

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zomarist 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes  
Zomarist 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Zomarist 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg vildagliptīna (*vildagliptinum*) un 850 mg metformīna hidrohlorīda (*metformini hydrochloridum*) (atbilst 660 mg metformīna).

Zomarist 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg vildagliptīna (*vildagliptinum*) un 1000 mg metformīna hidrohlorīda (*metformini hydrochloridum*) (atbilst 780 mg metformīna).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Zomarist 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes

Dzeltena, ovāla apvalkotā tablete ar slīpām malām, vienā pusē uzdruka “NVR” un otrā pusē “SEH”.

Zomarist 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

Tumši dzeltena, ovāla apvalkotā tablete ar slīpām malām, vienā pusē uzdruka “NVR” un otrā pusē “FLO”.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zomarist ir indicēts papildus diētai un fiziskajām aktivitātēm, lai uzlabotu glikēmijas kontroli pieaugušiem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu:

- pacientiem, kuru stāvoklis netiek pietiekami kontrolēts tikai ar metformīna hidrohlorīdu;
- pacientiem, kuri ir jau ārstēti ar vildagliptīna un metformīna hidrohlorīda kombināciju atsevišķu tablešu veidā;
- kombinācijā ar citām zālēm diabēta ārstēšanai, tai skaitā insulīnu, ja tās nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli (skatīt 4.4., 4.5., un 5.1. apakšpunktu).

## 4.2. Devas un lietošanas veids

### Devas

#### Pieaugušie ar normālu nieru darbību (GFĀ $\geq 90$ ml/min)

Zomarist antihiperlikēmiskās terapijas deva jāpielago katram pacientam individuāli, pamatojoties uz jau lietoto zāļu dozēšanas režīmu, efektivitāti un panesamību, ka arī nepārsniedzot vildagliptīna maksimālo ieteicamo dienas devu 100 mg. Zomarist lietošanu vajadzētu uzsākt ar 50 mg/850 mg vai 50 mg/1000 mg tabletēm divas reizes dienā, lietojot vienu tableti no rīta un otru vakarā.

- Pacientiem, kuriem maksimālās panesamās metformīna devas lietošana monoterapijā nenodrošina pietiekamu (glikēmijas) kontroli:

Zomarist sākumdevai vajadzētu nodrošināt 50 mg vildagliptīna divas reizes dienā (kopējā dienas deva 100 mg) plus jau lietotā metformīna deva.

- Pacientiem, kuriem tiek mainīta terapija no vildagliptīna un metformīna kā atsevišķu tablešu vienlaicīgas lietošanas:

Zomarist lietošanu vajadzētu uzsākt ar vildagliptīna un metformīna devām, kuras atbilst jau lietotajām.

- Pacientiem, kuriem divkārša kombinētā terapijā ar metformīna un sulfonilurīnvielas atvasinājumiem nenodrošina pietiekamu (glikēmijas) kontroli:

Zomarist devām vajadzētu nodrošināt 50 mg vildagliptīna divas reizes dienā (kopējā dienas deva 100 mg) un metformīna devu, kura ir līdzīga lietotajai. Ja Zomarist tiek lietots kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem, hipoglikēmijas riska mazināšanai jāapsver mazāku devu lietošana.

- Pacientiem, kuriem divkārša kombinētā terapijā ar maksimālo panesamo metformīna devu un insulīnu nenodrošina pietiekamu (glikēmijas) kontroli:

Zomarist devai vajadzētu nodrošināt 50 mg vildagliptīna divas reizes dienā (kopējā dienas deva 100 mg) un metformīna devu, kura ir līdzīga lietotajai.

Nav klīniskas pieredzes par vildagliptīna un metformīna drošumu un efektivitāti, lietojot tos trīskāršā kombinētā terapijā ar tiazolidinedionu.

#### Īpašas pacientu grupas

##### Vecāka gadagājuma pacienti ( $\geq 65$ gadi)

Metformīns tiek izvadīts caur nierēm, un gados vecākiem pacientiem ir nosliece uz pavājinātu nieru darbību, tāpēc vecāka gadagājuma pacientiem, kuri lieto Zomarist, ir regulāri jākontrolē nieru darbība (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

##### Nieru darbības traucējumi

GFĀ jānovērtē pirms ārstēšanas sākšanas ar metformīnu saturošām zālēm un vismaz reizi gadā ārstēšanas periodā. Pacientiem ar paaugstinātu nieru darbības traucējumu progresēšanas risku un gados vecākiem cilvēkiem nieru darbība jānovērtē biežāk, piemēram, reizi 3–6 mēnešos.

Kopējo maksimālo metformīna dienas devu vajadzētu sadalīt 2–3 dienas devās. Pacientiem ar GFĀ  $< 60$  ml/min pirms metformīna lietošanas sākšanas jāpārskata faktori, kas var palielināt laktacidozes risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja nav pieejamas atbilstoša stipruma Zomarist, jāizmanto atsevišķi monokomponenti, nevis fiksētas devas kombinācija.

GFĀ ml/min	Metformīns	Vildagliptīns
60-89	Maksimālā dienas deva ir 3000 mg Ja nieru darbība pavājinās, jāapsver devas samazināšana.	Deva nav jāpielāgo.
45-59	Maksimālā dienas deva ir 2000 mg Sākuma deva ir ne vairāk kā puse no maksimālās devas.	Maksimālā kopējā dienas deva ir 50 mg.
30-44	Maksimālā dienas deva ir 1000 mg. Sākuma deva ir ne vairāk kā puse no maksimālās devas.	
<30	Metformīns ir kontrindicēts	

#### *Aknu darbības traucējumi*

Zomarist nedrīkst lietot pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, tai skaitā tiem pacientiem, kuriem pirms ārstēšanas uzsākšanas alanīnaminotransferāzes (ALAT) vai aspartātamīnotransferāzes (ASAT) līmenis vairāk kā 3 reizes pārsniedz augšējo normas robežu (ANR) (skatīt 4.3., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

#### *Pediātriskā populācija*

Zomarist nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem (< 18 gadi). Zomarist drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem (< 18 gadi) nav pierādīta. Dati nav pieejami.

#### Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Zomarist lietošana ēšanas laikā vai uzreiz pēc ēšanas var mazināt gastrointestinālos simptomus, kas saistīti ar metformīna lietošanu (skatīt arī 5.2. apakšpunktu).

### **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām
- Jebkurš no akūtas metaboliskās acidozes veidiem (piemēram, laktacidoze, diabētiskā ketoacidoze)
- Diabētiskā pre-koma
- Smaga nieru mazspēja (GFĀ < 30 ml/min) (skatīt 4.4. apakšpunktu)
- Akūti stāvokļi, kas var ietekmēt nieru darbību, piemēram:
  - dehidratācija,
  - smaga infekcija,
  - šoks,
  - intravaskulāra jodu saturošu kontrastvielu ievadīšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Akūta vai hroniska slimība, kas var izraisīt audu hipoksiju, piemēram:
  - sirds vai elpošanas mazspēja,
  - neseno pārciests miokarda infarkts,
  - šoks.
- Aknu darbības traucējumi (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu)
- Akūta alkohola intoksikācija, alkoholisms
- Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu)

#### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

##### Vispārēji

Zomarist nav insulīna aizstājējs pacientiem, kuriem ir vajadzīgs insulīns, un to nedrīkst lietot pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu.

##### Laktacidoze

Laktacidoze ir ļoti reta, bet nopietna metaboliska komplikācija, ko visbiežāk novēro akūtas nieru darbības pavājināšanās, kardiopulmonāras slimības vai sepses gadījumā. Akūtas nieru darbības pavājināšanās gadījumā notiek metformīna uzkrāšanās, kas paaugstina laktacidozes risku.

Dehidratācijas (smagas caurejas vai vemšanas, drudža vai samazinātas šķidruma uzņemšanas) gadījumā metformīna lietošana īslaicīgi jāpārtrauc un ieteicams sazināties ar veselības aprūpes speciālistu.

Pacientiem, kuri lieto metformīnu, jāievēro piesardzība, sākot terapiju ar zālēm, kas var ietekmēt nieru darbību (piemēram, antihipertensīviem līdzekļiem, diurētiskiem līdzekļiem un NSPL). Citi laktacidozes riska faktori ir pārmērīga alkohola lietošana, aknu mazspēja, nepietiekami kontrolēts cukura diabēts, ketoze, ilgstoša badošanās, visi stāvokļi, kas saistīti ar hipoksiju, kā arī vienlaikus lietotas zāles, kas varētu izraisīt laktacidozi (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Pacienti un/vai aprūpētāji jāinformē par laktacidozes risku. Laktacidozei raksturīga acidotiska aizdusa, sāpes vēderā, muskuļu krampji, astēnija un hipotermija, kam seko koma. Ja ir aizdomas par laktacidozes simptomiem, pacientam jāpārtrauc metformīna lietošana un nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība. Diagnosticējošos laboratorijas testos vēro pazeminātu pH līmeni asinīs (<7,35), paaugstinātu laktātu līmeni plazmā (>5 mmol/l) un palielinātu anjonu starpību un laktāta/piruvāta attiecību.

##### Jodu saturošas kontrastvielas ievadīšana

Intravaskulāra jodu saturošu kontrastvielu ievadīšana var izraisīt kontrastvielas inducētu nefropātiju, kas veicina metformīna uzkrāšanos un paaugstinātu laktacidozes risku. Metformīna lietošana jāpārtrauc pirms radioloģiskā izmeklējuma vai tā laikā, un to nedrīkst atsākt lietot ātrāk kā 48 stundas pēc izmeklējuma, un tikai pēc tam, kad nieru darbība ir atkārtoti pārbaudīta un atzīta par stabilu (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

##### Nieru darbība

GFĀ jānovērtē pirms ārstēšanas sākšanas un regulāri ārstēšanas periodā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Metformīna lietošana ir kontraindicēta pacientiem ar GFĀ <30 ml/min, un tā ir īslaicīgi jāpārtrauc, ja konstatēti stāvokļi, kas var ietekmēt nieru darbību (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vienlaicīgi lietojamās zāles, kas var ietekmēt nieru darbību, izraisīt būtiskas hemodinamikas izmaiņas vai kavēt nieru transportsistēmu un palielināt metformīna sistēmisko iedarbību, jālieto piesardzīgi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

##### Aknu darbības traucējumi

Pacientus ar aknu darbības traucējumiem, tai skaitā tos pacientus, kuriem pirms ārstēšanas uzsākšanas ALAT vai ASAT līmenis vairāk kā 3 reizes pārsniedz ANR, nedrīkst ārstēt ar Zomarist (skatīt 4.2., 4.3. un 4.8. apakšpunktu).

### Aknu enzīmu līmeņa kontrole

Saistībā ar vildagliptīna lietošanu, retos gadījumos ziņots par aknu darbības traucējumiem (tai skaitā hepatītu). Šajos ziņojumos pacientiem novērotie aknu darbības traucējumi galvenokārt bija asimptomātiski un bez klīniskām komplikācijām; aknu funkcionālo testu (AFT) rezultāti normalizējās pēc terapijas pārtraukšanas. Pirms terapijas ar Zomarist uzsākšanas, lai noteiktu sākotnējo līmeni, ieteicams veikt AFT. Terapijas laikā ar Zomarist aknu funkcionālos testus ieteicams veikt ik pēc trim mēnešiem pirmajā gadā un periodiski pēc tam. Pacientiem, kuriem paaugstinās transamināžu līmenis, jāveic otrs aknu funkcionālais tests, lai apstiprinātu atradi, un pēc tam šiem pacientiem bieži jāveic AFT, līdz novirze(-s) izzūd. Ja ASAT vai ALAT palielinās līdz 3 reizēm virs ANR vai vairāk, ieteicams pārtraukt ārstēšanu ar Zomarist. Pacientiem, kuriem attīstās dzelte vai citi simptomi, kas liecina par aknu darbības traucējumiem, jāpārtrauc Zomarist lietošana.

Pēc terapijas ar Zomarist pārtraukšanas un AFT rezultātu normalizēšanās, terapiju ar Zomarist atsākt nedrīkst.

