kteří ve dvojitě slepé studii dostávali vildagliptin jako monoterapii a přídatnou terapii jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů a absolutní frekvence. Nežádoucí účinky uvedené v Tabulce 5 jsou založeny na informaci pro metformin v Souhrnu údajů o přípravku dostupné v EU. Frekvence jsou definovány jako velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 1 Nežádoucí účinky hlášené u pacientů, kteří dostávali vildagliptin 100 mg denně jako přídatnou terapii k metforminu ve srovnání s placebem a metforminem ve dvojitě slepé studii (N=208)**

<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Časté	Hypoglykemie
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté	Třes
Časté	Bolesti hlavy
Časté	Závratě
Méně časté	Únava
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Časté	Nauzea

#### *Popis vybraných nežádoucích účinků*

V kontrolovaných klinických studiích s kombinací 100 mg vildagliptinu denně a metforminu nebylo hlášeno žádné přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků ze studijní skupiny léčené vildagliptinem 100 mg a metforminem, ani ze skupiny léčené placebem a metforminem.

V klinických studiích byl výskyt hypoglykemie častý u pacientů léčených vildagliptinem v kombinaci s metforminem (1%) a méně častý u pacientů užívajících placebo + metformin (0,4%). Žádné závažné příhody hypoglykemie nebyly hlášeny ve vildagliptinové větvi.

V klinických studiích se počáteční hmotnost neměnila, když byl navíc k metforminu podáván vildagliptin 100 mg denně (+0,2 kg pro vildagliptin a -1,0 kg pro placebo).

Klinická hodnocení trávající více než 2 roky neukázala žádné další bezpečnostní signály či nepředvídaná rizika při přidání vildagliptinu k metforminu.

### Kombinace se sulfonylureou

**Tabulka 2** Nežádoucí účinky hlášené u pacientů, kteří dostávali vildagliptin 50 mg dvakrát denně v kombinaci s metforminem a sulfonylureou (N=157)

<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Časté	Hypoglykemie
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté	Závratě, třes
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Časté	Hyperhidróza
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Časté	Asténie

#### *Popis vybraných nežádoucích účinků*

Není známo žádné vyřazení z důvodu nežádoucích účinků hlášených v léčebné skupině vildagliptin + metformin + glimepirid oproti 0,6% v placebo + metformin + glimepirid skupině.

Četnost výskytu hypoglykemie byla častá u obou léčebných skupin (5,1% ve skupině vildagliptin + metformin + glimepirid oproti 1,9% v placebo + metformin + glimepirid skupině). Jedna závažná hypoglykemická událost byla hlášena ve skupině s vildagliptinem.

Na konci studie byl účinek na průměrnou tělesnou hmotnost neutrální (+0,6 kg ve skupině vildagliptinu a -0,1 kg v placebo skupině).

### Kombinace s inzulínem

**Tabulka 3** Nežádoucí účinky hlášené u pacientů, kteří užívali vildagliptin 100 mg denně v kombinaci s inzulínem (s nebo bez metforminu) ve dvojité zaslepených studiích (N=371)

<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Časté	Snížená glukóza v krvi
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté	Bolesti hlavy, zimnice
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Časté	Nauzea, gastroesofageální refluxní choroba
Méně časté	Průjem, plynatost

#### *Popis vybraných nežádoucích účinků*

V kontrolovaných klinických studiích, kde byl užíván vildagliptin 50 mg dvakrát denně v kombinaci s inzulínem, s nebo bez metforminu, byl celkový počet vyřazení z důvodu nežádoucích účinků 0,3% ve skupině s vildagliptinem a nebylo hlášeno žádné vyřazení v placebo skupině.

Četnost výskytu hypoglykemie byla podobná u obou léčebných skupin (14,0% v léčebné skupině s vildagliptinem oproti 16,4% v placebo skupině). Dva pacienti hlásili závažné hypoglykemické příhody ve skupině s vildagliptinem a 6 pacientů v placebo skupině.

Na konci studie byl účinek na průměrnou tělesnou hmotnost neutrální (+0,6 kg oproti výchozí hmotnosti ve skupině vildagliptinu a žádná hmotnostní změna v placebo skupině).

Další informace o jednotlivých léčivých látkách ve fixní kombinaci.

Vildagliptin

**Tabulka 4 Nežádoucí účinky hlášené u pacientů, kteří dostávali vildagliptin 100 mg denně jako monoterapii ve dvojitě-slepých studiích (N=1 855)**

<b>Infekce a infestace</b>	
Velmi vzácné	Infekce horní části dýchacích cest
Velmi vzácné	Nazofaryngitida
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Méně časté	Hypoglykemie
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté	Závratě
Méně časté	Bolesti hlavy
<b>Cévní poruchy</b>	
Méně časté	Periferní otoky
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Méně časté	Zácpa
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
Méně časté	Artralgie

*Popis vybraných nežádoucích účinků*

Celkový počet vyřazení z kontrolovaných studií s monoterapií z důvodu nežádoucích účinků nebyla u pacientů léčených vildagliptinem dávkou 100 mg denně vyšší (0,3%) než u placebo (0,6%) nebo komparátorů (0,5%).

Ve srovnávacích kontrolovaných studiích s monoterapií byla hypoglykemie hlášena méně často u 0,4% (7 z 1 855) pacientů léčených vildagliptinem 100 mg denně ve srovnání s 0,2% (2 ze 1 082) pacientů ve skupině léčené účinným komparátorem nebo placebem. Žádné závažné nebo těžké příhody nebyly hlášeny.

V klinických studiích se počáteční hmotnost neměnila, když byl podáván vildagliptin 100 mg denně jako monoterapie (+0,3 kg pro vildagliptin a -1,3 kg pro placebo).

Klinická hodnocení trvající více než 2 roky neukázala žádné další bezpečnostní signály či nepředvídaná rizika v monoterapii vildagliptinem.

## Metformin

**Tabulka 5 Nežádoucí účinky pro metforminovou komponentu**

<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Velmi vzácné	Snížení absorpce vitamínu B <sub>12</sub> a laktátová acidóza*
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté	Kovová chuť
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Velmi časté	Nauzea, zvracení, průjem, bolesti břicha a ztráta chuti k jídlu
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Velmi vzácné	Odchylky jaterních funkčních testů nebo hepatitida**
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
Velmi vzácné	Kožní reakce jako zarudnutí kůže, pruritus a kopřivka
*Snížení absorpce vitamínu B <sub>12</sub> s poklesem hladin v séru bylo velmi vzácně pozorováno při dlouhodobé léčbě pacientů metforminem. Doporučuje se uvažovat o takové etiologii u pacientů s megaloblastickou anémií.	
**Byly hlášeny ojedinělé případy odchylek v jaterních funkčních testech nebo hepatitidy, ustupující po vysazení metforminu.	

Gastrointestinální nežádoucí účinky se vyskytují častěji na začátku léčby a ve většině případů spontánně mizí. Aby se jim předešlo, je doporučeno užívat metformin ve 2 dávkách denně během jídla nebo po jídle. Pomalé zvyšování dávky může také zlepšit gastrointestinální snášenlivost.

### Postmarketingové sledování

**Tabulka 6 Postmarketingové nežádoucí účinky**

<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Není známo	Pankreatitida
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Není známo	Hepatitida (reverzibilní po vysazení léčivého přípravku) Abnormální jaterní funkční testy (reverzibilní po vysazení léčivého přípravku)
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
Není známo	Myalgie
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
Není známo	Kopřivka Exfoliativní a bulózní kožní léze včetně bulózního pemfigoidu

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## 4.9 Předávkování

Nejsou dostupné žádné údaje týkající se předávkování přípravkem Zomarist.

### Vildagliptin

Informace týkající se předávkování vildagliptinem jsou omezené.

