

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Zomarist 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
Zomarist 50 mg/1000 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Zomarist 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg vildagliptin og 850 mg metformin hýdróklóríð (samsvarar 660 mg af metformini).

Zomarist 50 mg/1000 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg vildagliptin og 1000 mg metformin hýdróklóríð (samsvarar 780 mg af metformini).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Zomarist 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

Gul, sporöskjulaga filmuhúðuð tafla með sniðbrún, auðkennd með „NVR“ á annarri hliðinni og „SEH“ á hinni hliðinni.

Zomarist 50 mg/1000 mg filmuhúðaðar töflur

Dökkgul, sporöskjulaga filmuhúðuð tafla með sniðbrún, auðkennd með „NVR“ á annarri hliðinni og „FLO“ á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Zomarist er ætlað sem viðbót við mataræði og hreyfingu til að bæta blóðsykursstjórnun hjá fullorðnum með sykursýki af tegund 2:

- hjá sjúklingum sem ekki ná fullnægjandi stjórnun með metformin hýdróklóríði einu sér.
- hjá sjúklingum sem eru á samhliða meðferð með vildagliptini og metformin hýdróklóríði í sitt hvorri töflunni.
- samhliða öðrum lyfjum til meðferðar við sykursýki, þar með talið insúlíni, þegar þau veita ekki viðunandi blóðsykursstjórnun (sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.1 varðandi fyrirliggjandi upplýsingar um mismunandi samsetningar).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir með eðlilega nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði ≥ 90 ml/mín.)

Skammtar blóðsykurslækkandi meðferðar með Zomarist eiga að vera einstaklingsbundnir og byggjast á þeirri meðferðaráætlun sem gildir hjá sjúklingi, verkun og þolanleika, en eiga ekki að vera hærri en ráðlagður hámarksskammtur vildagliptins á sólarhring sem er 100 mg. Hefja má meðferð með Zomarist töflum annaðhvort af styrkleikanum 50 mg/850 mg eða 50 mg/1000 mg, tvisvar sinnum á sólarhring, ein tafla að morgni og önnur að kvöldi.

- Hjá sjúklingum sem ná ekki viðunandi blóðsykursstjórnun með þeim hámarksskammti sem þeir þola af metformini einu sér:

Upphafsskammtur Zomarist skal gefa vildagliptin sem 50 mg tvisvar á sólarhring (100 mg heildar sólarhringsskammtur) ásamt þeim skammti af metformini sem þegar er verið að taka.

- Hjá sjúklingum sem eru að skipta yfir af samhliða meðferð með vildagliptini og metformini í sitthvorri töflunni:

Hefja skal meðferð með Zomarist sem gefur sömu skammta af vildagliptini og metformini og þegar er verið að taka.

- Hjá sjúklingum sem ekki ná viðunandi blóðsykursstjórnun á tveggja lyfja meðferð með metformini og súlfónýlúrealyfi:

Skammtur Zomarist skal gefa vildagliptin sem 50 mg tvisvar á sólarhring (100 mg heildar sólarhringsskammtur) ásamt skammti af metformini sem er svipaður því sem þegar er verið að taka. Þegar Zomarist er notað samhliða súlfónýlúrealyfi, skal íhuga að minnka skammt af súlfónýlúrealyfinu til að draga úr hættu á blóðsykurslækkun.

- Hjá sjúklingum sem ekki ná viðunandi stjórn á tveggja lyfja meðferð með insúlíni og hámarksskammti af metformini sem þolist:

Skammtur Zomarist skal gefa vildagliptin sem 50 mg tvisvar á sólarhring (100 mg heildar sólarhringsskammtur) ásamt skammti af metformini sem er svipaður því sem þegar er verið að taka.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun vildagliptins og metformins í þriggja lyfja meðferð til inntöku, ásamt lyfi af flokki thiazolidindionlyfja.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (≥ 65 ára)

Metformin skilst út um nýrun og öldruðum sjúklingum hættir til að vera með skerta nýrnastarfsemi. Því skal hafa reglulegt eftirlit með nýrnastarfsemi hjá öldruðum sjúklingum í meðferð með Zomarist (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Mæla skal gaukulsíunarhraða (GFR) áður en meðferð með lyfjum sem innihalda metformin er hafin og að minnsta kosti árlega eftir það. Hjá sjúklingum í aukinni hættu á frekari versnun á nýrnastarfsemi og hjá öldruðum skal meta nýrnastarfsemi oftár, t.d. á 3-6 mánaða fresti.

Æskilegt er að skipta daglega hámarksskammtinum af metformini í 2-3 skammta á dag. Endurmeta skal þá áhættuþætti sem geta aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu (sjá kafla 4.4) áður en íhugað er að byrja meðferð með metformini hjá sjúklingum með gaukulsíunarhraða < 60 ml/mín.

Ef enginn hentugur styrkleiki Zomarist er í boði skal nota stök lyf með einu virku efni í stað samsetts lyfs í ákveðnum skömmtum.

Gaukulsíunarhraði ml/mín.	Metformín	Vildaglyptin
60-89	Hámarksskammtur á dag er 3000 mg Hugsanlega þarf að minnka skammta í tengslum við versnandi nýrnastarfsemi.	Ekki þarf að breyta skömmtum.
45-59	Hámarksskammtur á dag er 2000 mg Upphafsskammturinn er í það mesta helmingur af hámarksskammtinum.	Hámarksskammtur á sólarhring er 50 mg.
30-44	Hámarksskammtur á dag er 1000 mg Upphafsskammturinn er í það mesta helmingur af hámarksskammtinum.	
<30	Ekki má nota metformín	

Skert lifrarstarfsemi

Ekki má nota Zomarist hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, þar með talið sjúklingum með þéttni alanín aminotransferasa (ALAT) eða aspartat aminotransferasa (ASAT) > 3x eðlileg efri mörk fyrir meðferð (sjá kafla 4.3, 4.4 og 4.8).

Börn

Ekki er mælt með notkun Zomarist fyrir börn og unglunga (< 18 ára). Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Zomarist hjá börnum og unglungum (< 18 ára). Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Með því að taka Zomarist með mat eða rétt eftir mat má draga úr einkennum frá meltingarvegi af völdum metformíns (sjá einnig kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- Allar gerðir af bráðri efnaskiptablóðsýringu (svo sem mjólkursýrublóðsýring, ketónblóðsýring af völdum sykursýki)
- Fordá (forstigseinkenni meðvitundarleysis (pre-coma)) af völdum sykursýki
- Alvarleg nýrnabilun (gaukulsíunarhraði < 30 ml/mín.) (sjá kafla 4.4)
- Bráðaástand sem getur haft áhrif á nýrnastarfsemi, t.d.:
 - vökvaskortur,
 - alvarleg sýking,
 - lost,
 - notkun skuggaefnis sem inniheldur jöð, í bláæð (sjá kafla 4.4).
- Bráður eða langvinnur sjúkdómur sem getur valdið súrefnisskorti í vefjum, t.d.:
 - hjarta- eða öndunarbílun,
 - nýlegt hjartadrep,
 - lost.
- Skert lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8)
- Bráð áfengiseitrun, áfengissýki
- Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6)

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Zomarist kemur ekki í stað insúlíns hjá sjúklingum sem þurfa insúlín og á ekki að nota hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1.

Mjólkursýrublóðsýring

Mjólkursýrublóðsýring, sem kemur örsjaldan fyrir en er alvarlegur efnaskiptakvilli, kemur oftast fram við bráða versnandi nýrnastarfsemi eða hjarta- og öndunarfærasjúkdóma eða blóðsýkingu. Þegar bráð versnun nýrnastarfsemi á sér stað safnast metformin upp og eykur hættuna á mjólkursýrublóðsýringu.

Ef um vökvaskort er að ræða (alvarlegan niðurgang eða uppköst, hita eða skerta inntöku vökva) skal hætta tímabundið meðferð með metformini og ráðlagt er að hafa samband við heilbrigðisstarfsmann.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fá metformin þegar hefja á meðferð með lyfjum sem geta valdið bráðri skerðingu á nýrnastarfsemi (t.d. blóðþrýstingslækkandi lyf, þvagræsilyf og bólgueyðandi verkjalyf). Aðrir áhættuþættir mjólkursýrublóðsýringar eru óhófleg áfengisneysla, skert lifrarstarfsemi, óviðunandi stjórn á sykursýki, ketóneitrun, langvarandi fasta og hvers kyns ástand sem tengist súrefnisskort í vefjum, sem og samhliðanotkun lyfja sem geta valdið mjólkursýrublóðsýringu (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Upplýsa skal sjúklinga og/eða umönnunaraðila um hættuna á mjólkursýrublóðsýringu. Mjólkursýrublóðsýring einkennist af mæði (acidotic dyspnoea), kviðverkjum, sinadrætti og hitalækkun sem síðan fylgir dá. Ef grunur leikur á þessum einkennum ætti sjúklingurinn að hætta að taka metformin og leita tafarlaust til læknis. Niðurstöður greininga á rannsóknarstofu sýna fram á lækkað sýrustig blóðs (< 7,35), hækkuð mjólkursýrugildi í plasma (> 5 mmól/l) og aukið hlutfall anjóna-bils og laktats/pýruvats.

Lyfjagjöf jöðskuggaefna

Lyfjagjöf jöðskuggaefna í æð getur leitt til nýrakvilla af völdum skuggaefnis sem leiðir til metforminuppsöfnunar og aukinnar hættu á mjólkursýrublóðsýringu. Fyrir eða þegar myndgreiningin fer fram skal gera hlé á notkun metformins og ekki hefja notkun á ný fyrr en eftir að minnsta kosti 48 klst., að því tilskildu að nýrnastarfsemi hafi verið endurmetin og staðfest að hún sé stöðug, sjá kafla 4.2 og 4.5.