### Ādas bojājumi

Lietojot vildagliptīnu neklīniskajos toksikoloģijas pētījumos, ziņots par ādas bojājumiem, to vidū par pūšļu un čūlu veidošanos uz pērtiķu ekstremitātēm (skatīt 5.3. apakšpunktu). Lai gan klīniskajos pētījumos netika novērota biežāka ādas bojājumu rašanās, ir maz pieredzes par lietošanu pacientiem ar diabētiskām ādas komplikācijām. Turklāt pēcreģistrācijas periodā tika saņemti ziņojumi par bulloziem un eksfoliatīviem ādas bojājumiem. Tāpēc ieteicama regulāra diabēta slimnieku aprūpe, ādas bojājumu, piemēram, pūšļu un čūlu, rašanās pārbaude.

### Akūts pankreatīts

Vildagliptīna lietošana ir saistīta ar akūta pankreatīta rašanas risku. Pacienti jāinformē par akūta pankreatīta raksturīgāko simptomu.

Ja ir aizdomas par pankreatītu, jāpārtrauc vildagliptīna lietošana; ja diagnoze akūts pankreatīts ir apstiprināta, nevajadzētu atsākt vildagliptīna lietošanu. Jāievēro piesardzība pacientiem ar akūtu pankreatītu anamnēzē.

### Hipoglikēmija

Ir zināms, ka sulfonilurīnvielas atvasinājumi var izraisīt hipoglikēmiju. Pacienti, kuri lieto vildagliptīnu kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem, var būt pakļauti hipoglikēmijas riskam, tāpēc hipoglikēmijas riska mazināšanai jāapsver iespēja lietot mazāku sulfonilurīnvielas atvasinājumu devu.

### Kirurgiskās operācijas

Metformīna lietošana jāpārtrauc pirms operācijām ar vispārējo, spinālo vai epidurālo anestēziju. Ārstēšanu var atsākt ne agrāk kā 48 stundas pēc operācijas vai perorālās barošanas atsākšanas, ja nieru darbība ir atkārtoti pārbaudīta un atzīta par stabilu.

#### 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti oficiāli mijiedarbības pētījumi ar Zomarist. Sekojošie dati atspoguļo pieejamo informāciju par mijiedarbību ar atsevišķām aktīvajām vielām.

##### Vildagliptīns

Vildagliptīnam ir maza iespēja izraisīt mijiedarbību ar vienlaikus lietotām zālēm. Vildagliptīns nav citohroma P (CYP) 450 enzīma substrāts un neinhibē un neinducē CYP 450 enzīmus, tāpēc tas nevarētu mijiedarboties ar aktīvajām vielām, kas ir šo enzīmu substrāti, inhibitori vai induktori.

Rezultāti no klīniskajiem pētījumiem, kuros iekšķīgi lietojamie pret diabēta līdzekļi pioglitazons, metformīns un gliburīds tika lietoti kombinācijā ar vildagliptīnu, neliecina par klīniski nozīmīgu farmakokinētisku mijiedarbību mērķa populācijā.

Zāļu-zāļu mijiedarbības pētījumos veseliem indivīdiem, lietojot digoksīnu (P-glikoproteīna substrāts) un varfarīnu (CYP2C9 substrāts) kopā ar vildagliptīnu, nav atklāta klīniski nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība.

Ar amlodipīnu, ramiprilu, valsartānu un simvastatīnu tika veikti zāļu-zāļu mijiedarbības pētījumi veseliem indivīdiem. Šajos pētījumos pēc lietošanas vienlaikus ar vildagliptīnu klīniski nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība netika novērota. Tomēr tas nav noskaidrots mērķa populācijā.

##### Kombinācija ar AKE-inhibitoriem

Pacienti, kuri vienlaikus lieto AKE-inhibitorus, ir iespējams paaugstināts angioedēmas risks (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Tāpat kā citām iekšķīgi lietojamām pret diabēta zālēm, vildagliptīna hipoglikemizējošo darbību var mazināt noteiktas aktīvās vielas, to vidū tiazīdi, kortikosteroīdi, vairogdziedzera preparāti un simpatomimētiskie līdzekļi.

##### Metformīns

##### Vienlaicīga lietošana nav ieteicama

###### Alkohols

Alkohola intoksikācija ir saistīta ar paaugstinātu laktacidozes risku, jo īpaši badošanās, nepietiekama uztura vai aknu darbības traucējumu gadījumos.

###### Jodu saturošas kontrastvielas

Metformīna lietošana jāpārtrauc pirms radioloģiskā izmeklējuma vai tā laikā, un to nedrīkst atsākt lietot ātrāk kā 48 stundas pēc izmeklējuma, un tikai pēc tam, kad nieru darbība ir atkārtoti pārbaudīta un atzīta par stabilu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

##### Zāļu kombinācijas, kuru lietošanas gadījumā nepieciešams ievērot piesardzību

Dažas zāles var nelabvēlīgi ietekmēt nieru darbību un paaugstināt laktacidozes risku, piemēram, NSPL, ieskaitot selektīvos ciklooksigenāzes (COX) II inhibitorus, AKE inhibitori, angiotenzīna II receptoru antagonisti un diurētiskie līdzekļi, it sevišķi cilpas diurētiskie līdzekļi. Sākot terapiju vai lietojot šīs zāles kombinācijā ar metformīnu, nepieciešams rūpīgi monitorēt nieru darbību.

Glikokortikoīdiem, beta-2 agonistiem un diurētiskām pašiem piemīt iekšēja hiperglikēmiska aktivitāte. Pacients par to ir jāinformē un jāveic biežāka glikozes līmeņa kontrole asinīs, īpaši ārstēšanas sākumā. Ja nepieciešams, Zomarist deva vienlaicīgās terapijas laikā un pēc tās pārtraukšanas var būt jāpielāgo.

Angiotenzīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitori var pazemināt glikozes līmeni asinīs. Ja nepieciešams, terapijas laikā ar citām zālēm un pēc tās pārtraukšanas jāpielāgo antihiperglikemizējošo zāļu deva.