#### Symptomy

Informace o pravděpodobných symptomech předávkování vildagliptinem byly převzaty ze studie snášenlivosti se vzrůstající dávkou, kdy byl zdravým jedincům podáván vildagliptin po dobu 10 dnů. Po dávce 400 mg byly tři případy bolesti svalů a individuální případy mírné a transientní parestezie, horečka, otoky a přechodné zvýšení hladin lipázy. Po dávce 600 mg se u jednoho jedince objevily otoky nohou a rukou, zvýšení hladin kreatinfosfokinázy (CPK), AST, C-reaktivního proteinu (CPR) a myoglobinu. U tří dalších jedinců se objevily otoky nohou a ve dvou případech parestezie. Všechny symptomy a laboratorní změny vymizely bez léčby po vysazení studijní medikace.

### Metformin

Velké předávkování metforminem (nebo současně existující riziko laktátové acidózy) může mít za následek laktátovou acidózu, která vyžaduje urgentní lékařskou pomoc a musí být léčena v nemocnici.

#### Léčba

Nejúčinnější metodou odstranění metforminu je hemodialýza. Vildagliptin však nemůže být odstraněn hemodialýzou, ačkoli hlavní hydrolyzovaný metabolit (LAY151) je možné odstranit. Doporučuje se podpůrná léčba.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léky užívané při léčbě diabetu, kombinace perorálních léků snižujících hladinu glukózy v krvi, ATC kód: A10BD08

#### Mechanismus účinku

Zomarist obsahuje antihyperglykemické látky s doplňujícím se mechanismem účinku, aby došlo ke zlepšení kontroly glykemie u pacientů s diabetem typu 2: vildagliptin, který patří do skupiny stimulatorů buněk ostrůvků, a metformin hydrochlorid, který patří do skupiny biguanidů.

Vildagliptin, člen skupiny látek zlepšujících činnost ostrůvků, je účinným a selektivním inhibitorem enzymu dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4). Metformin působí primárně snížení produkce endogenní glukózy v játrech.

#### Farmakodynamické účinky

##### Vildagliptin

Vildagliptin primárně působí inhibičně na enzym DPP-4, který je zodpovědný za degradaci inkretinových hormonů GLP-1 (glukanon-like-peptid-1) a GIP (glukózo-dependenční inzulinotropní polypeptid).

Podání vildagliptinu vede k rychlé a kompletní inhibici účinku DPP-4 s následným zvýšením endogenních hladin inkretinových hormonů GLP-1 a GIP, nalačno i po příjmu potravy.

Zvýšením endogenních hladin inkretinových hormonů zvyšuje vildagliptin citlivost beta buněk ke glukóze s výsledným zlepšením sekrece glukózo-dependentního inzulínu. Léčba vildagliptinem dávkami 50-100 mg denně u pacientů s diabetem typu 2 významně zlepšuje markery funkce beta buněk včetně HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), poměr proinzulínu a inzulínu a měření odpovědi beta buněk na základě častého provádění zátěžových potravinových testů. U nediabetických jedinců (s normální glykemií) vildagliptin nestimuluje sekreci inzulínu, ani nesnižuje hladiny glukózy.

Zvýšením hladin endogenního GLP-1 vildagliptin také zvyšuje senzitivitu alfa buněk ke glukóze s výslednou sekrecí glukagonu, která více odpovídá hladině glukózy.

Větší zvýšení poměru inzulín/glukagon během hyperglykemie, způsobené zvýšením hladin inkretinového hormonu, snižuje nalačno a po jídle produkci glukózy v játrech s následným snížením glykemie.

Známý účinek zvýšených hladin GLP-1, které zpomalují vyprazdňování žaludku, není pozorován při léčbě vildagliptinem.

### Metformin

Metformin je biguanid s antihyperglykemickými účinky, snižuje jak bazální tak i postprandiální glykémii. Nestimuluje sekreci inzulínu, a proto nevyvolává hypoglykémii ani nezvyšuje hmotnost.

Metformin může působit na snížení glykemie třemi mechanismy:

- snížením tvorby glukózy v játrech inhibicí glukoneogeneze a glykogenolýzy;
- ve svalech, mírným zvýšením citlivosti na inzulín, zlepšením vychytávání a utilizace glukózy v periferních tkáních;
- zpomalením absorpce glukózy ze střeva.

Metformin, působením na glykogensyntázu, stimuluje intracelulární tvorbu glykogenu a zvyšuje transportní kapacitu specifických membránových glukózových přenašečů (GLUT-1 a GLUT-4).

U lidí má metformin příznivý vliv na lipidový metabolismus, a to nezávisle na účinku na glykémii. Toto bylo prokázáno v terapeutických dávkách v kontrolovaných, střednědobých a dlouhodobých klinických studiích: metformin snižuje sérové hladiny celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triglyceridů.

Prospektivní randomizovaná UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) prokázala dlouhodobý přínos intenzivní kompenzace hladiny glukózy v krvi u pacientů s diabetem typu 2. Analýza výsledků u pacientů s nadváhou léčených metforminem po selhání samotné diety prokázala:

- významné snížení absolutního rizika jakékoli komplikace související s diabetem ve skupině pacientů léčených metforminem (29,8 příhod/1 000 pacientů a rok) ve srovnání se samotnou dietou (43,3 příhod/1 000 pacientů a rok),  $p=0,0023$  a oproti skupinám léčených sulfonylureou nebo monoterapií inzulínem (40,1 příhod/1 000 pacientů a rok),  $p=0,0034$ ;
- významné snížení absolutního rizika s diabetem související mortality: metformin 7,5 příhod/1 000 pacientů a rok, dieta samotná 12,7 příhod/1 000 pacientů a rok,  $p=0,017$ ;
- významné snížení absolutního rizika celkové mortality: metformin 13,5 příhod/1 000 pacientů a rok versus samotná dieta 20,6 příhod/1 000 pacientů a rok ( $p=0,011$ ) a oproti skupinám léčených sulfonylureou nebo monoterapií inzulínem 18,9 příhod/1 000 pacientů a rok ( $p=0,021$ );
- významné snížení absolutního rizika infarktu myokardu: metformin 11 příhod/1 000 pacientů a rok, samotná dieta 18 příhod/1 000 pacientů a rok ( $p=0,01$ ).

## Klinická účinnost a bezpečnost

Přidání vildagliptinu pacientům, u kterých byla kontrola glykemie nedostatečná během monoterapie metforminem, vedlo po 6měsíční léčbě k dalšímu statisticky významnému snížení průměru HbA<sub>1c</sub> proti placebo (rozdíl mezi skupinami -0,7% po dávce vildagliptinu 50 mg a 1,1% po dávce 100 mg vildagliptinu). Část pacientů, u kterých bylo dosaženo snížení HbA<sub>1c</sub> o  $\geq 0,7\%$  od výchozí hodnoty byla signifikantně větší v obou skupinách léčených vildagliptinem s metforminem (46% a 60%) ve srovnání se skupinou, která dostávala metformin a placebo (20%).

Ve 24týdenní studii byl vildagliptin (v dávce 50 mg dvakrát denně) srovnáván s pioglitazonem (30 mg jednou denně) u pacientů nedostatečně kompenzovaných na metforminu (průměrná denní dávka: 2020 mg). Průměrné snížení od výchozích hodnot HbA<sub>1c</sub> 8,4% bylo -0,9% při přidání vildagliptinu k metforminu a -1,0% při přidání pioglitazonu k metforminu. U pacientů užívajících pioglitazon spolu s metforminem byl pozorován průměrný nárůst hmotnosti o 1,9 kg ve srovnání s 0,3 kg u těch pacientů, kteří užívali vildagliptin současně s metforminem.