Nýrnastarfsemi

Mæla skal gaukulsíunarhraða áður en meðferð er hafin og reglulega eftir það, sjá kafla 4.2. Metformin er ekki ætlað sjúklingum með gaukulsíunarhraða < 30 ml/mín. og hætta skal meðferð tímabundið þegar um er að ræða ástand sem hefur áhrif á nýrnastarfsemi, sjá kafla 4.3).

Gæta skal varúðar við samhliðanotkun lyfja sem geta haft áhrif á nýrnastarfsemi, leitt til marktækrar breytingar á blóðflæði eða hamlað flæði um nýru og aukið altæka útsetningu fyrir metformini (sjá kafla 4.5).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki má nota Zomarist hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, þar með talið sjúklingum með þéttni ALAT eða ASAT > 3x eðlileg efri mörk fyrir meðferð (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.8).

Eftirlit með lifrarendímum

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum um truflun á lifrarstarfsemi (þar með talið lifrabólgu) í tengslum við notkun vildagliptins. Í þessum tilvikum voru sjúklingarnir yfirleitt einkennalausir, án klínískra afleiðinga og niðurstöður úr rannsóknum á lifrarstarfsemi urðu aftur eðlilegar eftir að meðferð var hætt. Gera skal rannsóknir á lifrarstarfsemi áður en meðferð með Zomarist er hafin til þess að finna grunnildi sjúklingsins. Hafa skal eftirlit með lifrarstarfsemi meðan á meðferð með Zomarist stendur, á þriggja mánaða fresti fyrsta árið og með reglulegu millibili eftir það. Hjá sjúklingum sem hafa hækkuð transamínasagildi skal staðfesta niðurstöðurnar með því að endurtaka rannsóknir á lifrarstarfsemi og eftir það skal gera tíðar rannsóknir á lifrarstarfsemi þar til gildin verða aftur innan eðlilegra marka. Ef hækkun á ASAT eða ALAT sem nemur þreföldum eðlilegum efri mörkum eða meira er viðvarandi, er mælt með því að hætta meðferð með Zomarist. Hjá sjúklingum sem fá gulu eða önnur einkenni sem benda til truflunar á lifrarstarfsemi skal hætta meðferð með Zomarist.

Eftir að meðferð með Zomarist hefur verið hætt og niðurstöður úr rannsóknum á lifrarstarfsemi eru orðnar eðlilegar, skal ekki hefja aftur meðferð með Zomarist.

Húðkvillar

Greint hefur verið frá húðvandamálum í tengslum við notkun vildagliptins, m.a. blöðrum og sáramyndunum á útlimum apa í forklínískum eiturefnafræðilegum rannsóknum (sjá kafla 5.3). Þó að tíðni húðvandamála hafi ekki verið aukin í klínískum rannsóknum var takmörkuð reynsla fyrir hendi hjá sjúklingum með fylgikvilla í húð vegna sykursýki. Ennfremur hefur verið greint frá sárum með blöðrum og flagnandi húð eftir markaðssetningu lyfsins. Því er mælt með því að fylgst sé með húðvandamálum s.s. blöðrumyndun og sáramyndun í hefðbundnu eftirliti með sykursýkisjúklingum.

Bráð brisbólga

Notkun vildagliptins hefur verið tengd við aukna hættu á bráðri brisbólgu. Upplýsa skal sjúklinga um einkenni bráðrar brisbólgu.

Ef grunur er um brisbólgu skal hætta meðferð með vildagliptini. Ef bráð brisbólga er staðfest skal ekki hefja meðferð með vildagliptini að nýju. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með sögu um bráða brisbólgu.

Blóðsykurslækkun

Vitað er að súlfónýlúrealyf geta valdið blóðsykurslækkun. Sjúklingar á meðferð með vildagliptini ásamt súlfónýlúrealyfi geta verið í hættu á að fá blóðsykurslækkun. Því skal hafa í huga að minnka skammt súlfónýlúrealyfs til að draga úr hættu á blóðsykurslækkun.

Skurðaðgerð

Við skurðaðgerð með svæfingu, mænu- eða utanbastsdeyfingu verður að gera hlé á metforminmeðferð. Meðferðina skal ekki hefja að nýju fyrr en 48 klukkustundum eftir aðgerð eða þegar sjúklingur getur nærst á ný og að því tilskildu að nýrnastarfsemi hafi verið endurmetin og að hún sé stöðug.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar formlegar rannsóknir á milliverkunum hafa verið gerðar fyrir Zomarist. Eftirfarandi yfirlit sýnir þær upplýsingar sem til eru varðandi hvort virka efnið fyrir sig.

Vildagliptin

Vildagliptin hefur litla tilhneigingu til milliverkana við önnur lyf sem gefin eru samhliða. Þar sem vildagliptin er ekki hvarfefni fyrir cytókróm P (CYP) 450 ensímið og hindrar hvorki né hvetur CYP 450 ensím, er ekki líklegt að það hafi milliverkanir við virk efni sem eru hvarfefni, hemlar eða hvatar þessara ensíma.

Niðurstöður klínískra rannsókna sem gerðar voru á sykursýkilyfjum til inntöku, pioglitazoni, metformini og glyburídi samhliða vildagliptini hafa ekki sýnt neinar milliverkanir af klínískri þýðingu m.t.t. lyfjahvarfa hjá markhópnum.

Rannsóknir á milliverkunum við digoxin (P-glycoprótein hvarfefni) og warfarin (CYP2C9 hvarfefni) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum hafa ekki sýnt neinar milliverkanir af klínískri þýðingu m.t.t. lyfjahvarfa eftir samhliða gjöf vildagliptins.

Rannsóknir á milliverkunum við amlodipin, ramipril, valsartan og simvastatin voru gerðar hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Í þessum rannsóknum komu ekki fram neinar milliverkanir af klínískri þýðingu m.t.t. lyfjahvarfa eftir samhliða gjöf vildagliptins. Hins vegar hefur þetta ekki verið staðfest hjá markhópnum.

Samhliðameðferð með ACE-hemlum

Aukin hættu getur verið á ofnæmisþjúg hjá sjúklingum á samhliðameðferð með ACE-hemlum (sjá kafla 4.8).

Eins og á við um önnur sykursýkilyf til inntöku geta tiltekin virk efni dregið úr blóðsykurslækkandi áhrifum vildagliptins, s.s. tíazíð, barksterar, skjaldkirtilslyf og adrenvirk lyf.

Metformin

Ekki er mælt með samhliða notkun

Áfengi

Áfengiseitrun tengist aukinni hættu á mjólkursýrublóðsýringu, einkum í þeim tilvikum sem um föstu, vannæringu eða skerta lifrarstarfsemi er að ræða.

Joðskuggaefni

Fyrir eða þegar myndgreiningin fer fram skal gera hlé á notkun metformins og ekki hefja notkun á ný fyrir en eftir að minnsta kosti 48 klst., að því tilskildu að nýrnastarfsemi hafi verið endurmetin og staðfest að hún sé stöðug (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Samsetningar sem krefjast varúðar við notkun

Sum lyf geta haft neikvæð áhrif á nýrnastarfsemi, sem getur aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu, t.d. bólgueyðandi verkjalyf, þar með taldir sértækir cýkló-oxýgenasa (COX) II-hemlar, ACE-hemlar, angiotensín II-viðtakablokkar og þvagræsilyf, einkum hávirkni þvagræsilyf. Nauðsynlegt er að fylgjast náið með nýrnastarfsemi þegar notkun slíkra lyfja samhliða metformini er hafin eða við samhliða notkun þeirra og metformins.

Sykursterar, beta-2-örvar og þvagræsilyf hafa sykurlekkandi eiginleika. Upplýsa skal sjúklinginn og framkvæma tíðari mælingar á blóðsykri, einkum í upphafi meðferðar. Ef þörf er á, má vera að aðlaga þurfi skammta Zomarist meðan á samhliða meðferð stendur og við lok hennar.

ACE-hemlar (angiotensin converting enzyme) geta dregið úr magni blóðsykurs. Ef þörf er á, skal aðlaga skammta sykursýkilyfsins meðan á meðferð með öðrum lyfjum stendur og við lok meðferðar með þeim.

Samhliðanotkun með lyfjum sem hafa áhrif á sameiginleg flutningskerfi í nýrnarpíplunum sem taka þátt í brotthvarfi metformins um nýru (t.d. flutningsprótein lífrænna katjóna-2 [OCT2] / MATE hemlar [multidrug and toxin extrusion inhibitors] svo sem ranolazin, vandetanib, dolutegravir og cimetidin) getur aukið altæka útsetningu fyrir metformini.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun Zomarist á meðgöngu. Hvað vildagliptin varðar hafa dýrarannsóknir sýnt eiturverkanir stórra skammta á æxlun. Hvað metformin varðar hafa dýrarannsóknir ekki sýnt eiturverkanir á æxlun. Rannsóknir á dýrum sem gerðar hafa verið á vildagliptini og metformini hafa ekki sýnt fram á vansköpunaráhrif, en hafa sýnt eiturverkanir á fóstur við skammta sem hafa eiturverkanir á móður (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Ekki má nota Zomarist á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Dýrarannsóknir sýna að bæði metformin og vildagliptin skiljast út í móðurmjólk. Ekki er þekkt hvort vildagliptin skilst út í brjóstamjólk, en metformin skilst út í brjóstamjólk í litlu magni. Bæði vegna hugsanlegrar hættu á blóðsykurslækkun hjá nýburum í tengslum við notkun metformins og skorts á upplýsingum um notkun vildagliptins hjá mönnum, eiga konur sem hafa barn á brjósti ekki að nota Zomarist (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif Zomarist á frjósemi hjá mönnum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjúklingar sem finna fyrir aukaverkun eins og sundli ættu að forðast að aka farartækjum eða nota vélar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Upplýsingar um öryggi voru fengnar frá alls 6.197 sjúklingum sem fengu vildagliptin/metformin í slembuðum samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Af þessum sjúklingum fengu 3.698 sjúklingar vildagliptin/metformin og 2.499 sjúklingar fengu lyfleysu/metformin.

Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á meðferð með Zomarist. Hins vegar hefur verið sýnt fram á jafngildi aðgengis (bioequivalence) Zomarist og vildagliptins og metformins sem gefin eru samhliða (sjá kafla 5.2).

Meirihluti aukaverkananna var vægur og tímabundinn, þannig að ekki var þörf á að hætta meðferð. Engin tengsl komu fram milli aukaverkana og aldurs, kynþáttar, tímalengdar meðferðar eða daglegrar skammtastærðar. Notkun vildagliptins tengist hættu á brisbólgu. Greint hefur verið frá mjólkursýrublóðsýringu í kjölfar notkunar metformins, einkum hjá sjúklingum með undirliggjandi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Aukaverkanir settar upp í töflu

Aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum sem fengu vildagliptin í tvíblindum klínískum rannsóknum eitt sér og sem viðbótarmeðferð eru taldar upp hér að neðan eftir líffærakerfum og rauntíðni. Tíðnin er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $\leq 1/1.000$, koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1 Aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum sem fengu vildagliptin og metformin (hvort í sínu lagi eða sem fasta samsetningu) eða ásamt annarri sykursýkimeðferð, í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu

Líffæraflokkur - aukaverkun	Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Sýking í efri öndunarvegi	Algengar
Nefkoksbólga	Algengar
Efnaskipti og næring	
Blóðsykurslækkun	Sjaldgæfar
Minnkuð matarlyst	Sjaldgæfar
Minnkað frásog B ₁₂ -vítamíns og mjólkursýrublóðsýring	Koma örsjaldan fyrir*
Taugakerfi	
Sundl	Algengar
Höfuðverkur	Algengar
Skjálfti	Algengar
Málmbragð í munni	Sjaldgæfar
Meltingarfæri	
Uppköst	Algengar
Niðurgangur	Algengar
Ógleði	Algengar
Vélindabakflæði	Algengar
Uppþemba	Algengar
Hægðatregða	Algengar
Kviðverkir, þ.m.t. í efri hluta kviðar	Algengar
Brisbólga	Sjaldgæfar
Lifur og gall	
Lifrabólga	Sjaldgæfar
Húð og undirhúð	
Ofsviti	Algengar
Klái	Algengar
Útbrot	Algengar
Húðbólga	Algengar
Hörundsroði	Sjaldgæfar
Ofsaklái	Sjaldgæfar
Flagnandi húðskemmdir með blöðrum, þar með talið bóluþróttarþrá	Tíðni ekki þekkt†
Húðæðabólga	Tíðni ekki þekkt†
Stoðkerfi og bandvefur	
Liðverkir	Algengar
Vöðvaverkir	Sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Máttleysi	Algengar
Þreyta	Sjaldgæfar
Kuldahrollur	Sjaldgæfar
Þjúgur á útlimum	Sjaldgæfar
Rannsóknaniðurstöður	
Óeðlilegar niðurstöður úr prófum á lifrarstarfsemi	Sjaldgæfar
* Aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum sem fengu einlyfjameðferð með metformini og komu ekki fram hjá sjúklingum sem fengu fasta samsetningu með vildagliptini+metformini. Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir metformin fyrir frekari upplýsingar.	
† Byggt á reynslu eftir markaðssetningu.	

Lýsing á völdum aukaverkunum

Vildagliptin

Skert lifrarstarfsemi

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum truflunar á lifrarstarfsemi (þar með talið lifrabólgu) við notkun vildagliptins. Í þessum tilvikum voru sjúklingarnir yfirleitt einkennalausir, án klínískra afleiðinga og lifrarstarfsemin varð aftur eðlileg eftir að meðferð var hætt. Samkvæmt upplýsingum úr samanburðarrannsóknnum þar sem lyfið var gefið sem einlyfjameðferð eða sem viðbótarmedferð, sem stóðu yfir í allt að 24 vikur, var tíðni hækkunar á ALAT eða ASAT $\geq 3x$ eðlileg efri mörk (skilgreind sem til staðar við a.m.k. tvær mælingar samfleytt eða í síðustu lækniheimsókn meðan á meðferð stóð) 0,2% fyrir vildagliptin 50 mg einu sinni á sólarhring, 0,3% fyrir vildagliptin 50 mg tvisvar sinnum á sólarhring og 0,2% fyrir öll samanburðarlyfin. Þessar hækkanir á transamínósum voru almennt án einkenna, voru ekki stigvaxandi í eðli sínu og tengdust hvorki gallteppu né gulu.

Ofnæmisbjúgur

Mjög sjaldgæf tilfelli ofnæmisjúgs við vildagliptinmeðferð hafa verið skráð af svipaðri tíðni og hjá samanburðarhópi. Hærra hlutfall var skráð þegar vildagliptin var gefið samhliða ACE-hemli. Meirihluti tilvika var vægur og gekk til baka þegar meðferð með vildagliptini var haldið áfram.

Blóðsykurslækkun

Blóðsykurslækkun var sjaldgæf þegar vildagliptin (0,4%) var gefið sem einlyfjameðferð í samanburðarrannsóknnum á einlyfjameðferð og virku samanburðarlyfi eða lyfleysu (0,2%). Ekki var tilkynnt um nein veruleg eða alvarleg tilvik blóðsykurslækkunar. Þegar lyfið var notað sem viðbót við metformin kom blóðsykurslækkun fyrir hjá 1% sjúklinga sem fengu vildagliptin og hjá 0,4% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Þegar pioglitazoni var bætt við kom blóðsykurslækkun fyrir hjá 0,6% sjúklinga sem fengu vildagliptin og hjá 1,9% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Þegar súlfónýlúrealyfi var bætt við kom blóðsykurslækkun fyrir hjá 1,2% sjúklinga sem fengu vildagliptin og hjá 0,6% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Þegar súlfónýlúrealyfi og metformini var bætt við kom blóðsykurslækkun fyrir hjá 5,1% sjúklinga sem fengu vildagliptin og hjá 1,9% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Hjá sjúklingum sem fengu vildagliptin ásamt insúlíni var tíðni blóðsykurslækkunar 14% hjá þeim sem fengu vildagliptin og 16% hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Metformin

Minnkað frásog B₁₂-vítamíns

Minnkað frásog B₁₂-vítamíns ásamt lækkaðri sermisþéttni hefur örsjaldan komið fyrir hjá sjúklingum í langtímameðferð með metformini. Ráðlagt er að íhuga slíka orsök ef sjúklingurinn fær risakímfrumnablóðleysi (megaloblastic anaemia).

Lifrarstarfsemi

Greint hefur verið frá einstökum tilvikum óeðlilegra lifrarprófa eða lifrabólgu sem gengu til baka þegar meðferð með metformini var hætt.

Meltingarfæri

Aukaverkanir á meltingarfæri koma oftast fyrir í upphafi meðferðar og hverfa í flestum tilvikum af sjálfu sér. Til að koma í veg fyrir þessar aukaverkanir er mælt með því að taka metformin í tveimur skömmtum á sólarhring með mat eða eftir mat. Einnig má bæta þol meltingarfæranna með því að auka skammtana smám saman.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmun Zomarist.

Vildagliptin

Upplýsingar varðandi ofskömmun vildagliptins eru takmarkaðar.

Einkenni

Upplýsingar um líkleg einkenni ofskömmunar eru fengnar úr rannsókn á þoli við aukna skammta hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu vildagliptin í 10 daga. Við 400 mg komu fram þrjú tilvik vöðvaverkja og einstök tilvik vægra, tímabundinna húðskyntruflana, hita, bjúgs og tímabundinnar hækkunar á lípasa gildum. Við 600 mg fékk einn einstaklingur bjúg á fætur og hendur og hækkun á kreatínfosfókínasa (CPK), ASAT, CRP (C-reactive protein) og mýóglóbíngildum. Þrír aðrir einstaklingar fengu bjúg á fætur með húðskyntruflunum í tveimur tilvikum. Öll einkenni og óeðlilegar niðurstöður blóðrannsókna gengu til baka án meðferðar eftir að inntöku rannsóknarlyfsins var hætt.

Metformin

Mikil ofskömmun metformins (eða samhliða hætta á mjólkursýrublóðsýringu) getur leitt til mjólkursýrublóðsýringar, sem er lífshættulegt ástand og verður að meðhöndla á sjúkrahúsi.

Meðhöndlun

Áhrifaríkasta leiðin til að fjarlægja metformin er blóðskilun. Vildagliptin er hins vegar ekki hægt að fjarlægja með blóðskilun þrátt fyrir að hægt sé að fjarlægja helsta umbrotsefni þess (LAY 151), sem myndast við vatnsrof, með blóðskilun. Stuðningsmeðferð er ráðlögð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sykursýkilyf, blóðsykurslækkandi lyf til inntöku í blöndum, ATC-flokkur: A10BD08

Verkunarháttur

Zomarist er blanda tveggja sykursýkilyfja með samleggjandi verkun til að bæta blóðsykursstjórn hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Vildagliptin tilheyrir flokki lyfja sem bæta virkni briseyja og metformin hýdróklóríð tilheyrir flokki biguaníða.

Vildagliptin, sem tilheyrir flokki lyfja sem bæta virkni briseyja, er öflugur og sértækur DPP-4 (dipeptidyl-peptidase-4) hemill. Meginverkun metformins er að draga úr framleiðslu glúkósa í lifur.