Vienlaicīga tādu zāļu lietošana, kas ietekmē kopējās nieru kanāliņu transportsistēmas, kas saistītas ar metformīna elimināciju caur nierēm (piemēram, organiskais katjonu transportētājs-2 [OCT2 – *organic cationic transporter-2*] / vairāku zāļu un toksīnu ekstrūzijas [MATE – *multidrug and toxin extrusion*] inhibitori, piemēram, ranolazīns, vandetanībs, dolutegravīrs un cimetidīns) var palielināt metformīna sistēmisko iedarbību.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Pietiekami dati par Zomarist lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Ar vildagliptīnu veiktie pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti lielās devās. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda metformīna reproduktīvo toksicitāti. Ar vildagliptīnu un metformīnu veikti pētījumi dzīvniekiem neliecina par teratogenitātes pazīmēm, bet ir toksiska ietekme uz augli mātei toksiskās devās (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Zomarist grūtniecības laikā nevajadzētu lietot.

##### Barošana ar krūti

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par metformīna un vildagliptīna izdalīšanos pienā. Nav zināms, vai vildagliptīns izdalās cilvēka pienā, bet metformīns izdalās mātes pienā cilvēkam nelielā daudzumā. Dēļ iespējamā ar metformīnu saistītā jaundzimušā hipoglikēmijas riska un informācijas trūkuma par vildagliptīna lietošanu cilvēkiem, Zomarist nav ieteicams bērna barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

##### Fertilitāte

Nav veikti pētījumi par Zomarist ietekmi uz auglību cilvēkam (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti, kuriem kā nevēlama blakusparādība var attīstīties reibonis, jāizvairās no transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Drošuma datus ieguva par kopumā 6197 pacientiem, kuri lietoja vildagliptīnu/metformīnu randomizētos placebo kontrolētos pētījumos. No šiem pacientiem 3698 pacienti saņēma vildagliptīnu/metformīnu un 2499 pacienti saņēma placebo/metformīnu.

Ar Zomarist nav veikti terapeitiski klīniski pētījumi. Tomēr ir pierādīta Zomarist bioekvivalence ar vienlaikus lietotu vildagliptīnu un metformīnu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Vairums blakusparādību bija vieglas un pārejošas, ārstēšana nebija jāpārtrauc. Netika atklāta nekāda sakarība starp blakusparādībām un vecumu, etnisko piederību, lietošanas ilgumu vai dienas devu. Vildagliptīna lietošana ir saistīta ar pankreatīta attīstības risku. Pēc metformīna lietošanas ziņots par laktacidozi, īpaši pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).



Tabulā apkopoto nevēlamo blakusparādību saraksts

Blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem, kuri dubultmaskētos klīniskajos pētījumos saņēma vildagliptīnu monoterapijā un papildterapijā, norādītas tālāk pa orgānu sistēmu grupām un pēc absolūtā sastopamības biežuma. Sastopamība definēta kā ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

**1. tabula Blakusparādības, par kurām klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ziņots pacientiem, kuri saņēma vildagliptīnu un metformīnu (monoterapijā vai kā fiksētas devas kombināciju) vai kombinācijā ar citu pretdiabēta terapiju**

<b>Orgānu sistēmu klase - blakusparādība</b>	<b>Biežums</b>
<b>Infekcijas un infestācijas</b>	
Augšējo elpceļu infekcija	Bieži
Nazofaringīts	Bieži
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>	
Hipoglikēmija	Retāk
Ēstgribas zudums	Retāk
Samazināta B <sub>12</sub> vitamīna uzsūkšanās un laktacidoze	Ļoti reti*
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	
Reibonis	Bieži
Galvassāpes	Bieži
Trīce	Bieži
Metāliska garša	Retāk
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	
Vemšana	Bieži
Caureja	Bieži
Slikta dūša	Bieži
Gastroezofageālā atvīļņa slimība	Bieži
Vēdera uzpūšanās	Bieži
Aizcietējums	Bieži
Sāpes vēderā, tajā skaitā vēdera augšējā daļā	Bieži
Pankreatīts	Retāk
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>	
Hepatīts	Retāk
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	
Hiperhidroze	Bieži
Nieze	Bieži
Izsitumi	Bieži
Dermatīts	Bieži
Eritēma	Retāk
Nātrene	Retāk
Eksfoliatīvi un bullozi ādas bojājumi, tajā skaitā bullozs pemfigoīds	Nav zināmi <sup>†</sup>
Ādas vaskulīts	Nav zināmi <sup>†</sup>
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	
Artralģija	Bieži
Mialģija	Retāk
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>	
Astēnija	Bieži
Nogurums	Retāk
Drebuļi	Retāk
Perifēra tūska	Retāk

<b>Izmeklējumi</b>	
Patoloģiski aknu funkcionālie testi	Retāk
* Blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem, kuri saņēma metformīnu monoterapijā, un kuras netika novērotas pacientiem, kuri saņēma vildagliptīna + metformīna fiksētas devas kombināciju. Papildinformāciju skatīt metformīna zāļu aprakstā.	
† Balstoties uz pēcreģistrācijas pieredzi.	

### Atsevišķu blakusparādību apraksts

#### Vildagliptīns

##### *Aknu darbības traucējumi*

Vildagliptīna lietošanas laikā ziņots par retiem aknu darbības traucējumu (tostarp hepatīta) gadījumiem. Šajos gadījumos pacienti parasti bija asimptomātiski bez klīniskām sekām, un pēc ārstēšanas pārtraukšanas aknu darbība normalizējās. Datos no kontrolētiem monoterapijas un papildu terapijas pētījumiem, kuru ilgums bija līdz 24 nedēļām, ALAT vai ASAT paaugstināšanās biežums  $\geq 3x$  NAR (klasificēts kā konstatēts vismaz 2 secīgos mērījumos vai pēdējā ārstēšanas vizītē), lietojot 50 mg vildagliptīna vienu reizi dienā, 50 mg vildagliptīna divas reizes dienā vai jebkuras salīdzinājuma zāles, bija attiecīgi 0,2 %, 0,3% un 0,2%. Šī transamināžu līmeņa paaugstināšanās parasti bija asimptomātiska, neprogresējoša un nesaistīta ar holestāzi vai dzelti.

##### *Angioedēma*

Lietojo vildagliptīnu, ir ziņots par retiem angioedēmas gadījumiem, kuru biežums bija līdzīgs kontroles grupā. Lielākā daļa gadījumu ziņoti, vildagliptīnu lietojot kombinācijā ar AKE inhibitoru. Lielākā daļa notikumu bija vieglas smaguma pakāpes un izzuda, turpinot ārstēšanu ar vildagliptīnu.