V klinické studii trvající 2 roky byl vildagliptin (50 mg dvakrát denně) srovnáván s glimepiridem (až 6 mg/den – průměrná dávka po 2 letech: 4,6 mg) u pacientů léčených metforminem (průměrná denní dávka: 1894 mg). Po jednom roce bylo průměrné snížení HbA<sub>1c</sub> -0,4% při kombinaci vildagliptinu a metforminu a -0,5% při kombinaci glimepiridu a metforminu, ze střední výchozí hodnoty HbA<sub>1c</sub> 7,3%. Změna tělesné hmotnosti u vildagliptinu byla -0,2 kg oproti +1,6 kg u glimepiridu. Incidence hypoglykemie byla signifikantně nižší ve skupině vildagliptinu (1,7%) ve srovnání se skupinou glimepiridu (16,2%). V době hodnocení (2 roky) byl HbA<sub>1c</sub> v obou léčených skupinách podobný výchozím hodnotám a změny tělesné hmotnosti a rozdíly výskytu hypoglykemií trvaly.

V klinické studii trvající 52 týdnů byl vildagliptin (50 mg dvakrát denně) srovnáván s gliklazidem (průměrná denní dávka: 229,5 mg) u pacientů nedostatečně kompenzovaných na metforminu (dávka metforminu na začátku léčby 1928 mg/den). Po jednom roce bylo průměrné snížení HbA<sub>1c</sub> -0,81% při kombinaci vildagliptinu a metforminu (střední výchozí hodnota HbA<sub>1c</sub> 8,4%) a -0,85% při kombinaci gliklazidu a metforminu (střední výchozí hodnota HbA<sub>1c</sub> 8,5%); bylo dosaženo statistické non-inferiority (95% CI -0,11 – 0,20). Změna tělesné hmotnosti při podávání vildagliptinu byla +0,1 kg v porovnání se zvýšením tělesné hmotnosti o +1,4 kg u gliklazidu.

V klinické studii trvající 24 týdnů byla jako počáteční léčba u dosud farmakologicky neléčených pacientů hodnocena účinnost fixní kombinace dávek vildagliptinu a metforminu (postupně titrovaných do dávky 50 mg/500 mg dvakrát denně nebo 50 mg/1000 mg dvakrát denně). Vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg dvakrát denně redukovaly HbA<sub>1c</sub> o -1,82%, vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg dvakrát denně o -1,61%, metformin 1000 mg dvakrát denně o -1,36% a vildagliptin 50 mg dvakrát denně o -1,09% ze střední výchozí hodnoty HbA<sub>1c</sub> 8,6%. Pokles HbA<sub>1c</sub> pozorovaný u pacientů s výchozí hodnotou  $\geq 10,0\%$  byl vyšší.

24týdenní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie byla provedena u 318 pacientů s cílem vyhodnotit účinnost a bezpečnost vildagliptinu (v dávce 50 mg dvakrát denně) v kombinaci s metforminem ( $\geq 1500$  mg denně) a glimepiridem ( $\geq 4$  mg denně). Vildagliptin v kombinaci s metforminem a glimepiridem výrazně snížil HbA<sub>1c</sub> v porovnání s placebem. Průměrné placebem korigované snížení HbA<sub>1c</sub> bylo o -0,76% z průměrné výchozí hodnoty 8,8%.

Pětiletá, multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie (VERIFY) byla vedena u pacientů s diabetem typu 2, s cílem zhodnotit vliv časně kombináční terapie vildagliptinem a metforminem (N=998) oproti iniciální monoterapii metforminem ve standardním režimu podávání, následovaném kombinací s vildagliptinem (následná léčebná skupina) (N=1 003) u nově diagnostikovaných pacientů s diabetem typu 2. Kombináční režim vildagliptin 50 mg dvakrát denně plus metformin vedl ke statisticky a klinicky významné relativní redukci rizika pro „dobu do potvrzeného selhání počáteční léčby“ (hodnota HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7\%$ ) vs monoterapie metforminem v léčbě naivních pacientů s diabetem typu 2 po dobu 5-letého trvání studie (HR [95% CI]: 0,51 [0,45, 0,58];  $p < 0,001$ ). Incidence selhání počáteční léčby (hodnota HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7\%$ ) byla 429 pacientů (43,6%) v kombináční léčebné skupině a 614 pacientů (62,1%) v následné léčebné skupině.

24týdenní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie byla provedena u 449 pacientů s cílem vyhodnotit účinnost a bezpečnost vildagliptinu (v dávce 50 mg dvakrát denně) v kombinaci se stabilní dávkou bazálního inzulínu nebo kombinovaného inzulínu (průměrná denní dávka 41 jednotek), při současném užívání metforminu (N=276) nebo bez současného užívání metforminu (N=173). Vildagliptin v kombinaci s inzulínem významně snížil HbA<sub>1c</sub> v porovnání s placebem. V celkové populaci bylo placebem korigované průměrné snížení o -0,72% HbA<sub>1c</sub> z průměrné výchozí hodnoty HbA<sub>1c</sub> 8,8%. V podskupině léčené inzulínem se současným užíváním metforminu bylo placebem korigované průměrné snížení HbA<sub>1c</sub> o -0,63% a v podskupině léčené inzulínem bez současného užívání metforminu bylo placebem korigované průměrné snížení HbA<sub>1c</sub> o -0,84%. Četnost výskytu hypoglykemie v celkové populaci byla 8,4% ve skupině s vildagliptinem a 7,2% v placebo skupině. U pacientů užívajících vildagliptin nebyl pozorován téměř žádný nárůst hmotnosti (+0,2 kg), zatímco u pacientů užívajících placebo byl pozorován úbytek hmotnosti (-0,7 kg).

V další 24týdenní studii u pacientů s pokročilejším diabetem typu 2, který není odpovídajícím způsobem kompenzován inzulínem (krátkodobým a dlouhodobým, průměrná dávka inzulínu 80 IU/den), bylo průměrné snížení hodnoty HbA<sub>1c</sub> u vildagliptinu (v dávce 50 mg dvakrát denně) přidaného k inzulínu významně větší než u placebo s inzulínem (0,5% oproti 0,2%). Četnost výskytu hypoglykemie byla nižší u skupiny s vildagliptinem než v placebo skupině (22,9% oproti 29,6%).

#### Kardiovaskulární riziko

Byla provedena metaanalýza nezávisle a prospektivně určených kardiovaskulárních příhod z 37 klinických studií fáze III a IV s monoterapií a kombinovanou terapií, které trvaly více než 2 roky (průměrná expozice 50 týdnů pro vildagliptin a 49 týdnů pro komparátory), a tato metaanalýza ukázala, že léčba vildagliptinem nebyla spojena se zvýšením kardiovaskulárního rizika oproti komparátorům. Kombinovaný cílový parametr určených významných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE - Major Adverse Cardiovascular Events) včetně akutního infarktu myokardu, cévní mozkové příhody nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin byl podobný u vildagliptinu versus kombinované aktivní komparátory a placebo [Mantel-Haenszel relativní riziko (M-H RR) 0,82 (95% CI 0,61-1,11)]. MACE se objevila u 83 z 9 599 (0,86 %) pacientů léčených vildagliptinem a u 85 ze 7 102 (1,20 %) pacientů léčených komparátorem. Hodnocení každé jednotlivé komponenty MACE neukázalo žádné zvýšení rizika (stejně M-H RR). Potvrzené příhody srdečního selhání (HF) definované jako srdeční selhání vyžadující hospitalizaci nebo nově vzniklé srdeční selhání byly hlášeny u 41 (0,43 %) pacientů léčených vildagliptinem a u 32 (0,45 %) pacientů léčených komparátorem s M-H RR 1,08 (95% CI 0,68-1,70).

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem vildagliptin v kombinaci s metforminem u všech podskupin pediatrické populace s diabetes mellitus typu 2 (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Zomarist

#### Absorpce

Bioekvivalence byla prokázána mezi přípravkem Zomarist a třemi silami dávek (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg and 50 mg/1000 mg), proti prosté kombinaci tablet vildagliptinu a metformin hydrochloridu v odpovídajících dávkách.