Lyfhrif

Vildagliptin

Meginverkun vildagliptins er að hamla DPP-4 (dipeptidyl-peptidase-4), ensíminu sem ber ábyrgð á niðurbroti innkirtlahormónanna GLP-1 (glucagon-like peptide 1) og GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide).

Gjöf vildagliptins leiðir til hraðrar og algjörar hömlunar á DPP-4 virkni, sem leiðir til hækkaðra innlægra (endogenous) gilda innkirtlahormónanna GLP-1 (glucagon-like peptide 1) og GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide), við föstu og eftir máltíðir.

Með því að auka innlægt magn þessara innkirtlahormóna eykur vildagliptin næmi betafrumna fyrir glúkósa, sem leiðir til aukinnar glúkósaáhrar insúlínseytingar. Meðferð með vildagliptini, 50-100 mg á sólarhring hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 bætti marktækt vísa um starfsemi betafrumna þ.á m. HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), proinsulín/insulín hlutfallið og mælingar á svörun betafrumna úr sýnum sem tekin voru með stuttu millibili í prófi á þoli fyrir máltíðum (meal tolerance test). Hjá einstaklingum sem ekki eru sykursjúkir (hafa eðlilegan blóðsykur) örvar vildagliptin ekki insúlínseytingu og dregur ekki úr þéttni glúkósa.

Með því að auka innlæg GLP-1 gildi, eykur vildagliptin einnig næmi alfafrumna fyrir glúkósa, sem leiðir til glúkagonseytingar sem hæfir glúkósamagninu.

Aukin hækkun á insúlín/glúkagon hlutfallinu við blóðsykurshækkun vegna hækkunar innkirtlahormónagilda leiðir til minnkunar á framleiðslu glúkósa í lifur, við föstu og eftir máltíðir, sem leiðir til lækkunar blóðsykurs.

Þekkt áhrif hækkaðra GLP-1 gilda, að seinka magatæmingu, koma ekki fram við vildagliptin meðferð.

Metformin

Metformin er biguaníð með blóðsykurslækkandi áhrif. Það dregur bæði úr glúkósa í plasma í upphafi og eftir máltíðir. Það örvar ekki seyti insúlíns og veldur þar af leiðandi ekki blóðsykurslækkun eða aukinni þyngdaraukningu.

Blóðsykurslækkandi áhrif metformins eru þrennskonar:

- það dregur úr framleiðslu glúkósa í lifur með því að hamla nýmyndun glúkósa og glýkógenlosun;
- í vöðva, það eykur líttillega insúlínnæmni, bætir upptöku glúkósa og nýtingu;
- það seinkar frásogi glúkósa úr þörmunum.

Metformin örvar framleiðslu innanfrumuglýkógens með því að verka á glýkógen syntasa og eykur flutningsgetu ákveðinna flutningsefna glúkósa í frumuhimnu (GLUT-1 og GLUT-4).

Óháð verkun þess á blóðsykur, hefur metformin jákvæð áhrif á umbrot fitu hjá mönnum. Sýnt hefur verið fram á þetta við ráðlagða skammta í klínískum samanburðarrannsóknum á meðallangri og langtímameðferð. Metformin dregur úr magni heildarkólesteróls, LDL kólesteróls og þrigglýseríða í sermi.

Í framsýnu slembirannsókninni UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) hefur verið sýnt fram á langtímaávinning af öflugri blóðsykursstjórn hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Greining á niðurstöðum fyrir of þunga sjúklinga sem fengu meðferð með metformini eftir að breyting á mataræði einu sér dugði ekki, sýndi:

- marktæka minnkun á raunáhættu (absolute risk) á öllum sykursýkitengdum fylgikvillum hjá hópnum sem fékk metformin (29,8 tilvik/1.000 sjúklingaár) samanborið við breytt mataræði eitt sér (43,3 tilvik/1.000 sjúklingaár), $p=0,0023$, og samanborið við samanlagðar niðurstöður úr hópnum sem fengu súlfónýlúrea eða insulín eitt sér (40,1 tilvik/1.000 sjúklingaár), $p=0,0034$;
- marktæka minnkun á raunáhættu á dauðsföllum tengdum sykursýki: Metformin 7,5 tilvik/1.000 sjúklingaár, breytt mataræði eitt sér 12,7 tilvik/1.000 sjúklingaár, $p=0,017$;

- marktæka minnkun á raunáhættu á dauðsföllum í heild: Metformin 13,5 tilvik/1.000 sjúklingaár samanborið við breytt mataræði eitt sér 20,6 tilvik/1.000 sjúklingaár ($p=0,011$), og samanborið við samanlagðar niðurstöður úr hópnum sem fengu sulfónýlúrea eða insúlín eitt sér 18,9 tilvik/1.000 sjúklingaár ($p=0,021$);
- marktæka minnkun á raunáhættu á hjartadrepum: Metformin 11 tilvik/1.000 sjúklingaár, breytt mataræði eitt sér 18 tilvik/1.000 sjúklingaár ($p=0,01$).

Verkun og öryggi

Þegar meðferð með vildagliptini var bætt við hjá sjúklingum sem ekki tókst að ná fullnægjandi blóðsykursstjórn hjá þrátt fyrir meðferð með metformini einu sér, leiddi það til tölfræðilega marktækra lækkana á meðaltali HbA_{1c}, samanborið við lyfleysu (mismunur milli hópa var -0,7% hjá þeim sem fengu vildagliptin 50 mg og -1,1% hjá þeim sem fengu vildagliptin 100 mg) eftir 6 mánaða viðbótarmeðferð. Hlutfall sjúklinga sem náði $\geq 0,7\%$ lækkun á HbA_{1c} miðað við upphafsgildi var tölfræðilega marktækt hærra í báðum hópnum sem fengu vildagliptin ásamt metformini (46% og 60%, tilgreint í sömu röð) en í hópnum sem fékk metformin ásamt lyfleysu (20%).

Í 24 vikna rannsókn var vildagliptin (50 mg tvisvar sinnum á sólarhring) borið saman við pioglitazon (30 mg einu sinni á sólarhring) hjá sjúklingum sem ekki náðu viðunandi blóðsykursstjórn með metformini (meðal dagsskammtur: 2020 mg). Meðalminnkun frá upphafsgildi HbA_{1c}, sem var 8,4%, var -0,9% þegar vildagliptini var bætt við metformin og -1,0% þegar pioglitazoni var bætt við metformin. Meðalþyngdaraukning um +1,9 kg kom fram hjá sjúklingum sem fengu pioglitazon til viðbótar við metformin borið saman við +0,3 kg hjá þeim sem fengu vildagliptin til viðbótar við metformin.

Í klínískri rannsókn sem stóð yfir í 2 ár var vildagliptin (50 mg tvisvar á sólarhring) borið saman við glimepirid (allt að 6 mg/sólarhring – meðalskammtur eftir 2 ár: 4,6 mg) hjá sjúklingum sem voru á meðferð með metformini (meðal dagsskammtur: 1894 mg). Upphafsgildi HbA_{1c} var að meðaltali 7,3%, eftir 1 ár var meðalminnkun HbA_{1c} -0,4% þegar vildagliptini var bætt við metformin og -0,5% þegar glimepiridi var bætt við metformin. Þyngdarbreyting hjá þeim sem fengu vildagliptin var -0,2 kg samanborið við +1,6 kg hjá þeim sem fengu glimepirid. Tíðni blóðsykurslækkunar var marktækt lægri hjá hópnum sem fékk vildagliptin (1,7%) en hjá hópnum sem fékk glimepirid (16,2%). Við lok rannsóknarinnar (2 ár) var HbA_{1c} sambærilegt við upphafsgildi hjá báðum meðferðarhópnum og þyngdarbreytingar og munur á tíðni blóðsykurslækkunar héldust áfram.

Í 52 vikna rannsókn var vildagliptin (50 mg tvisvar sinnum á sólarhring) borið saman við gliclazid (meðalsólarhringsskammtur: 229,5 mg) hjá sjúklingum sem ekki náðu viðunandi blóðsykursstjórn með metformini (skammtur metformins í upphafi var 1928 mg/sólarhring). Eftir 1 ár var meðalminnkun HbA_{1c} -0,81% þegar vildagliptini var bætt við metformin (upphafsgildi HbA_{1c} var að meðaltali 8,4%) og -0,85% þegar gliclazidi var bætt við metformin (upphafsgildi HbA_{1c} var að meðaltali 8,5%); tölfræðilegt jafngildi (non-inferiority) náðist (95% CI -0,11 – 0,20). Þyngdarbreyting hjá þeim sem fengu vildagliptin var +0,1 kg samanborið við +1,4 kg þyngdaraukningu hjá þeim sem fengu gliclazid.

Í 24 vikna rannsókn var lagt mat á verkun staðlaðrar samsetningar vildagliptins og metformins (smám saman aukið upp í 50 mg/500 mg skammt tvisvar á sólarhring eða 50 mg/1000 mg tvisvar á sólarhring) sem upphafsmeðferð hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður verið á lyfjameðferð. Vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg tvisvar á sólarhring lækkaði HbA_{1c} um -1,82%, vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg tvisvar á sólarhring um -1,61%, metformin 1000 mg tvisvar á sólarhring um -1,36% og vildagliptin 50 mg um -1,09%, frá upphafsgildi HbA_{1c} sem var að meðaltali 8,6%. Lækkun HbA_{1c} sem kom fram hjá sjúklingum sem voru með upphafsgildi $\geq 10,0\%$ var meiri.

Gerð var 24 vikna slembiröðuð, tvíblind, samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 318 sjúklingum til þess að meta verkun og öryggi vildagliptins (50 mg tvisvar á sólarhring), í samsettri meðferð með metformini (≥ 1500 mg á sólarhring) og glimepiridi (≥ 4 mg á sólarhring). Samsett meðferð með vildagliptini, metformini og glimepiridi lækkaði HbA_{1c} marktækt samanborið við lyfleysu. Lyfleysuadlöguð meðallækkun frá meðalupphafsgildi HbA_{1c} 8,8%, var -0,76%.