##### *Hipoglikēmija*

Hipoglikēmiju novēroja retāk, kad vildagliptīnu (0,4%) monoterapijā lietoja salīdzinošajos kontrolētos monoterapijas pētījumos ar aktīvām salīdzinājuma zālēm vai placebo (0,2%). Nav ziņots par smagiem vai nopietniem hipoglikēmijas gadījumiem. Lietojot papildus metformīnam, hipoglikēmija radās 1% ar vildagliptīnu ārstēto pacientu un 0,4% ar placebo ārstēto pacientu. Pievienojot pioglitazonu, hipoglikēmija radās 0,6% ar vildagliptīnu ārstēto pacientu un 1,9% ar placebo ārstēto pacientu. Pievienojot sulfonilurīnvielu, hipoglikēmija radās 1,2% ar vildagliptīnu ārstēto pacientu un 0,6% ar placebo ārstēto pacientu. Pievienojot sulfonilurīnvielu un metformīnu, hipoglikēmija radās 5,1% ar vildagliptīnu ārstēto pacientu un 1,9% ar placebo ārstēto pacientu. Pacientiem, kuri lietoja vildagliptīnu kombinācijā ar insulīnu, hipoglikēmijas biežums bija 14% vildagliptīna un 16% placebo grupā.

#### Metformīns

##### *Samazināta B<sub>12</sub> vitamīna uzsūkšanās*

Pacientiem, kuri ilgstoši ārstēti ar metformīnu, ļoti reti novērota B<sub>12</sub> vitamīna uzsūkšanās samazināšanās līdz ar tā līmeņa pazemināšanos serumā. Ja pacientam ir megaloblastiska anēmija, ieteicams ņemt vērā šādu etioloģiju.

##### *Aknu funkcija*

Ziņots par atsevišķiem aknu funkcionālo testu noviržu vai hepatīta gadījumiem, kas izzuda pēc metformīna lietošanas pārtraukšanas.

##### *Kuņģa-zarnu trakta traucējumi*

Kuņģa-zarnu trakta nevēlamās blakusparādības visbiežāk rodas terapijas sākumā un vairumā gadījumu izzūd spontāni. Lai tās novērstu, metformīnu ieteicams lietot 2 dienas devās ēšanas laikā vai pēc ēšanas. Lēna devas palielināšana arī var uzlabot kuņģa-zarnu trakta panesamību.

## Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakthinformāciju.

### **4.9. Pārdozēšana**

Nav pieejami dati par Zomarist pārdozēšanu.

#### Vildagliptīns

Ir maz informācijas par vildagliptīna pārdozēšanu.

#### Simptomi

Informācija par iespējamiem vildagliptīna pārdozēšanas simptomiem iegūta no pieaugošu devu panesamības pētījuma veseliem indivīdiem, kuri lietoja vildagliptīnu 10 dienas. 400 mg devas lietošanas laikā bija trīs muskuļu sāpju gadījumi un atsevišķi vieglas un pārejošas parestēzijas, drudža, tūskas un pārejošas lipāzes līmeņa paaugstināšanās gadījumi. 600 mg devas lietošanas laikā vienam indivīdam atklāja pēdu un roku tūsku un paaugstinātu kreatīna fosfokināzes (KFK), ASAT, C-reaktīvā proteīna (CRP) un mioglobīna līmeni. Trīs citiem indivīdiem attīstījās pēdu tūska ar parestēziju divos gadījumos. Visi simptomi un laboratorijas rezultātu novirzes pēc pētījuma zāļu lietošanas pārtraukšanas izzuda bez ārstēšanas.

#### Metformīns

Liela metformīna pārdozēšana (vai vienlaikus pastāvošs laktacidozes risks) var izraisīt laktacidozi, kas ir neatliekami stacionārā ārstējams medicīniskais stāvoklis.

#### Ārstēšana

Efektīvākais metformīna izvadīšanas paņēmiens ir hemodialīze. Taču vildagliptīnu nevar izvadīt hemodialīzē, lai gan nozīmīgāko hidrolīzes metabolītu (LAY 151) var. Ieteicama uzturoša ārstēšana.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles cukura diabēta ārstēšanai, perorālo hipoglikemizējošo līdzekļu kombinācijas, ATĶ kods: A10BD08

#### Darbības mehānisms

Zomarist apvieno divus antihyperglikēmiskus līdzekļus ar papildinošu darbības mehānismu, kas uzlabo glikēmijas kontroli pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu – vildagliptīnu, salīņu darbības uzlabotāju grupas pārstāvi, un metformīna hidrochlorīdu, biguanīdu grupas pārstāvi.

Vildagliptīns, kurš pieder salīņu darbības uzlabotāju grupai, ir spēcīgs un selektīvs dipeptidil-peptidāzes-4 (DPP-4) inhibitors. Metformīns galvenokārt darbojas, samazinot endogēno glikozes veidošanu aknās.

## Farmakodinamiskā iedarbība

### Vildagliptīns

Vildagliptīns galvenokārt darbojas, inhibējot dipeptil-eptidāzi-4 (DPP-4) – enzīmu, kas nosaka inkretīna hormonu GLP-1 (glikagonam līdzīgā peptīda-1) un GIP (glikozes atkarīgā insulīntropiskā polipeptīda) šķelšanu.

Vildagliptīna lietošana izraisa strauju un pilnīgu DPP-4 aktivitātes inhibīciju, kas savukārt izraisa paaugstinātu inkretīna hormonu GLP-1 un GIP endogēno līmeni tukšā dūšā un pēc ēšanas.

Paaugstinot šo inkretīna hormonu endogēno līmeni, vildagliptīns palielina beta šūnu jutību pret glikozi, kas izraisa pastiprinātu no glikozes atkarīgo insulīna sekrēciju. Ārstēšana ar vildagliptīnu pa 50-100 mg dienā pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu nozīmīgi uzlaboja beta šūnu funkcijas marķierus, to vidū HOMA- $\beta$  (*Homeostasis Model Assessment* – $\beta$ ), proinsulīna un insulīna attiecību un beta šūnu atbildreakcijas rādītājus bieži par paraugu izmantotā maltītes panesamības testā. Individīdiem bez cukura diabēta (ar normālu glikēmiju) vildagliptīns nestimulē insulīna sekrēciju un nepazemina glikozes līmeni.