Potrava neovlivňuje rozsah a rychlost absorpce vildagliptinu z přípravku Zomarist. Pokud byl přípravek podán s jídlem, byly rychlost a rozsah absorpce metforminu z přípravku Zomarist sníženy, což se odrazilo ve snížení C<sub>max</sub> o 26%, AUC o 7% a prodloužení T<sub>max</sub> (2,0 až 4,0 h).

Následující údaje reflektují farmakokinetické vlastnosti jednotlivých léčivých látek přípravku Zomarist.



## Vildagliptin

### Absorpce

Po perorálním podání nalačno je vildagliptin rychle absorbován a vrchol koncentrace v plazmě byl pozorován za 1,7 hodiny. Potrava mírně prodlužuje dobu dosažení vrcholu koncentrace v plazmě na 2,5 hodiny, ale neovlivní celkovou expozici (AUC). Podávání vildagliptinu s jídlem má za následek snížení  $C_{max}$  (19%) ve srovnání s užitím dávky nalačno. Velikost změny však není klinicky významná, takže vildagliptin může být podáván s jídlem nebo nalačno. Absolutní biologická dostupnost je 85%.

### Distribuce

Vazba vildagliptinu na proteiny plazmy je nízká (9,3%) a vildagliptin je distribuován rovnoměrně mezi plazmou a červenými krvinkami. Průměrný distribuční objem vildagliptinu v ustáleném stavu je po intravenózním podání ( $V_{ss}$ ) 71 litrů, což svědčí pro extravaskulární distribuci.

### Biotransformace

Metabolismus je hlavní eliminační cestou vildagliptinu u lidí. Počítá se, že se takto vyloučí 69% dávky. Hlavní metabolit (LAY 151) je farmakologicky inaktivní, je výsledkem hydrolýzy kyanové části a odpovídá 57% podané dávky s následnou amidovou hydrolýzou produktu (4% dávky). Podle *in vitro* studie u DPP-4 deficientních potkanů přispívá DPP-4 k částečné hydrolýze vildagliptinu. Vildagliptin není metabolizován enzymy CYP 450 v jakémkoli kvantifikovatelném rozsahu. Podle metabolické clearance vildagliptinu se nedá předpokládat, že by byl ovlivněn souběžně podávanými léčivými přípravky, které jsou CYP 450 inhibitory a/nebo induktory. V *in vitro* studiích bylo demonstrováno, že vildagliptin neinhibuje/neindukuje enzymy CYP 450. Proto není pravděpodobné, že by vildagliptin ovlivňoval metabolickou clearance souběžně podávaných léčivých přípravků metabolizovaných enzymy CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 nebo CYP 3A4/5.

### Eliminace

Po perorálním podání [ $^{14}C$ ] vildagliptinu bylo přibližně 85% vyloučeno do moči a 15% dávky bylo nalezeno ve stolici. Po perorálním podání bylo renální exkrecí vyloučeno 23% dávky vildagliptinu v nezměněné formě. Po intravenózní aplikaci zdravým jedincům byla celková plazmatická a renální clearance 41 resp. 13 l/hodinu. Průměrný eliminační poločas po intravenózním podání je přibližně 2 hodiny. Eliminační poločas po perorálním podání je 3 hodiny.

### Linearita/nelinearita

V terapeutickém rozmezí dávek  $C_{max}$  vildagliptinu a plocha pod křivkou plazmatické koncentrace za čas (AUC) stoupala v závislosti na dávce.

### Charakteristika pacientů

Pohlaví: U zdravých jedinců, mužů a žen v širokém rozmezí věkovém a body mass indexu (BMI) nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly farmakokinetiky. DPP-4 inhibice vildagliptinem není pohlavím ovlivněna.

Věk: U zdravých starších jedinců ( $\geq 70$  roků) byla celková expozice vildagliptinu (100 mg jednou denně) zvýšena o 32%, s 18% zvýšením vrcholu koncentrace v plazmě ve srovnání s mladými zdravými jedinci (18-40 roků). Tyto změny však nejsou považovány za klinicky významné. Inhibice DPP-4 vildagliptinem není ovlivněna věkem.

Zhoršená funkce jater: U jedinců s mírným, středním nebo závažným zhoršením funkce jater (Child-Pugh A-C) nebyly žádné klinicky významné změny (maximum ~30%) v expozici vildagliptinu.

Zhoršená funkce ledvin: U jedinců s mírným, středním nebo závažným zhoršením funkce ledvin byla systémová expozice vildagliptinu zvýšena ( $C_{max}$  8-66%; AUC 32-134%) a celková tělesná clearance byla, ve srovnání s jedinci s normální funkcí ledvin, snížena.

Etnická skupina: Omezené údaje naznačují, že rasa nemá významný vliv na farmakokinetiku vildagliptinu.

## Metformin

### Absorpce

Po perorálním podání dávky metforminu je dosaženo maximální plazmatické koncentrace  $C_{max}$  asi za 2,5 hodiny. Absolutní biologická dostupnost 500 mg metforminu je u zdravých jedinců 50-60%. Po perorálním podání dávky bylo ve stolici nalezeno 20-30% neabsorbované frakce.

Po perorálním podání je absorpce metforminu saturabilní a neúplná. Usuzuje se, že farmakokinetika absorpce metforminu není lineární. Při obvyklých dávkách metforminu a běžném dávkovacím schématu je dosaženo ustálených plazmatických koncentrací během 24-48 hodin a jsou obvykle nižší než 1  $\mu\text{g/ml}$ . V kontrolovaných klinických studiích nepřesáhly maximální koncentrace ( $C_{max}$ ) metforminu v plazmě 4  $\mu\text{g/ml}$ , a to i při maximálních dávkách.

Potrava lehce zpomaluje a snižuje rozsah absorpce metforminu. Po podání dávky 850 mg byl vrchol koncentrace v plazmě o 40% nižší, AUC byla snížena o 25% a čas dosažení vrcholu plazmatické koncentrace byl prodloužen o 35 minut. Klinický význam tohoto snížení není znám.

### Distribuce

Vazba na proteiny plazmy je zanedbatelná. Metformin částečně vstupuje do erytrocytů. Průměrný distribuční objem  $V_d$  se pohybuje v rozmezí 63-276 litrů.

### Biotransformace

Metformin je vylučován v nezměněné formě močí. U lidí nebyly nalezeny žádné metabolity.

### Eliminace

Metformin je vylučován ledvinami. Renální clearance metforminu je  $> 400 \text{ ml/min}$ , což naznačuje, že je metformin vylučován glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Po perorálním podání dávky je zdánlivý terminální eliminační poločas přibližně 6,5 hodiny. Při snížené funkci ledvin je renální clearance snížena úměrně clearanci kreatininu. Eliminační poločas je proto prodloužen, což vede ke zvýšeným hladinám metforminu v plazmě.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Byly provedeny studie na zvířatech v délce 13 týdnů s kombinací léčivých látek obsažených v přípravku Zomarist. Žádné nové toxicity, které by souvisely s kombinací látek nebyly identifikovány. Následující údaje jsou nálezy ze studií provedených individuálně s vildagliptinem nebo metforminem.

### Vildagliptin

Do dávky 15 mg/kg (7 násobek expozice u lidí založené na  $C_{max}$ ) nebylo u psů pozorováno zpomalení přenosu intrakardiálních impulsů.

U potkanů a myši byla v plicích pozorována akumulace vakuolizovaných alveolárních makrofágů. U potkanů do dávky 25 mg/kg (5 násobná expozice u lidí dle AUC) a 750 mg/kg u myši (142 násobek expozice u lidí) nebyl pozorován žádný efekt.