Gerð var fimm ára fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind rannsókn (VERIFY) hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 til þess að meta verkun snemmtækrar samsettrar meðferðar með vildagliptini og metformini (N=998) samanborið við hefðbundna meðferð sem er hafin með metformini einu sér og síðan vildagliptini bætt við (runubundinn meðferðarhópur) (N=1.003) hjá nýlega greindum sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Samsett meðferð með vildagliptini 50 mg tvisvar á sólarhring ásamt metformini leiddi til tölfraðilegrar og klínískt marktækrar hlutfallslegrar minnkunar á áhættu hvað varðar „tíma þar til staðfest er að meðferðarrestur varð á upphaflegri meðferð“ (HbA_{1c} gildi ≥7%) samanborið við meðferð með metformini einu sér hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem ekki höfðu áður fengið meðferð, á 5 ára rannsóknartímanum (HR [95% CI]: 0,51 [0,45; 0,58]; p<0,001). Tíðni meðferðarrests á upphaflegu meðferðinni (HbA_{1c} gildi ≥7%) var 429 (43,6%) sjúklingar í hópnum sem fékk samsetta meðferð og 614 (62,1%) sjúklingar í runubundna meðferðarhópnum.

Gerð var 24 vikna slembiröðuð, tvíblind, samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 449 sjúklingum til þess að meta verkun og öryggi vildagliptins (50 mg tvisvar á sólarhring) í samsettri meðferð með föstum skammti af grunninsúlíni eða fyrirfram blönduðu insúlíni (sólarhringsskammtur var að meðaltali 41 eining), ásamt metformini (N=276) eða án metformins (N=173). Vildagliptin í samsettri meðferð með insúlíni lækkaði HbA_{1c} marktækt samanborið við lyfleysu. Í rannsóknarhópnum í heild var lyfleysuaðlöguð meðallækkun frá meðalupphafsgildi HbA_{1c} 8,8%, -0,72%. Í undirhópnum sem fékk meðferð með insúlíni og metformini var lyfleysuaðlöguð meðallækkun HbA_{1c} -0,63% og hjá undirhópnum sem fékk meðferð með insúlíni án samhliða meðferðar með metformini var lyfleysuaðlöguð meðallækkun HbA_{1c} -0,84%. Tíðni blóðsykurslækkunar í rannsóknarhópnum í heild var 8,4% í vildagliptin hópnum en 7,2% í lyfleysuhópnum. Sjúklingar sem fengu vildagliptin þyngdust ekki (+0,2 kg) en þeir sem fengu lyfleysu léttust (-0,7 kg).

Í annarri 24 vikna rannsókn hjá sjúklingum með langt gengna sykursýki af tegund 2 sem ekki hefur náðst viðunandi stjórn á með insúlíni (stuttverkandi eða langverkandi, meðalskammtur insúlíns 80 a.e./sólarhring), var meðallækkun HbA_{1c} þegar vildagliptin (50 mg tvisvar á sólarhring) var bætt við insúlín, tölfraðilega marktækt meiri en þegar lyfleysu var bætt við insúlín (0,5% samanborið við 0,2%). Tíðni blóðsykurslækkunar var lægri hjá hópnum sem fékk vildagliptin en hjá lyfleysuhópnum (22,9% samanborið við 29,6%).

Áhættubættir hjarta- og æðasjúkdóma

Safngreining á hjarta- og æðatilvikum með óháðum hætti og framsýnum niðurstöðum úr 37 III og IV stigs klínískum rannsóknum á einlyfjameðferð og samhliðameðferð sem stóðu yfir lengur en í 2 ár (meðaltímalengd meðferðar með vildagliptini var 50 vikur og 49 vikur fyrir samanburðarmeðferð) sýndi að meðferð með vildagliptini tengdist ekki aukinni hættu á hjarta- og æðasjúkdómum samanborið við samanburðarmeðferð. Samsettur endapunktur staðfesta alvarlegra hjarta- og æðatilvika (major adverse cardiovascular events) þar með talið bráðs hjartadreps, heilaslags eða dauðsfalls af völdum hjarta- og æðasjúkdóms var svipaður fyrir vildagliptin og fyrir sambland af virkum samanburði og lyfleysu [Mantel-Haenszel áhættuhlutfall (M-H RR) 0,82 (95% öryggisbil 0,61-1,11)]. Alvarlegt hjarta- og æðatilvik kom fyrir hjá 83 af 9.599 (0,86%) sjúklingum á meðferð með vildagliptini og hjá 85 af 7.102 (1,20%) sjúklingum á samanburðarmeðferð. Mat á hverju hjarta- og æðatilviki fyrir sig sýndi enga aukna áhættu (svipað M-H RR). Greint var frá staðfestum tilvikum hjartabilunar, sem skilgreind voru sem hjartabilun sem krafðist sjúkrahúsinnlagnar eða ný tilvik hjartabilunar, hjá 41 (0,43%) sjúklingi á meðferð með vildagliptini og 32 (0,45%) sjúklingum á samanburðarmeðferð þar sem M-H RR er 1,08 (95% öryggisbil 0,68-1,70).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á vildagliptini í samsetningu með metformini hjá öllum undirhópum barna með sykursýki af tegund 2 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Zomarist

Frásög

Sýnt hefur verið fram á jafngildi aðgengis Zomarist í þremur skammtastyrkleikum (50 mg/500mg, 50 mg/850 mg og 50 mg/1000 mg) og samsetninga vildagliptins og metformin hýdróklóríðs taflna í samsvarandi skömmtum.

Matur hefur ekki áhrif á magn og hraða frásogs vildagliptins úr Zomarist. Hraði og magn frásogs metformins úr Zomarist 50 mg/1000 mg minnkaði þegar það var gefið með mat eins og sést á því að C_{max} minnkaði um 26%, AUC um 7% og T_{max} seinkaði (2,0-4,0 klst.).

Eftirfarandi niðurstöður sýna lyfjahvörf hvors virka efnisins í Zomarist fyrir sig.

Vildagliptin

Frásög

Eftir inntöku á fastandi maga, frásogast vildagliptin hratt, með hámarksblóðþéttni eftir 1,7 klukkustundir. Matur seinkar hámarksplasmaþéttni örlítið, eða í 2,5 klukkustundir, en breytir ekki heildarútsögn fyrir lyfinu (AUC). Inntaka vildagliptins með mat leiddi til lækkunar á C_{max} (19%) samanborið við inntöku á fastandi maga. Hins vegar er umfang breytingarinnar ekki klínískt marktækt, þannig að vildagliptin má taka með eða án matar. Raunaðgengi er 85%.

Dreifing

Próteinbinding vildagliptins í plasma er lítil (9,3%) og vildagliptin dreifist jafnt milli plasma og rauðra blóðkorna. Meðaldreifingarrúmmál vildagliptins við jafnvægi eftir gjöf í bláæð (V_{ss}) er 71 lítri, sem bendir til dreifingar utan æðakerfis.

Umbrot

Útskilnaður vildagliptins hjá mönnum verður að mestu leyti með umbroti, þ.e. 69% af skammtinum. Meginumbrotsefnið (LAY 151) er lyfjafræðilega óvirkt og myndast við vatnsrof á cýanóhlutanum, en það gildir fyrir 57% af skammtinum og því næst er umbrotsefnið sem myndast með amíð vatnsrofi (4% af skammtinum). DPP-4 tekur að hluta til þátt í vatnsrofi vildagliptins, en það er byggt á *in vivo* rannsókn á rottum með DPP-4 skort. Vildagliptin umbrotnar ekki fyrir tilstilli CYP 450 ensíma í mælanlegu magni. Af þeirri ástæðu er ekki gert ráð fyrir að samhliða gjöf lyfja sem eru CYP 450 hemlar og/eða hvatar hafi áhrif á úthreinsun vildagliptins vegna umbrota. *In vitro* rannsóknir hafa sýnt að vildagliptin hvorki hamlar né hvetur CYP 450 ensím. Því er ólíklegt að vildagliptin hafi áhrif á úthreinsun vegna umbrota lyfja sem gefin eru samhliða og umbrotna fyrir tilstilli CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 eða CYP 3A4/5.

Brotthvarf

Eftir inntöku [^{14}C] vildagliptins var útskilnaður í þvagi um það bil 85% af skammtinum og 15% komu fram í hægðum. Útskilnaður óbreytts vildagliptins um nýru var 23% af skammtinum, eftir inntöku. Eftir gjöf í æð hjá heilbrigðum einstaklingum var heildarúthreinsun úr plasma 41 l/klst. og um nýru 13 l/klst. Helmingunartími brotthvarfs eftir gjöf í æð var að meðaltali u.þ.b. 2 klukkustundir. Helmingunartími brotthvarfs eftir inntöku er u.þ.b. 3 klukkustundir.

Línuleg/ólínulegt samband

C_{max} fyrir vildagliptin og svæðið undir plasmáþéttni á tíma línuritinu (AUC) jókst á um það bil skammtaháðan hátt á því bili sem meðferðarskammtar eru.

Ákveðnir sjúklingahópar

Kyn: Enginn klínískt mikilvægur munur á lyfjahvörfum vildagliptins kom fram milli heilbrigðra karla og kvenna á breiðu bili m.t.t. aldurs og líkamsþyngdarstuðuls (BMI). Kyn hefur ekki áhrif á DPP-4 hömlun vildagliptins.