Paaugstinot endogēnā GLP-1 līmeni, vildagliptīns arī palielina alfa šūnu jutību pret glikozi, kas izraisa glikozei atbilstošāku glikagona sekrēciju.

Pastiprinātā insulīna/glikagona attiecības palielināšanās hiperglikēmijas laikā paaugstinātā inkretīna hormona līmeņa dēļ izraisa glikozes izstrādes mazināšanos aknās tukšā dūšā un pēc ēšanas, kas savukārt pazemina glikēmiju.

Zināmā paaugstinātā GLP-1 līmeņa ietekme uz kuņģa iztukšošanās palēnināšanu ārstēšanas laikā ar vildagliptīnu nav novērota.

### Metformīns

Metformīns ir biguanīds ar antihiperglikēmisku iedarbību, kas pazemina gan bazālo, gan glikozes līmeni plazmā pēc ēšanas. Tas nestimulē insulīna sekrēciju, tāpēc neizraisa hipoglikēmiju vai nepalielina ķermeņa masu.

Metformīns var izraisīt glikozes līmeņa pazemināšanos triju mehānismu veidā:

- mazinot glikozes veidošanos aknās, inhibējot glikoneogēzi un glikogenolīzi;
- muskuļos, mēreni pastiprinot jutību pret insulīnu, uzlabo perifēro glikozes iekļūšanu šūnās un izmantošanu;
- kavējot glikozes uzsūkšanos zarnās.

Metformīns stimulē intracelulāro glikogēna sintēzi, iedarbojoties uz glikogēna sintāzi un palielinot specifisku membrānas glikozes transportvielu (GLUT-1 un GLUT-4) tipu transportēšanas kapacitāti.

Neatkarīgi no ietekmes uz glikēmiju metformīnam ir labvēlīga ietekme uz lipīdu metabolismu cilvēkiem. Tas terapeitiskās devās pierādīts kontrolētos vidēji ilgus vai ilgstošos klīniskos pētījumos: metformīns pazemina kopējā holesterīna, ZBL holesterīna un triglicerīdu līmeni serumā.

Prospektīvais, nejaušinātais UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*) pētījums parādījis ilgtermiņa intensīvas glikozes līmeņa kontroles labvēlīgo ietekmi 2. tipa cukura diabēta gadījumā. Rezultātu analīze pacientiem ar lieko ķermeņa masu, kuri ārstēti ar metformīnu pēc neveiksmīgas vienas paša diētas ievērošanas, parādīja:

- nozīmīgu jebkādu ar cukura diabētu saistītu komplikāciju absolūtā riska mazināšanos metformīna grupā (29,8 gadījumi/1000 pacientgados) salīdzinājumā tikai ar diētu (43,3 gadījumi/1000 pacientgados),  $p=0,0023$  un salīdzinājumā ar apvienoto sulfonilurīnvielas atvasinājumu un insulīna monoterapijas grupu (40,1 gadījumi/1000 pacientgados),  $p=0,0034$ ;
- nozīmīgu absolūtā ar cukura diabētu saistītās mirstības riska samazināšanos: metformīnam 7,5 gadījumi/1000 pacientgados, tikai diētai 12,7 gadījumi/1000 pacientgados,  $p=0,017$ ;
- nozīmīgu absolūtā kopējās mirstības riska samazināšanos: metformīnam 13,5 gadījumi/1000 pacientgados salīdzinājumā tikai ar diētu 20,6 gadījumi/1000 pacientgados ( $p=0,011$ ) un salīdzinājumā ar apvienoto sulfonilurīnvielas atvasinājumu un insulīna monoterapijas grupu 18,9 gadījumi/1000 pacientgados ( $p=0,021$ );
- nozīmīgu absolūtā miokarda infarkta riska samazināšanos: metformīnam 11 gadījumi/1000 pacientgados, tikai diētai 18 gadījumi/1000 pacientgados ( $p=0,01$ ).

### Klīniskā efektivitāte un drošums

Vildagliptīna pievienošana pacientiem, kuriem glikēmijas kontrole bija neapmierinoša, neskatoties uz ārstēšanu ar metformīna monoterapiju, pēc 6 ārstēšanas mēnešiem izraisīja papildus statistiski nozīmīgu vidējo HbA<sub>1c</sub> pazemināšanos salīdzinājumā ar placebo (atšķirība starp grupām bija -0,7% - -1,1% attiecīgi 50 mg un 100 mg vildagliptīna lietošanas gadījumā). Pacientu daļa, kuri sasniedza HbA<sub>1c</sub> pazemināšanos  $\geq 0,7\%$ , salīdzinot ar sākumstāvokli, bija statistiski nozīmīgi lielāka abās vildagliptīna plus metformīna grupās (attiecīgi 46% un 60%), salīdzinot ar metformīna plus placebo grupu (20%).

24 nedēļas ilgā klīniskā pētījumā pacientiem, kuriem slimības kontrole netika panākta lietojot metformīnu (vidējā dienas deva: 2020 mg), salīdzināja vildagliptīnu (50 mg divas reizes dienā) ar pioglitazonu (30 mg vienreiz dienā). Pacientiem ar HbA<sub>1c</sub> sākumstāvoklī 8,4% vidējais samazinājums bija -0,9%, vildagliptīnu pievienojot metformīnam, un -1,0%, pioglitazonu pievienojot metformīnam. Pacientiem, kuriem pioglitazonu pievienoja metformīnam, ķermeņa masa palielinājās vidēji par +1,9 kg, salīdzinot ar pacientiem, kuriem ķermeņa masa palielinājās vidēji par +0,3 kg, ja metformīnam pievienoja vildagliptīnu.