U psů byly pozorovány gastrointestinální symptomy, především řídká stolice, mukoidní stolice, průjem a při vysokých dávkách krev ve stolici. Hladina nulového účinku nebyla stanovena.

Vildagliptin nebyl mutagenní v konvenčních *in vitro* testech a *in vivo* testech genotoxicity.

Studie fertility a časného embryonálního vývoje u potkanů neodhalily zhoršení fertility, reprodukce nebo časného embryonálního vývoje způsobené vildagliptinem. Embryofetální toxicita byla hodnocena u potkanů a králíků. U potkanů byla pozorována zvýšená incidence volných žeber spojená se sníženou hmotností matek, přičemž dávka 75 mg/kg (10 násobek expozice u lidí) byla bez efektu. U králíků snížení hmotnosti plodů a změny na skeletu, indikující opožděný vývoj, byly pozorovány pouze při závažné toxicitě pro matky; dávky do 50 mg/kg (9 násobek expozice u lidí) neměly žádný účinek. Studie pre a postnatálního vývoje byly provedeny u potkanů. Změny byly pozorovány pouze v souvislosti s toxicitou pro matku při dávce  $\geq 150$  mg/kg a zahrnovaly přechodné snížení tělesné hmotnosti a snížení motorické aktivity u F1 generace.

Dvouletá studie kancerogenity byla provedena u potkanů po perorálních dávkách do 900 mg/kg (přibližně 200 násobek expozice u lidí při maximální doporučené dávce). Žádné zvýšení incidence nádorů přisuzované vildagliptinu nebylo pozorováno. Jiná dvouletá studie kancerogenity byla provedena na myších, po perorálním podávání dávek až do 1000 mg/kg. Byla pozorována zvýšená incidence výskytu mamárních adenokarcinomů a hemangiosarkomů, dávky do 500 mg/kg (59 násobek expozice u lidí) a 100 mg/kg (16 násobek expozice u lidí) nevyvolaly žádné takové změny. Zvýšená incidence těchto nádorů u myši není považována za reprezentativní a signifikantní riziko pro lidi, založeno na chybění genotoxicity vildagliptinu a jeho základního metabolitu, výskytu nádorů pouze u jednoho druhu a vysokém stupni systémové expozice, při kterém byly nádory pozorovány.

Ve 13týdenní studii toxicity u opic cynomolgus byly při dávce  $\geq 5$  mg/kg/den zaznamenány kožní léze. Tyto byly shodně lokalizované na koncových částech těla (ruce, nohy, uši, ocas). Při dávce 5 mg/kg/den (přibližně ekvivalent lidské AUC expozice při dávce 100 mg) byly pozorovány pouze puchýře, které byly reverzibilní i přes pokračování v léčbě a nebyly doprovázeny histopatologickými změnami. Šupinatění kůže, odlupování kůže, strupy a otláčeniny na ocasu s doprovodnými histopatologickými změnami nebyly zaznamenány při dávkách  $\geq 20$  mg/kg/den (přibližně 3 násobek lidské AUC expozice při dávce 100 mg). Nekrotické změny na ocasu byly pozorovány při dávce  $\geq 80$  mg/kg/den. Kožní léze nebyly, během 4týdenního období regenerace, reverzibilní u opic léčených dávkou 160 mg/kg/den.

### Metformin

Neklinické údaje metforminu získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity, neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Hyprolosa  
Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva

Hypromelosa  
Oxid titaničitý (E 171)  
Žlutý oxid železitý (E 172)  
Makrogol 4000  
Mastek

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

PA/al/PVC/al 2 roky  
PCTFE/PVC/al 18 měsíců  
PVC/PE/PVDC/al 18 měsíců

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.  
Uchovávejte v původním obalu (blistru), aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Aluminium/Aluminium (PA/al/PVC/al) blistr  
Dostupné v baleních obsahujících 10, 30, 60, 120, 180 nebo 360 potahovaných tablet a ve vícečetných baleních obsahujících 120 (2 balení po 60), 180 (3 balení po 60) nebo 360 (6 balení po 60) potahovaných tablet.

Polychlorotrifluoroethylen (PCTFE/PVC/al) blistr  
Dostupné v baleních obsahujících 10, 30, 60, 120, 180 nebo 360 potahovaných tablet a ve vícečetných baleních obsahujících 120 (2 balení po 60), 180 (3 balení po 60) nebo 360 (6 balení po 60) potahovaných tablet.

Polyvinylchlorid/Polyethylen/Polyvinylidenchlorid/Aluminium (PVC/PE/PVDC/al) blistr  
Dostupné v baleních obsahujících 10, 30, 60, 120, 180 nebo 360 potahovaných tablet a ve vícečetných baleních obsahujících 120 (2 balení po 60), 180 (3 balení po 60) nebo 360 (6 balení po 60) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení a síly přípravku.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRACNÍ ČÍSLO/REGISTRACNÍ ČÍSLA**

Zomarist 50 mg/850 mg potahované tablety

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 potahované tablety

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 1. prosince 2008  
Datum posledního prodloužení registrace: 31. července 2013

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Norimberk  
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**



## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zomarist 50 mg/850 mg potahované tablety  
vildagliptinum/metformini hydrochloridum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje vildagliptinum 50 mg a metformini hydrochloridum 850 mg (odpovídající metforminum 660 mg).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

10 potahovaných tablet  
30 potahovaných tablet  
60 potahovaných tablet  
120 potahovaných tablet  
180 potahovaných tablet  
360 potahovaných tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu (blistru), aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/08/483/001	10 potahovaných tablet (PA/al/PVC/al)
EU/1/08/483/002	30 potahovaných tablet (PA/al/PVC/al)
EU/1/08/483/003	60 potahovaných tablet (PA/al/PVC/al)
EU/1/08/483/004	120 potahovaných tablet (PA/al/PVC/al)
EU/1/08/483/005	180 potahovaných tablet (PA/al/PVC/al)
EU/1/08/483/006	360 potahovaných tablet (PA/al/PVC/al)
EU/1/08/483/019	10 potahovaných tablet (PCTFE/PVC/al)
EU/1/08/483/020	30 potahovaných tablet (PCTFE/PVC/al)
EU/1/08/483/021	60 potahovaných tablet (PCTFE/PVC/al)
EU/1/08/483/022	120 potahovaných tablet (PCTFE/PVC/al)
EU/1/08/483/023	180 potahovaných tablet (PCTFE/PVC/al)
EU/1/08/483/024	360 potahovaných tablet (PCTFE/PVC/al)
EU/1/08/483/037	10 film-coated tablets (PVC/PE/PVDC/al)
EU/1/08/483/038	30 film-coated tablets (PVC/PE/PVDC/al)
EU/1/08/483/039	60 film-coated tablets (PVC/PE/PVDC/al)
EU/1/08/483/040	120 film-coated tablets (PVC/PE/PVDC/al)
EU/1/08/483/041	180 film-coated tablets (PVC/PE/PVDC/al)
EU/1/08/483/042	360 film-coated tablets (PVC/PE/PVDC/al)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Zomarist 50 mg/850 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zomarist 50 mg/850 mg potahované tablety  
vildagliptinum/metformini hydrochloridum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA VLOŽENÁ VE VÍCEČETNÉM BALENÍ (BEZ „BLUE BOXU“)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zomarist 50 mg/850 mg potahované tablety  
vildagliptinum/metformini hydrochloridum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje vildagliptinum 50 mg a metformini hydrochloridum 850 mg (odpovídající metforminum 660 mg).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

60 potahovaných tablet. Součást vícečetného balení. Neprodávat samostatně.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.  
Uchovávejte v původním obalu (blistru), aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/08/483/013	120 potahovaných tablet (PA/al/PVC/al)
EU/1/08/483/014	180 potahovaných tablet (PA/al/PVC/al)
EU/1/08/483/015	360 potahovaných tablet (PA/al/PVC/al)
EU/1/08/483/031	120 potahovaných tablet (PCTFE/PVC/al)
EU/1/08/483/032	180 potahovaných tablet (PCTFE/PVC/al)
EU/1/08/483/033	360 potahovaných tablet (PCTFE/PVC/al)
EU/1/08/483/043	120 film-coated tablets (PVC/PE/PVDC/al)
EU/1/08/483/044	180 film-coated tablets (PVC/PE/PVDC/al)
EU/1/08/483/045	360 film-coated tablets (PVC/PE/PVDC/al)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Zomarist 50 mg/850 mg

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (S „BLUE BOXEM“)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zomarist 50 mg/850 mg potahované tablety  
vildagliptinum/metformini hydrochloridum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje vildagliptinum 50 mg a metformini hydrochloridum 850 mg (odpovídající metforminum 660 mg).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Vícečetné balení: 120 (2 balení po 60) potahovaných tablet.