Aldur: Hjá heilbrigðum öldruðum einstaklingum (≥ 70 ára) jókst heildarútsetning fyrir vildagliptini í líkamanum (100 mg einu sinni á sólarhring) um 32%, ásamt 18% aukningu á hámarksplasmaþéttni samanborið við heilbrigða unga einstaklinga (18-40 ára). Þessar breytingar eru hins vegar ekki taldar hafa klíníska þýðingu. Aldur hefur ekki áhrif á DPP-4 hömlun vildagliptins.

Skert lifrarstarfsemi: Engar klínískt marktækar breytingar (hámark ~30%) á útsetningu fyrir vildagliptini komu fram hjá einstaklingum með vægt skerta, í meðallagi alvarlega og alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh A-C).

Skert nýrnastarfsemi: Hjá einstaklingum með vægt skerta, í meðallagi alvarlega eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi, jókst almenn (systemic) útsetning fyrir vildagliptini (C_{max} 8-66%; AUC 32-134%) og heildarúthreinsun úr líkamanum minnkaði samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi.

Kynþáttur: Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að kynþáttur hafi engin veruleg áhrif á lyfjahvörf vildagliptins.

Metformin

Frásög

Eftir inntöku metformins, næst hámarks plasmaþéttni (C_{max}) eftir um það bil 2,5 klst. Raunaðgengi 500 mg metformin töflu er um það bil 50-60% hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Eftir inntöku var hlutfall ófrásogaðs efnis sem fram kom í hægðum 20-30%.

Eftir inntöku er frásög metformins mettanlegt og ófullkomið. Gert er ráð fyrir að lyfjahvörf frásogs metformins séu ekki línuleg. Við hefðbundna skammta metformins og skammtaáætlanir, næst jafnvægi í plasmaþéttni innan 24-48 klst. og er yfirleitt innan við 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Í klínískum samanburðarrannsóknnum fór hámarksplasmaþéttni metformins (C_{max}) ekki yfir 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$, jafnvel við hámarksskammta.

Matur seinkar lítilllega og minnkar frásög metformins. Eftir notkun 850 mg skammts, var hámarksplasmaþéttnin 40% lægri. AUC minnkaði um 25% og tíminn þar til hámarksplasmaþéttni náðist jókst um 35 mínútur. Klínískt mikilvægi þessarar minnkunar er ekki þekkt.

Dreifing

Binding við plasmaprótein er hverfandi. Metformin fer inn í rauðu blóðkornin. Meðal-dreifingarrúmmál (V_d) er á bilinu 63-276 lítrar.

Umbrot

Metformin skilst út á óbreyttu formi með þvagi. Ekki hefur verið gerð grein fyrir neinum umbrotsefnum hjá mönnum.

Brotthvarf

Brotthvarf metformins verður með útskilnaði um nýru. Úthreinsun metformins í nýrum er > 400 ml/mín., sem bendir til þess að brotthvarf metformins verði með gauklasíun og pípluseyti. Eftir inntöku er lokahelmingunartími brotthvarfs um það bil 6.5 klst. Þegar nýrnastarfsemi er skert, minnkar úthreinsun um nýru í réttu hlutfalli við útskilnað kreatínins og því lengist helmingunartími brotthvarfs, sem leiðir til aukinnar þéttni metformins í plasma.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Gerðar voru dýrarannsóknir sem stóðu yfir í allt að 13 vikur, með samsetningu efnanna í Zomarist. Ekki komu fram nein ný eituráhrif í tengslum við samsetninguna. Eftirfarandi upplýsingar eru niðurstöður úr rannsóknum sem gerðar voru á vildagliptini og metformini sitt í hvoru lagi.

Vildagliptin

Seinkun á leiðni rafboða innan hjarta kom fram hjá hundum sem fengu 15 mg/kg skammt án áhrifa (no-effect dose) (7-föld útsetning hjá mönnum, miðað við C_{max}).

Uppsöfnun froðukenndra átfrumna í lungnablöðrum sást hjá rottum og músum. Skammtur án áhrifa hjá rottum var 25 mg/kg (5-föld útsetning hjá mönnum, miðað við AUC) og 750 mg/kg hjá músum (142-föld útsetning hjá mönnum).

Einkenni frá meltingarvegi, sérstaklega mjúkar hægðir, slímkenndar hægðir, niðurgangur og blóð í hægðum við stærri skammta, komu fram hjá hundum. Hámarksstærð skammta án áhrifa (no-effect level) var ekki staðfest.

Vildagliptin olli ekki stökkbreytingum í hefðbundnum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum á eiturverkunum á erfðafni.

Rannsókn á frjósemi og þroska snemma á fósturskeiði hjá rottum sýndi ekkert sem benti til skaðlegra áhrifa á frjósemi, æxlunargetu eða þroska snemma á fósturskeiði af völdum vildagliptins. Eiturverkanir á fósturvísi/fóstur voru metnar hjá rottum og kaninum. Aukin tíðni hlykkjóttra rifbeina sást hjá rottum í tengslum við minnkaða líkamsþyngd mæðra og skammt án áhrifa sem var 75 mg/kg (10-föld útsetning hjá mönnum). Minnkuð fósturþyngd og beinabreytingar sem sýndu tafir á þroska komu fram hjá kaninum, en aðeins þegar um verulegar eiturverkanir á móður var að ræða og var skammtur án áhrifa 50 mg/kg (9-föld útsetning hjá mönnum). Rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu var gerð á rottum. Áhrifin komu eingöngu fram í tengslum við eiturverkanir á móður við ≥ 150 mg/kg og voru tímabundin minnkun á líkamsþyngd og minnkuð hreyfivirkni hjá F1 kynslóðinni.

Tveggja ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum var gerð á rottum með skömmtum til inntöku sem voru allt að 900 mg/kg (u.þ.b. 200-föld útsetning hjá mönnum við ráðlagða hámarksskammta). Engin aukning á tíðni æxla af völdum vildagliptins kom fram. Önnur tveggja ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum var gerð á músum með skömmtum til inntöku sem voru allt að 1000 mg/kg. Aukin tíðni kirtilkrabbameina í mjólkurkirtlum og æðasarkmeina kom fram af skömmtum án áhrifa sem voru 500 mg/kg (59-föld útsetning hjá mönnum) og 100 mg/kg (16-föld útsetning hjá mönnum), tilgreint í sömu röð. Aukin tíðni þessara æxla hjá músum er ekki talin benda til marktækrar hættu fyrir menn, en það er byggt á því að vildagliptin og aðalumbrotsefni þess hafa ekki eiturverkanir á erfðafni, því að æxlin áttu sér aðeins stað hjá einni tegund og því að æxlin sáust við svo háa þéttni lyfsins í líkamanum.

Í 13 vikna eiturefnafræðilegri rannsókn á öpum (cynomolgus monkeys) hafa sár á húð verið skráð við skammta sem voru ≥ 5 mg/kg/sólarhring. Þau voru staðfastlega staðsett á útlimum (höndum, fótum, eyrum og skotti). Við 5 mg/kg/sólarhring (u.þ.b. samsvarandi AUC útsetningu hjá mönnum við 100 mg skammt) sáust einungis blöðrur. Þær gengu til baka þrátt fyrir áframhaldandi meðferð og tengdust ekki sjúklegum vefjafræðilegum breytingum. Flagnandi húð (flaking/peeling), hrúður og sár á rófu með sjúklegum vefjafræðilegum breytingum komu fram við skammta sem voru ≥ 20 mg/kg/sólarhring (u.þ.b. 3-föld AUC útsetning hjá mönnum við 100 mg skammt). Sár með drepi á rófu, sáust við ≥ 80 mg/kg/sólarhring. Sár á húð gengu ekki til baka hjá öpunum sem fengu meðferð með 160 mg/kg/sólarhring á 4 vikna batatímabili.

Metformin

Forklínískar upplýsingar um metformin benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðæfni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Hýdroxýprópylcellulósi
Magnesíumsterat

Filmuhúð

Hýprómellósa
Títantvíoxíð (E171)
Járnoxíð, gult (E172)
Macrogol 4000
Talkúm

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

PA/ál/PVC/ál 2 ár.
PCTFE/PVC/ál 18 mánuðir.
PVC/PE/PVDC/ál 18 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum (þynnu) til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál/ál (PA/ál/PVC/ál) þynnur

Fáanlegt í pakkningum sem innihalda 10, 30, 60, 120, 180 eða 360 filmuhúðaðar töflur og fjölpakkningum sem innihalda 120 (2 öskjur með 60), 180 (3 öskjur með 60) og 360 (6 öskjur með 60) filmuhúðaðar töflur.

Polychlorotrifluoroetylen (PCTFE)/PVC/ál þynnur

Fáanlegt í pakkningum sem innihalda 10, 30, 60, 120, 180 eða 360 filmuhúðaðar töflur og fjölpakkningum sem innihalda 120 (2 öskjur með 60), 180 (3 öskur með 60) og 360 (6 öskjur með 60) filmuhúðaðar töflur.

Polyvinylklóríð/polyethylen/polyvinylidenklóríð/ál (PVC/PE/PVDC/ál) þynnur

Fáanlegt í pakkningum sem innihalda 10, 30, 60, 120, 180 eða 360 filmuhúðaðar töflur og fjölpakkningum sem innihalda 120 (2 öskjur með 60), 180 (3 öskur með 60) og 360 (6 öskjur með 60) filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir og styrkleikar séu markaðssett.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Zomarist 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

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 filmuhúðaðar töflur

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 01. desember 2008
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 31. júlí 2013

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR STAKAR PAKKNINGAR

1. HEITI LYFS

Zomarist 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
vildagliptin/metformin hýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 50 mg vildagliptin og 850 mg metformin hýdróklóríð (sem samsvarar 660 mg af metformini).