Klīniskajā pētījumā, kas ilga 2 gadus, pacientiem, kurus ārstēja ar metformīnu (vidējā dienas deva: 1894 mg), salīdzināja vildagliptīnu (50 mg divas reizes dienā) ar glimepirīdu (līdz 6 mg/dienā – vidējā deva 2 gadu laikā: 4,6 mg). Salīdzinot ar vidējo sākumstāvokļa HbA<sub>1c</sub> 7,3%, pēc viena gada ārstēšanas vidējais HbA<sub>1c</sub> samazinājums bija -0,4%, vildagliptīnu pievienojot metformīnam, un -0,5% glimepirīdu pievienojot metformīnam. Ķermeņa masas izmaiņas bija -0,2 kg vildagliptīna grupā, salīdzinot ar +1,6 kg glimepirīda grupā. Hipoglikēmijas gadījumu skaits vildagliptīna grupā bija ievērojami zemāks (1,7%), salīdzinot ar glimepirīda grupu (16,2%). Sasniedzot pētījuma mērķuzstādījumu (2 gadi), abās terapijas grupās HbA<sub>1c</sub> vērtības atbilda sākotnējam līmenim un saglabājās atšķirības ķermeņa masas izmaiņu un hipoglikēmijas gadījumu biežuma rādītājos.

52 nedēļas ilgā klīniskā pētījumā pacientiem, kuriem slimības kontrole netika panākta lietojot metformīnu (sākumstāvokļa metformīna deva 1928 mg/dienā), salīdzināja vildagliptīnu (50 mg divas reizes dienā) ar gliklazīdu (vidējā dienas deva: 229,5 mg). Pēc 1 gada ārstēšanas vidējais HbA<sub>1c</sub> samazinājums bija -0,81%, lietojot metformīnu kopā ar vildagliptīnu (vidējā HbA<sub>1c</sub> sākumstāvokļa vērtība 8,4%), un -0,85%, lietojot metformīnu kopā ar gliklazīdu (vidējā HbA<sub>1c</sub> sākumstāvokļa vērtība 8,5%); līdzvērtīga efektivitāte netika statistiski apstiprināta (95% TI -0,11 – 0,20). Ķermeņa masas izmaiņas bija +0,1 kg vildagliptīna grupā salīdzinot ar +1,4 kg gliklazīda grupā.

24 nedēļas ilgā klīniskā pētījumā pacientiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši medikamentozu ārstēšanu, izvērtēja vildagliptīna un metformīna fiksētas devas kombinācijas lietošanas efektivitāti sākotnējā ārstēšanā (devu pakāpeniski titrējot līdz 50 mg/500 mg divas reizes dienā vai 50 mg/1000 mg divas reizes dienā). Vildagliptīns/metformīns 50 mg/1000 mg divas reizes dienā samazināja HbA<sub>1c</sub> par -1,82%, vildagliptīns/metformīns 50 mg/500 mg divas reizes dienā samazināja HbA<sub>1c</sub> par -1,61%, metformīns 1000 mg divas reizes dienā samazināja HbA<sub>1c</sub> par -1,36% un vildagliptīns 50 mg divas reizes dienā samazināja HbA<sub>1c</sub> par -1,09%, salīdzinot ar vidējo HbA<sub>1c</sub> sākumstāvoklī 8,6%. Pacientiem ar HbA<sub>1c</sub> sākumstāvoklī  $\geq 10,0\%$  novēroja vēl lielāku samazinājumu.

Tika veikts 24 nedēļas ilgs, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums 318 pacientiem, lai izvērtētu vildagliptīna (50 mg divas reizes dienā) efektivitāti un drošumu kombinācijā ar metformīnu ( $\geq 1500$  mg dienā) un glimepirīdu ( $\geq 4$  mg dienā). Vildagliptīns kombinācijā ar metformīnu un glimepirīdu būtiski samazināja HbA<sub>1c</sub>, salīdzinot ar placebo. Pēc placebo koriģētais vidējais samazinājums no sākotnējās vidējās HbA<sub>1c</sub> vērtības 8,8% bija -0,76%.

Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu veica piecu gadu daudzcentru, randomizētu, dubultmaskētu pētījumu (VERIFY), lai novērtētu agrīnas kombinētās terapijas ar vildagliptīnu un metformīnu (N = 998) efektu salīdzinājumā ar standarta sākotnējo metformīna monoterapiju, kam sekoja kombinācija ar vildagliptīnu (secīgas terapijas grupa) (N = 1003), pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu 2. tipa cukura diabētu. Kombinētā shēma, lietojot vildagliptīna 50 mg divas reizes dienā plus metformīnu, izraisīja statistiski un klīniski nozīmīga relatīvā riska samazināšanos attiecībā uz "laiku līdz apstiprinātai sākotnējai ārstēšanas neveiksmei" (HbA<sub>1c</sub> vērtība  $\geq 7\%$ ), salīdzinot ar metformīna monoterapiju iepriekš neārstētiem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu 5 gadu pētījuma laikā (HR [95% TI]: 0,51 [0,45, 0,58]; p < 0,001). Sākotnējās ārstēšanas neveiksmes (HbA<sub>1c</sub> vērtība  $\geq 7\%$ ) sastopamība bija 429 (43,6%) pacienti kombinētās terapijas grupā un 614 (62,1%) pacienti secīgas ārstēšanas grupā.

Tika veikts 24 nedēļas ilgs, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums 449 pacientiem, lai izvērtētu vildagliptīna (50 mg divas reizes dienā) efektivitāti un drošumu kombinācijā ar stabilu bazālā vai jauktā insulīna devu (vidējā dienas deva 41 vienības) un vienlaicīgu metformīna lietošanu (N=276) vai bez vienlaicīgas metformīna lietošanas (N=173). Vildagliptīns kombinācijā ar insulīnu būtiski samazināja HbA<sub>1c</sub>, salīdzinot ar placebo. Kopējā pētījuma populācijā pēc placebo koriģētais vidējais samazinājums no sākotnējās vidējās HbA<sub>1c</sub> vērtības 8,8% bija -0,72%. Apakšgrupās, kurās pacienti tika ārstēti ar insulīnu ar vai bez vienlaicīgas metformīna lietošanas, pēc placebo koriģētais vidējais HbA<sub>1c</sub> samazinājums bija attiecīgi -0,63% un -0,84%. Kopējā pētījuma populācijā hipoglikēmijas gadījumu biežums bija attiecīgi 8,4% un 7,2% vildagliptīna un placebo grupās. Pacientiem, kuri saņēma vildagliptīnu, nenovēroja ķermeņa masas pieaugumu (+0,2 kg), kaut gan tiem, kuri saņēma placebo, novēroja ķermeņa masas samazinājumu (-0,7 kg).