Vícečetné balení: 180 (3 balení po 60) potahovaných tablet.

Vícečetné balení: 360 (6 balení po 60) potahovaných tablet.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu (blistru), aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.



**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/08/483/013	120 potahovaných tablet (PA/al/PVC/al)
EU/1/08/483/014	180 potahovaných tablet (PA/al/PVC/al)
EU/1/08/483/015	360 potahovaných tablet (PA/al/PVC/al)
EU/1/08/483/031	120 potahovaných tablet (PCTFE/PVC/al)
EU/1/08/483/032	180 potahovaných tablet (PCTFE/PVC/al)
EU/1/08/483/033	360 potahovaných tablet (PCTFE/PVC/al)
EU/1/08/483/043	120 film-coated tablets (PVC/PE/PVDC/al)
EU/1/08/483/044	180 film-coated tablets (PVC/PE/PVDC/al)
EU/1/08/483/045	360 film-coated tablets (PVC/PE/PVDC/al)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Zomarist 50 mg/850 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zomarist 50 mg/1000 mg potahované tablety  
vildagliptinum/metformini hydrochloridum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje vildagliptinum 50 mg a metformini hydrochloridum 1000 mg (odpovídající metforminum 780 mg).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

10 potahovaných tablet  
30 potahovaných tablet  
60 potahovaných tablet  
120 potahovaných tablet  
180 potahovaných tablet  
360 potahovaných tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu (blistru), aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/08/483/007	10 potahovaných tablet (PA/al/PVC/al)
EU/1/08/483/008	30 potahovaných tablet (PA/al/PVC/al)
EU/1/08/483/009	60 potahovaných tablet (PA/al/PVC/al)
EU/1/08/483/010	120 potahovaných tablet (PA/al/PVC/al)
EU/1/08/483/011	180 potahovaných tablet (PA/al/PVC/al)
EU/1/08/483/012	360 potahovaných tablet (PA/al/PVC/al)
EU/1/08/483/025	10 potahovaných tablet (PCTFE/PVC/al)
EU/1/08/483/026	30 potahovaných tablet (PCTFE/PVC/al)
EU/1/08/483/027	60 potahovaných tablet (PCTFE/PVC/al)
EU/1/08/483/028	120 potahovaných tablet (PCTFE/PVC/al)
EU/1/08/483/029	180 potahovaných tablet (PCTFE/PVC/al)
EU/1/08/483/030	360 potahovaných tablet (PCTFE/PVC/al)
EU/1/08/483/046	10 film-coated tablets (PVC/PE/PVDC/al)
EU/1/08/483/047	30 film-coated tablets (PVC/PE/PVDC/al)
EU/1/08/483/048	60 film-coated tablets (PVC/PE/PVDC/al)
EU/1/08/483/049	120 film-coated tablets (PVC/PE/PVDC/al)
EU/1/08/483/050	180 film-coated tablets (PVC/PE/PVDC/al)
EU/1/08/483/051	360 film-coated tablets (PVC/PE/PVDC/al)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Zomarist 50 mg/1000 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zomarist 50 mg/1000 mg potahované tablety  
vildagliptinum/metformini hydrochloridum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA VLOŽENÁ VE VÍCEČETNÉM BALENÍ (BEZ „BLUE BOXU“)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zomarist 50 mg/1000 mg potahované tablety  
vildagliptinum/metformini hydrochloridum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje vildagliptinum 50 mg a metformini hydrochloridum 1000 mg (odpovídající metforminum 780 mg).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

60 potahovaných tablet. Součást vícečetného balení. Neprodávat samostatně.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.  
Uchovávejte v původním obalu (blistru), aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/08/483/016	120 potahovaných tablet (PA/al/PVC/al)
EU/1/08/483/017	180 potahovaných tablet (PA/al/PVC/al)
EU/1/08/483/018	360 potahovaných tablet (PA/al/PVC/al)
EU/1/08/483/034	120 potahovaných tablet (PCTFE/PVC/al)
EU/1/08/483/035	180 potahovaných tablet (PCTFE/PVC/al)
EU/1/08/483/036	360 potahovaných tablet (PCTFE/PVC/al)
EU/1/08/483/052	120 film-coated tablets (PVC/PE/PVDC/al)
EU/1/08/483/053	180 film-coated tablets (PVC/PE/PVDC/al)
EU/1/08/483/054	360 film-coated tablets (PVC/PE/PVDC/al)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Zomarist 50 mg/1000 mg

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (S „BLUE BOXEM“)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zomarist 50 mg/1000 mg potahované tablety  
vildagliptinum/metformini hydrochloridum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje vildagliptinum 50 mg a metformini hydrochloridum 1000 mg (odpovídající metforminum 780 mg).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Vícečetné balení: 120 (2 balení po 60) potahovaných tablet.

Vícečetné balení: 180 (3 balení po 60) potahovaných tablet.

Vícečetné balení: 360 (6 balení po 60) potahovaných tablet.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu (blistru), aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.



**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/08/483/016	120 potahovaných tablet (PA/al/PVC/al)
EU/1/08/483/017	180 potahovaných tablet (PA/al/PVC/al)
EU/1/08/483/018	360 potahovaných tablet (PA/al/PVC/al)
EU/1/08/483/034	120 potahovaných tablet (PCTFE/PVC/al)
EU/1/08/483/035	180 potahovaných tablet (PCTFE/PVC/al)
EU/1/08/483/036	360 potahovaných tablet (PCTFE/PVC/al)
EU/1/08/483/052	120 film-coated tablets (PVC/PE/PVDC/al)
EU/1/08/483/053	180 film-coated tablets (PVC/PE/PVDC/al)
EU/1/08/483/054	360 film-coated tablets (PVC/PE/PVDC/al)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Zomarist 50 mg/1000 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Zomarist 50 mg/850 mg potahované tablety Zomarist 50 mg/1000 mg potahované tablety**

vildagliptinum/metformini hydrochloridum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci viz bod 4.

### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je Zomarist a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zomarist užívat
3. Jak se Zomarist užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Zomarist uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je Zomarist a k čemu se používá**

Léčivé látky přípravku Zomarist, vildagliptin a metformin, patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných „perorální antidiabetika“.

Zomarist se užívá k léčbě dospělých pacientů s diabetem (cukrovkou) typu 2. Tento typ diabetu je také znám jako diabetes mellitus nezávislý na inzulinu. Zomarist se užívá, když diabetes nemůže být kontrolován dietou a cvičením samotnými a/nebo s ostatními léky užívanými k léčbě diabetu (inzulinem nebo sulfonylureou).

Diabetes typu 2 se projeví, pokud organismus neprodukuje dostatek inzulinu, nebo pokud inzulin, který organismus produkuje, neúčinkuje tak, jak by měl. Může se také objevit, pokud organismus produkuje příliš mnoho glukagonu.