3. HJÁLPAFENI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

10 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur
120 filmuhúðaðar töflur
180 filmuhúðaðar töflur
360 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum (þynnu) til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Zomarist 50 mg/850 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Zomarist 50 mg/850 mg filmhúðaðar töflur
vildagliptin/metformin hýdróklóríð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁN „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Zomarist 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
vildagliptin/metformin hýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 50 mg vildagliptin og 850 mg metformin hýdróklóríð (sem samsvarar 660 mg af metformini).

3. HJÁLPAFENI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

60 filmuhúðaðar töflur. Hluti af fjölpakkingu sem ekki má selja stakan.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum (þynnu) til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Zomarist 50 mg/850 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
YTRI ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGAR (MEÐ „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Zomarist 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
vildagliptin/metformin hýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 50 mg vildagliptin og 850 mg metformin hýdróklóríð (sem samsvarar 660 mg af metformini).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

Fjölþakning: 120 (2 öskjur sem hvor inniheldur 60) filmuhúðaðar töflur.
Fjölþakning: 180 (3 öskjur sem hver inniheldur 60) filmuhúðaðar töflur.
Fjölþakning: 360 (6 öskjur sem hver inniheldur 60) filmuhúðaðar töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum (þynnu) til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Zomarist 50 mg/850 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR STAKAR PAKKNINGAR

1. HEITI LYFS

Zomarist 50 mg/1000 mg filmuhúðaðar töflur
vildagliptin/metformin hýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 50 mg vildagliptin og 1000 mg metformin hýdróklóríð (sem samsvarar 780 mg af metformini).

3. HJÁLPAFENI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

10 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur
120 filmuhúðaðar töflur
180 filmuhúðaðar töflur
360 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum (þynnu) til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Zomarist 50 mg/1000 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Zomarist 50 mg/1000 mg filmhúðaðar töflur
vildagliptin/metformin hýdróklóríð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁN „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Zomarist 50 mg/1000 mg filmuhúðaðar töflur
vildagliptin/metformin hýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 50 mg vildagliptin og 1000 mg metformin hýdróklóríð (sem samsvarar 780 mg af metformini).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

60 filmuhúðaðar töflur. Hluti af fjölpakkingu sem ekki má selja stakan.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum (þynnu) til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Zomarist 50 mg/1000 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGAR (MEÐ „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Zomarist 50 mg/1000 mg filmuhúðaðar töflur
vildagliptin/metformin hýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 50 mg vildagliptin og 1000 mg metformin hýdróklóríð (sem samsvarar 780 mg af metformini).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

Fjölþakning: 120 (2 öskjur sem hvor inniheldur 60) filmuhúðaðar töflur.

Fjölþakning: 180 (3 öskjur sem hver inniheldur 60) filmuhúðaðar töflur.

Fjölþakning: 360 (6 öskjur sem hver inniheldur 60) filmuhúðaðar töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum (þynnu) til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Zomarist 50 mg/1000 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Zomarist 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
Zomarist 50 mg/1000 mg filmuhúðaðar töflur
vildagliptin/metformin hýdróklóríð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Zomarist og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Zomarist
3. Hvernig nota á Zomarist
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Zomarist
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Zomarist og við hverju það er notað

Virku efnin í Zomarist, vildagliptin og metformin, tilheyra flokki lyfja sem kallast „sykursýkilyf til inntöku“.

Zomarist er notað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Þessi tegund sykursýki er einnig kölluð insúlínóháð sykursýki. Zomarist er notað þegar ekki er hægt að hafa stjórn á sykursýkinni með mataræði og hreyfingu eingöngu og/eða með öðrum lyfjum sem notuð eru til meðferðar við sykursýki (insúlín eða súlfónýlúrealyf).

Sykursýki af tegund 2 myndast ef líkaminn framleiðir ekki nægilegt insúlín eða ef insúlínið sem líkaminn framleiðir verkar ekki eins vel og það ætti að gera. Hún getur einnig myndast ef líkaminn framleiðir of mikið glúkagon.

Bæði insúlín og glúkagon myndast í brisinu. Insúlín hjálpar til við að minnka magn sykurs í blóði, einkum eftir máltíðir. Glúkagon veldur því að lifrin framleiðir sykur, sem leiðir til þess að magn sykurs í blóðinu eykst.

Hvernig Zomarist verkar

Bæði virku efnin, vildagliptin og metformin, hjálpa til við að hafa stjórn á sykurmagni í blóði. Vildagliptin verkar þannig að það lætur brisið framleiða meira insúlín og minna glúkagon. Metformin verkar þannig að það hjálpar líkamanum að nýta betur insúlínið. Sýnt hefur verið fram á að lyfið dregur úr magni sykurs í blóðinu, sem getur hjálpað til við að fyrirbyggja fylgikvilla sykursýkinnar.

2. Áður en byrjað er að nota Zomarist

Ekki má nota Zomarist

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir vildaglyptini, metformini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Ef þú telur að þú gætir haft ofnæmi fyrir einhverju af þessu, skaltu hafa samband við lækinn áður en þú tekur Zomarist.
- ef þú ert með ómeðhöndlaða sykursýki, til dæmis með alvarlega blóðsykurshækkun (háan blóðsykur), ógleði, uppköst, niðurgang, hratt þyngdartap, mjólkursýrublóðsýringu (sjá „Hætta á mjólkursýrublóðsýringu“ hér á eftir) eða ketónblóðsýringu. Ketónblóðsýring er ástand þar sem efni sem kallast ketón safnast fyrir í blóði og geta leitt til fordás af völdum sykursýki. Einkennin eru m.a. magaverkur, hröð og djúp öndun, syfja eða óvenjuleg ávaxtalykt af andardrætti.
- ef þú hefur nýlega fengið hjartaáfall eða ef þú ert með hjartabilun, alvarleg vandamál í tengslum við blóðrás eða öndunarerfiðleika sem gætu verið einkenni hjartasjúkdóma.
- ef þú ert með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.
- ef þú ert með alvarlega sýkingu eða ert með alvarlegan vökvaskort (hefur misst mikið af vatni úr líkamanum).
- ef þú þarft að fara í röntgenmyndatöku með skuggaefni (sérstök tegund röntgenmyndatöku þar sem litarefni er gefið í æð). Sjá einnig upplýsingar um þetta í kaflanum „Varnaðarorð og varúðarreglur“.
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm.
- ef þú neytir áfengis í óhóflegu magni (hvort sem það er á hverjum degi eða við einstaka tækifæri).
- ef þú ert með barn á brjósti (sjá einnig „Meðganga og brjóstagjöf“).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Hætta á mjólkursýrublóðsýringu

Zomarist getur valdið aukaverkun sem kemur örsjaldan fyrir, en er mjög alvarleg, og kallast mjólkursýrublóðsýring, einkum ef nýrun starfa ekki eðlilega. Hættan á að fá mjólkursýrublóðsýringu eykst einnig þegar um er að ræða ómeðhöndlaða sykursýki, alvarlegar sýkingar, langvarandi föstu eða neyslu áfengis, vökvaskort (sjá nánari upplýsingar hér á eftir), lifrarsjúkdóma og hvers kyns heilsufarsvandamál þar sem hluti líkamans verður fyrir súrefnisskort (svo sem við bráðan alvarlegan hjartasjúkdóm).

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig skaltu leita ráða hjá læknum.

Hættu að taka Zomarist í stuttan tíma ef þú ert með sjúkdóm sem tengja má við vökvaskort (verulegt tap á líkamsvökvum) svo sem svæsin uppköst, niðurgangur, hiti, mikil útsetning fyrir hita eða ef þú drekkur minni vökva en venjulega. Leitaðu ráða hjá læknum.

Hættu að taka Zomarist og hafðu tafarlaust samband við lækni eða næsta sjúkrahús ef þú færð einhver einkenni mjólkursýrublóðsýringar, þar sem þetta ástand getur leitt til dás.

Einkenni mjólkursýrublóðsýringar eru m.a.:

- uppköst
- magaverkur (kviðverkur)
- sinadráttur
- almenn vanlíðunartilfinning og mikil þreyta
- öndunarerfiðleikar
- lækkaður líkamshiti og hjartsláttur

Mjólkursýrublóðsýring er neyðarástand sem verður að meðhöndla á sjúkrahúsi.

Zomarist kemur ekki í staðinn fyrir insúlín. Þú átt því ekki að fá Zomarist til að meðhöndla sykursýki af tegund 1.

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Zomarist er notað ef þú ert með eða hefur verið með sjúkdóm í brisi.

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Zomarist er notað ef þú tekur sykursýkilyf sem tilheyrir lyfjaflokki sem kallast súlfónýlúrea. Hugsanlega vill lækinn minnka skammt súlfónýlúrealýfsins ef þú tekur það samhliða Zomarist til að forðast lágan blóðsykur.

Ef þú hefur áður notað vildaglyf en þurft að hætta notkun þess vegna lifrarsjúkdóms átt þú ekki að nota þetta lyf.

Húðvandamál eru algengur fylgikvilli sykursýki. Mælt er með því að þú fylgir ráðleggingum læknis eða hjúkrunarfræðings varðandi umhirðu húðar og fóta. Einnig er mælt með því að þú gætir sérstaklega að nýtilkomnum blöðrum eða sárum á húð á meðan þú tekur Zomarist. Ef þetta kemur fram skalt þú ráðfæra þig við lækinn eins fljótt og auðið er.

Ef þú þarft að fara í stóra skurðaðgerð verðurðu að hætta að taka Zomarist meðan hún fer fram og í einhvern tíma eftir aðgerðina. Lækinn mun ákveða hvenær þú átt að hætta og hvenær á að hefja meðferð að nýju með Zomarist.

Áður en meðferð með Zomarist hefst eru gerð próf til að meta lifrarstarfsemina, þau eru gerð á þriggja mánaða fresti fyrsta árið og með reglulegu millibili eftir það. Þetta er gert svo hægt sé að greina merki um hækkun lifrarsíma svo fljótt sem auðið er.