Oba, inzulin i glukagon, jsou produkovány slinivkou břišní. Inzulin pomáhá snižovat hladinu cukru v krvi především po jídle. Glukagon spouští tvorbu cukru v játrech, a tím působí zvýšení hladiny cukru v krvi.

#### **Jak Zomarist působí**

Obě léčivé látky, vildagliptin a metformin, pomáhají kontrolovat hladinu cukru v krvi. Léčivá látka vildagliptin účinkuje tak, že slinivka břišní produkuje více inzulinu a méně glukagonu. Léčivá látka metformin účinkuje tak, že pomáhá organismu inzulin lépe využívat. Ukázalo se, že tento lék snižuje krevní cukr, což může pomoci předcházet komplikacím diabetu.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zomarist užívat

### Neužívejte přípravek Zomarist

- jestliže jste alergický(á) na vildagliptin, metformin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud si myslíte, že můžete být alergický/á na cokoli z tohoto, řekněte to svému lékaři dříve, než začnete přípravek Zomarist užívat.
- pokud máte nekontrolovaný diabetes například se závažnou hyperglykemií (vysoká hladina glukózy v krvi), pocitem na zvracení, zvracením, průjmem, rychlým úbytkem tělesné hmotnosti, laktátovou acidózou (viz „Riziko laktátové acidózy“ níže) nebo ketoacidózou. Ketoacidóza je onemocnění, při kterém se látky označované jako „ketolátky“ hromadí v krvi a které může vést k diabetickému prekómatu. Příznaky zahrnují bolest žaludku, rychlé a hluboké dýchání, ospalost nebo neobvyklý ovocný zápach dechu.
- jestliže jste měl/a v nedávné době srdeční záchvat, nebo pokud trpíte srdečním selháním nebo závažnými problémy krevního oběhu, nebo máte dýchací potíže, které mohou být příznakem srdečních problémů.
- pokud máte závažné zhoršení funkce ledvin.
- jestliže máte závažnou infekci nebo jste silně dehydratován/a (máte velké ztráty tělesných tekutin).
- jestliže máte podstoupit rentgenové vyšetření kontrastní látkou (zvláštní typ rentgenového vyšetření zahrnující injekční podání barviva). Viz také, prosím, informaci v bodě „Upozornění a opatření“.
- jestliže trpíte onemocněním jater.
- jestliže pijete nadměrně alkohol (zda každý den nebo jen čas od času).
- jestliže kojíte (viz také „Těhotenství a kojení“).

### Upozornění a opatření

#### Riziko laktátové acidózy

Přípravek Zomarist může způsobit velmi vzácný, ale velmi závažný nežádoucí účinek označovaný jako laktátová acidóza, zvláště pokud Vaše ledviny nefungují správně. Riziko vzniku laktátové acidózy se také zvyšuje při nekontrolovaném diabetu, závažných infekcích, dlouhodobém hladovění nebo požívání alkoholu, dehydrataci (viz další informace níže), onemocněních jater a jakýchkoli stavech, při kterých dochází ke sníženému zásobení kyslíkem v některé části těla (jako při akutním závažném onemocnění srdce).

Pokud se Vás týká některý z výše uvedených stavů, promluvte si se svým lékařem, který Vám poskytne další pokyny.

**Ukončete užívání přípravku Zomarist na krátkou dobu, pokud máte onemocnění, které může souviset s dehydratací** (významná ztráta tělesných tekutin), jako při silném zvracení, průjmu, horečce, vystavení teplu nebo pokud pijete méně než normálně. Promluvte si se svým lékařem, který Vám poskytne další pokyny.

**Ukončete užívání přípravku Zomarist a kontaktujte lékaře nebo nejbližší nemocniční pohotovost, pokud se u Vás objeví některé příznaky laktátové acidózy**, protože tento stav může vést ke kómatu.

Mezi příznaky laktátové acidózy patří:

- zvracení,
- bolest žaludku (bolest břicha),
- svalové křeče,
- celkový pocit nevolnosti se závažnou únavou,
- problémy s dýcháním,
- snížení tělesné teploty a srdečního tepu.

Laktátová acidóza je zdravotní stav, který vyžaduje naléhavé ošetření, a musí být léčena v nemocnici.

Zomarist není náhradou inzulínu. Proto nemáte Zomarist užívat k léčbě diabetu typu 1.

Před užitím přípravku Zomarist se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud máte nebo jste měl(a) onemocnění slinivky břišní.

Před užitím přípravku Zomarist se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud užíváte antidiabetikum známé jako sulfonylmočovina. Váš lékař může chtít snížit dávku sulfonylmočoviny, pokud ji užíváte spolu s přípravkem Zomarist, aby se zabránilo nízké hladině cukru v krvi (hypoglykémie).

Jestliže jste již dříve užíval(a) vildagliptin a musel(a) jste ukončit jeho užívání kvůli onemocnění jater, nesmíte tento lék znovu užívat.

Diabetické kožní poruchy jsou častou komplikací diabetu. Doporučuje se Vám, dodržovat rady lékaře nebo zdravotní sestry, týkající se péče o kůži nebo nohy. Také se Vám doporučuje věnovat zvláštní pozornost, pokud se Vám objeví puchýře nebo vředy během užívání přípravku Zomarist. Pokud se objeví, ihned kontaktujte svého lékaře.

Pokud budete podstupovat velkou operaci, musíte ukončit užívání přípravku Zomarist v období během tohoto zákroku a určitou dobu po něm. Váš lékař rozhodne, kdy musíte léčbu přípravkem Zomarist ukončit a kdy ji můžete znovu zahájit.

Jaterní testy Vám budou provedeny před zahájením léčby přípravkem Zomarist, ve tříměsíčních intervalech během prvního roku a potom opakovaně. Tyto testy budou prováděny, aby případné zvýšení jaterních enzymů bylo zjištěno co nejdříve.

Během léčby přípravkem Zomarist bude Váš lékař provádět kontrolu funkce ledvin minimálně jednou ročně nebo častěji, pokud jste ve vyšším věku a/nebo pokud máte zhoršenou funkci ledvin.

Lékař Vám bude pravidelně vyšetřovat krev a moč na přítomnost cukru.

### **Děti a dospívající**

Podávání přípravku Zomarist dětem a mladistvým do 18 let se nedoporučuje.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Zomarist**

Pokud Vám musí být podána injekce do žíly s kontrastní látkou, která obsahuje jód, například při vyšetření pomocí RTG nebo skenu, musíte užívání přípravku Zomarist ukončit před nebo v době podání injekce. Váš lékař rozhodne, kdy musíte léčbu přípravkem Zomarist ukončit a kdy ji můžete znovu zahájit.

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Může být nutné častější provádění vyšetření glukózy v krvi a funkce ledvin nebo Váš lékař může upravit dávkování přípravku Zomarist. Je zvláště důležité uvést následující: glukokortikoidy, užívané obvykle k léčbě zánětů

- beta-2 agonisty, užívané obvykle k léčbě poruch dýchání
- jiné léky užívané k léčbě diabetu
- léky, které zvyšují tvorbu moči (diuretika)
- léky, které se používají k léčbě bolesti a zánětu (nesteroidní protizánětlivé léky a inhibitory COX-2, jako je ibuprofen a celecoxib)
- určité léky k léčbě vysokého krevního tlaku (ACE inhibitory a blokátory receptoru pro angiotenzin II)
- některé léky ovlivňující štítnou žlázu
- některé léky ovlivňující nervový systém
- některé léky užívané k léčbě anginy pectoris (např. ranolazin)
- některé léky užívané k léčbě HIV infekce (např. dolutegravir)
- některé léky užívané k léčbě určitého typu karcinomu štítné žlázy (medulární karcinom štítné žlázy) (např. vandetanib)
- některé léky užívané k léčbě pyrózy (pálení žáhy) a peptických vředů (např. cimetidin)

### **Zomarist s alkoholem**

Během užívání přípravku Zomarist se vyhněte nadměrné konzumaci alkoholu, protože to může zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod „Upozornění a opatření“).

### **Těhotenství a kojení**

- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.
- Neužívejte přípravek Zomarist, jestliže jste těhotná nebo kojíte (viz také “Neužívejte Zomarist“).

Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Pokud při užívání přípravku Zomarist máte závratě, neříd'te ani neobsluhujte stroje.

## **3. Jak se Zomarist užívá**

Množství přípravku Zomarist, jaké mají lidé užívat, je různé a záleží na jejich zdravotním stavu. Váš lékař Vám řekne přesně, kolik tablet přípravku Zomarist máte užívat.

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka je jedna potahovaná tableta buď 50 mg/850 mg nebo 50 mg/1000 mg užívaná dvakrát denně.

Pokud máte zhoršenou funkci ledvin, může Vám lékař předepsat nižší dávku. Také pokud užíváte antidiabetikum známé jako sulfonylmočovina, Váš lékař Vám může předepsat nižší dávku.

Váš lékař Vám může předepsat tento lék samostatně nebo s určitými jinými léky, které snižují hladinu cukru v krvi.

### **Kdy a jak přípravek Zomarist užívat**

- Tablety polykejte celé a zapíjejte je sklenicí vody.
- Užívejte jednu tabletu ráno a druhou večer s jídlem nebo těsně po jídle. Užívání tablet těsně po jídle snižuje riziko žaludeční nevolnosti.

Pokračujte ve všech doporučeních týkajících se diety, které Vám dal Váš lékař, především pokud se to týká diabetické diety pro kontrolu tělesné hmotnosti. V tomto pokračujte i při užívání přípravku Zomarist.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Zomarist, než jste měl(a)**

Jestliže jste užil/a příliš mnoho tablet přípravku Zomarist, nebo někdo jiný užil Vaše tablety, řekněte to okamžitě lékaři nebo lékárníkovi. Může být nezbytné lékařské ošetření. Jestliže musíte navštívit lékaře nebo jít do nemocnice, vezměte s sebou balení léku včetně této příbalové informace.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Zomarist**

Jestliže jste zapomněl/a užít tabletu, vezměte si ji s následujícím jídlem, pokud to však není v době, kdy máte užít další dávku. Nezdvojnásobujte následující dávku (dvě tablety najednou), abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Zomarist**

Pokračujte v užívání tohoto léku, dokud Vám ho Váš lékař předepisuje, aby mohl i nadále kontrolovat Váš krevní cukr. Nepřestávejte užívat přípravek Zomarist, dokud Vám to neřekne Váš lékař. Pokud máte jakékoli otázky, jak dlouho budete tento lék užívat, zeptejte se svého lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Musíte **přestat užívat přípravek Zomarist a navštívit neprodleně svého lékaře**, jestliže se u Vás vyskytnou následující nežádoucí účinky:

- Přípravek Zomarist může způsobit velmi vzácný (může postihnout až 1 uživatele z 10 000), ale velmi závažný nežádoucí účinek označovaný jako laktátová acidóza (viz bod „Upozornění a opatření“). Pokud k tomu dojde, musíte **okamžitě ukončit užívání přípravku Zomarist a kontaktovat lékaře nebo nejbližší nemocniční pohotovost**, protože laktátová acidóza může vést ke kómatu.
- Angioedém (vzácně: mohou se vyskytnout u 1 z 1000 pacientů): Příznaky zahrnují otoky obličeje, jazyka nebo hrdla, potíže při polykání, potíže při dýchání, náhlý výskyt vyrážky nebo kopřivky, které mohou naznačovat reakci zvanou „angioedém“.
- Onemocnění jater (hepatitida) (vzácně): Příznaky zahrnují zežloutnutí kůže a očí, žaludeční nevolnost, ztráta chuti k jídlu nebo tmavě zbarvená moč, které mohou být známkou onemocnění jater (hepatitida).
- Zánět slinivky břišní (pankreatitida) (četnost není známa): příznaky zahrnují silnou a přetrvávající bolest v břiše (oblast žaludku), která může vystřelovat do zad, stejně jako pocit na zvracení a zvracení.

### **Jiné nežádoucí účinky**

U některých pacientů užívajících přípravek Zomarist se vyskytly následující nežádoucí účinky:

- Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 pacientů): nevolnost, zvracení, průjem, bolest žaludku a v jeho okolí (bolest břicha), ztráta chuti k jídlu.
- Časté (mohou se vyskytnout u 1 z 10 pacientů): závratě, bolest hlavy, nekontrolovatelný třes, kovová pachůť, nízká hladina glukózy.
- Méně časté (mohou se vyskytnout u 1 ze 100 pacientů): bolest kloubů, únava, zácpa, otoky rukou, kloubů nebo nohou (otoky).
- Velmi vzácné (mohou se vyskytnout u 1 z 10000 pacientů): bolest v hrdle, rýma, horečka;

známky vysoké hladiny kyseliny mléčné v krvi (známé jako laktátová acidóza), např. ospalost, silná nevolnost nebo zvracení, bolesti břicha, nepravidelná srdeční činnost nebo hluboké, rychlé dýchání; zčervenání kůže, svědění; snížená hladina vitamínu B12 (bledost, únava, psychické příznaky jako zmatenost nebo poruchy paměti).

U některých pacientů užívajících přípravek Zomarist a sulfonylmočovinu se vyskytly následující nežádoucí účinky:

- Časté : závratě, třes, slabost, nízká hladina glukózy v krvi, nadměrné pocení.

U některých pacientů užívajících přípravek Zomarist a inzulín se vyskytly následující nežádoucí účinky:

- Časté: bolest hlavy, zimnice, pocit na zvracení (nevolnost), nízká hladina cukru v krvi, pálení žáhy.
- Méně časté: průjem, nadýmání.

Od doby uvedení přípravku na trh byly pozorovány také následující nežádoucí účinky:

- Četnost výskytu není známa (z dostupných údajů nelze určit): svědivá vyrážka, zánět slinivky břišní, lokalizované odlupování kůže nebo puchýře, bolest svalů.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Zomarist uchovávat**

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na blistru a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte při teplotě do 30 °C.
- Uchovávejte v původním obalu (blistru), aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.



## 6. Obsah balení a další informace

### Co Zomarist obsahuje

- Léčivými látkami jsou vildagliptinum a metformini hydrochloridum.
- Jedna potahovaná tableta přípravku Zomarist 50 mg/850 mg obsahuje vildagliptinum 50 mg a metformini hydrochloridum 850 mg (odpovídá metforminum 660 mg).
- Jedna potahovaná tableta přípravku Zomarist 50 mg/1000 mg obsahuje vildagliptinum 50 mg a metformini hydrochloridum 1000 mg (odpovídá metforminum 780 mg).
- Dalšími složkami jsou: Hyprolosa, magnesium-stearát, hypromelosa, oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172), makrogol 4000 a mastek.

### Jak Zomarist vypadá a co obsahuje toto balení

Zomarist 50 mg/850 mg jsou žluté, oválné potahované tablety se zkosenými okraji, na jedné straně s vyznačením „NVR” a „SEH” na straně druhé.

Zomarist 50 mg/1000 mg jsou tmavě žluté, oválné potahované tablety se zkosenými okraji, na jedné straně s vyznačením „NVR” a „FLO” na straně druhé.

Zomarist je dostupný v baleních obsahujících 10, 30, 60, 120, 180 nebo 360 potahovaných tablet a ve vícečetných baleních obsahujících 120 (2x60), 180 (3x60) nebo 360 (6x60) potahovaných tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení a síly přípravku.

### Držitel rozhodnutí o registraci

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

### Výrobce

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Norimberk  
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **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

#### **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

**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

**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

**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

**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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>