Meðan á meðferð með Zomarist stendur mun lækinn athuga nýrnastarfsemina a.m.k. einu sinni á ári eða oftár ef þú ert í hópi aldraðra og/eða ef nýrnastarfsemi þín fer versnandi.

Lækinn mun reglulega rannsaka blóð og þvag með tilliti til sykurmagns.

Fylgjast skal reglulega með nýrnastarfsemi hjá öldruðum sjúklingum sem taka Zomarist. Það skal gert oftár hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóma.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Zomarist hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Zomarist

Ef þú þarft að fá inndælingu með skuggaefni, sem inniheldur jöð, í blóðrásina, til dæmis í tengslum við röntgenmyndatöku eða skönnun, verðurðu að hætta að taka Zomarist fyrir inndælinguna eða þegar hún er framkvæmd. Lækinn mun ákveða hvenær þú átt að hætta og hvenær á að hefja meðferð að nýju með Zomarist.

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Hugsanlega er þörf á fleiri rannsóknum á blóðsykri og nýrnastarfsemi, eða lækinn gæti þurft að breyta skammtinum af Zomarist. Það er sérstaklega mikilvægt að nefna eftirfarandi:

- sykurstera, yfirleitt notaðir við bólgu
- beta-2 örva, yfirleitt notaðir við öndunarsjúkdómum
- önnur lyf við sykursýki
- lyf sem auka þvagmyndun (þvagæsilyf)
- lyf notuð til meðferðar við verkjum og bólgu (bólguþvingandi verkjalyf og COX-2-hemlar, svo sem íbúprófen og celecoxib)
- ákveðin lyf til meðferðar við háum blóðþrýstingi (ACE hemlar og angítensín II-viðtakablokkar)
- ákveðin lyf sem hafa áhrif á skjaldkirtilinn
- ákveðin lyf sem hafa áhrif á taugakerfið
- ákveðin lyf sem notuð eru við hjartaöng (t.d. ranolazin)
- ákveðin lyf sem notuð eru til meðferðar við HIV sýkingu (t.d. dolutegravir)
- ákveðin lyf sem notuð eru til meðferðar við ákveðinni tegund skjaldkirtilskrabbameins (mergfrumukrabbameini í skjaldkirtli) (t.d. vandetanib)
- ákveðin lyf sem notuð eru við brjóstsviða og magasári (t.d. cimetidín)

Notkun Zomarist með áfengi

Forðast skal óhóflega neyslu áfengis meðan Zomarist er tekið þar sem það getur aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu (sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Meðganga og brjóstgjöf

- Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Læknirinn mun ræða við þig hugsanlega áhættu sem fylgir því að taka Zomarist á meðgöngu.
- Ekki má nota Zomarist meðan á meðgöngu eða brjóstgjöf stendur sjá einnig kaflann „Ekki má nota Zomarist“).

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Akstur og notkun véla

Ef þig sundlar meðan á meðferð með Zomarist stendur áttu ekki að aka eða stjórna vélum.

3. Hvernig nota á Zomarist

Sá skammtur af Zomarist sem fólk þarf að nota er mismunandi eftir ástandi hvers og eins. Læknirinn segir þér nákvæmlega hvaða skammt af Zomarist þú átt að taka.

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er ein filmuhúðuð tafla, annaðhvort 50 mg/850 mg eða 50 mg/1000 mg, tvisvar á sólarhring.

Læknirinn kann að ávísa minni skammti ef þú ert með skerta nýrnastarfsemi. Ef þú tekur sykursýkislyf úr flokki lyfja sem kallast sulfónýlúrea getur einnig verið að læknirinn ávísi minni skammti.

Læknirinn getur ávísað þessu lyfi einu sér eða ásamt ákveðnum öðrum lyfjum sem draga úr sykurmagni í blóðinu.

Hvenær og hvernig á að nota Zomarist

- Gleypið töflurnar í heilu lagi með glasi af vatni.
- Takið eina töflu að morgni og aðra að kvöldi með mat eða rétt eftir mat. Það að taka töfluna rétt eftir mat dregur úr hættu á meltingartruflunum.

Haltu áfram að fylgja öllum ráðleggingum um mataræði sem læknirinn hefur veitt þér. Einkum ef þú ert á sérstöku mataræði til að hafa stjórn á líkamsþyngd í tengslum við sykursýki. Haltu því áfram meðan þú tekur Zomarist.

Ef tekinn er stærri skammtur af Zomarist en mælt er fyrir um

Ef þú tekur of margar Zomarist töflur, eða ef einhver annar hefur tekið inn lyfið þitt, **hafðu þá tafarlaust samband við lækni eða lyfjafræðing**. Læknishjálpar gæti verið nauðsynleg. Ef þú þarft að fara til læknis eða á sjúkrahús, taktu þá umbúðirnar og þennan fylgiseðil með þér.

Ef gleymist að taka Zomarist

Ef gleymist að taka töflu, skal taka hana með næstu máltíð nema ef kominn er tími á að taka töflu hvort sem er. Ekki á að tvöfalda skammt (tvær töflur í einu) til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að taka Zomarist

Haltu áfram að nota lyfið eins lengi og lækningin ávísar því svo það haldi áfram að hafa stjórn á blóðsykrinum. Ekki hættu að nota Zomarist nema lækningin segi til um það. Leitaðu til læknisins ef þú hefur spurningar um hversu lengi eigi að nota lyfið.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hættu að nota Zomarist og hafðu tafarlaust samband við lækni ef þú finnur fyrir eftirfarandi aukaverkunum:

- **Mjólkursýrublóðsýring** (kemur örsjaldan fyrir: getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum): Zomarist getur valdið aukaverkun sem kemur örsjaldan fyrir, en er mjög alvarleg, og kallast mjólkursýrublóðsýring (sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Ef þú færð þessa aukaverkun skaltu **hætta að taka Zomarist og hafa tafarlaust samband við lækni eða næsta sjúkrahús**, þar sem mjólkursýrublóðsýring getur leitt til dás.
- Ofsabjúgur (mjög sjaldgæft: getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum): Einkennin geta verið þroti í andliti, á tungu eða í koki, kyngingarferfiðleikar, öndunarferfiðleikar, skyndileg útbrot eða ofsakláði en þetta getur bent til viðbragða sem nefnast „ofsabjúgur“.
- Lifrarsjúkdómur (lifrabólga) (sjaldgæft: getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum): Einkennin geta verið gulnun húðar og augna, ógleði, minnkuð matarlyst eða dökkleitt þvag, en þetta getur bent til lifrarsjúkdóms (lifrabólgu).
- Bólga í brisi (sjaldgæft: getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum): Einkennin eru m.a. slæmur og þrálátur kviðverkur (magasvæðið), sem gæti leitt yfir í bakið, sem og ógleði og uppköst.

Aðrar aukaverkanir

Nokkrir sjúklingar hafa fengið eftirfarandi aukaverkanir við notkun Zomarist:

- Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum): særindi í hálsi, nefrennsli, hiti, kláðaútbrot, mikil svitamyndun, liðverkir, sundl, höfuðverkur, skjálfti sem ekki er hægt að hafa stjórn á, hægðatregða, ógleði, uppköst, niðurgangur, vindgangur, brjóstsviði, verkir í eða kringum maga (kviðverkir).
- Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum): þreyta, þróttleysi, málmbragð í munni, lágur blóðsykur, minnkuð matarlyst, þrútnar hendur, ökkla eða fætur (bjúgur), kuldahrollur, brisbólga, vöðvaverkir.
- Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum): merki um mikið magn mjólkursýru í blóði (þekkt sem mjólkursýrublóðsýring) eins og syfja eða sundl, mikil ógleði eða uppköst, kviðverkir, óreglulegur hjartsláttur eða djúp, hröð öndun; roði í húð, kláði; minnkað magn B₁₂-vítamíns (fólvi, þreyta, geðræn einkenni eins og ringlun og minnistrufnanir).

Síðan lyfið var markaðssett hefur einnig verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum:

- Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum): staðbundin flögnun húðar eða blöðrur á húð, æðabólga sem getur leitt til útbrot eða flatra, rauðra, kringlóttu bletta með upphleypum oddi undir yfirborði húðar eða mars.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækningu, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Zomarist

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið við lægri hita en 30°C.
- Geymið í upprunalegum umbúðum (þynnu) til varnar gegn raka.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Zomarist inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru vildagliptin og metformin hýdróklóríð.
- Hver Zomarist 50 mg/850 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg vildagliptin og 850 mg metformin hýdróklóríð (sem samsvarar 660 mg af metformini).
- Hver Zomarist 50 mg/1000 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg vildagliptin og 1000 mg metformin hýdróklóríð (sem samsvarar 780 mg af metformini).
- Önnur innihaldsefni eru: Hýdroxýprópylcellulósi, magnesíumsterat, hýprómellósa, títantvíoxíð (E171), gult járnóxíð (E172), macrogol 4000 og talkúm.

Lýsing á útliti Zomarist og pakkningastærðir

Zomarist 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur eru gular, sporöskjulaga töflur, auðkenndar með „NVR“ á annarri hliðinni og „SEH“ á hinn hliðinni.

Zomarist 50 mg/1000 mg filmuhúðaðar töflur eru dökkugular, sporöskjulaga töflur, auðkenndar með „NVR“ á annarri hliðinni og „FLO“ á hinn hliðinni.

Zomarist er fáanlegt í pakkningum sem innihalda 10, 30, 60, 120, 180 eða 360 filmuhúðaðar töflur og fjölpakkningum sem innihalda 120 (2x60), 180 (3x60) eða 360 (6x60) filmuhúðaðar töflur. Ekki er víst að allar pakkningastærðir og styrkleikar séu markaðssett.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>