Citā 24 nedēļas ilgā pētījumā pacientiem ar stipri progresējošu 2. tipa cukura diabētu un ar nepietiekamu (glikēmijas) kontroli, lietojot insulīnu (īsas vai garākas darbības, vidējā insulīna deva 80 SV/dienā), vidējā HbA<sub>1c</sub> samazinājuma statistiskā ticamība pēc vildagliptīna (50 mg divas reizes dienā) pievienošanas insulīnam bija lielāka, nekā pacientiem, kas saņēma placebo plus insulīnu (0,5% salīdzinājumā ar 0,2%). Hipoglikēmijas gadījumu biežums bija mazāks vildagliptīna grupā nekā placebo grupā (22,9% salīdzinājumā ar 29,6%).

### *Sirds-asinsvadu risks*

Veikta neatkarīgu un prospektīvu neatkarīgi izvērtētu sirds-asinsvadu notikumu meta analīze par 37 III un IV fāzes, līdz 2 gadu ilgām monoterapijas un kombinētas terapijas klīniskiem pētījumiem (vidējais vildagliptīna iedarbības ilgums 50 nedēļas, salīdzinājuma zālēm – 49 nedēļas), kas pierādīja, ka ārstēšana ar vildagliptīnu nav saistīta ar paaugstinātu sirds-asinsvadu risku, salīdzinot ar salīdzinājuma zālēm. Neatkarīgi izvērtētu būtisku nevēlamu sirds-asinsvadu notikumu (MACE – *major adverse cardiovascular events*), ieskaitot akūtu miokarda infarktu, insultu vai kardiovaskulāru nāvi, bija līdzīgs vildagliptīnam salīdzinājumā ar kombinētu terapiju ar aktīvu vielu un placebo saturošām salīdzinājuma zālēm [*Mantel–Haenszel* riska attiecība (M-H RR) 0,82 (95% TI 0,61-1,11)]. MACE radās 83 no 9 599 (0,86%) ar vildagliptīnu ārstētiem pacientiem un 85 no 7 102 (1,2%) ar salīdzinājuma zālēm ārstētiem pacientiem. Katra atsevišķa MACE komponenta izvērtējums neuzrādīja palielinātu risku (līdzīga M-H RR). Par apstiprinātiem sirds mazspējas (SM) notikumiem, ko definēja kā SM, kuras gadījumā nepieciešama stacionāra ārstēšana, vai no jauna radusies SM, ziņoja 41 (0,43%) ar vildagliptīnu ārstētiem pacientiem un 32 (0,45%) ar salīdzinājuma zālēm ārstētiem pacientiem, kuriem M-H RR bija 1,08 (95% TI 0,68-1,70).

### Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus vildagliptīnam kombinācijā ar metformīnu visās pediatriskās populācijas apakšgrupās pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2 apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### Zomarist

#### Uzsūkšanās

Pierādīta bioekvivalence starp Zomarist trīs devās (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg un 50 mg/1000 mg) un nefiksēto vildagliptīna un metformīna hidrohlorīda tablešu kombināciju atbilstošās devās.

Uzturs neietekmē vildagliptīna uzsūkšanās apjomu un ātrumu no Zomarist. Metformīna uzsūkšanās apjoms un ātrums no Zomarist 50 mg/1000 mg bija samazināts, lietojot kopā ar uzturu, par ko liecina  $C_{max}$  samazināšanās par 26%, AUC samazināšanās par 7% un aizkavētais  $T_{max}$  (2,0–4,0 h).

Tālāk sniegtie apgalvojumi atspoguļo atsevišķu Zomarist aktīvo vielu farmakokinētiskās īpašības.

### Vildagliptīns

#### Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas tukšā dūšā vildagliptīns ātri uzsūcas, maksimālo koncentrāciju plazmā sasniedzot pēc 1,7 stundām. Uzturs nedaudz aizkavē laiku līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai plazmā līdz 2,5 stundām, bet nemaina kopējo iedarbību (AUC). Vildagliptīna lietošana kopā ar uzturu izraisīja  $C_{max}$  pazemināšanos (19%), salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Tomēr pārmaiņu izteiktība nav klīniski nozīmīga, tāpēc vildagliptīnu var lietot gan kopā ar uzturu, gan atsevišķi. Absolūtā biopieejamība ir 85%.

#### Izkliede

Vildagliptīns maz saistās ar plazmas olbaltumiem (9,3%) un vienmērīgi izkļiedējas starp plazmu un eritrocītiem. Vildagliptīna vidējais izkļiedes tilpums līdzsvara stāvoklī pēc intravenozas ievadīšanas ( $V_{ss}$ ) ir 71 litrs, kas liecina par ekstravaskulāru izkļiedi.

### Biotransformācija

Metabolisms ir nozīmīgākais vildagliptīna eliminācijas ceļš cilvēkam, veidojot 69% no devas. Svarīgākais metabolīts (LAY 151) ir farmakoloģiski neaktīvs, tas ir cianīda daļas hidrolīzes produkts, kas veido 57% no devas, otrs ir amīda hidrolīzes produkts (4% no devas). Pamatojoties uz *in vivo* pētījumu žurkām bez DPP-4, DPP-4 ir daļēji iesaistīts vildagliptīna hidrolīzē. Vildagliptīnu CYP 450 enzīmi nemetabolizē kvantitatīvi nosakāmā daudzumā, un, attiecīgi uzskata, ka vildagliptīna metabolisko klīrensu neietekmē lietošana vienlaikus ar CYP 450 inhibitoriem un/vai induktoriem. *In vitro* pētījumos pierādīts, ka vildagliptīns neinhibē/neinducē CYP 450 enzīmus. Tāpēc nav domājams, ka vildagliptīns ietekmēs vienlaikus lietoto CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 vai CYP 3A4/5 metabolizēto zāļu metabolisko klīrensu.

### Eliminācija

Pēc iekšķīgas [<sup>14</sup>C] vildagliptīna lietošanas aptuveni 85% devas tiek izvadīti urīnā un 15% devas tiek izvadīti izkārnījumos. Neizmainīta vildagliptīna izvadīšana caur nierēm ir 23% devas pēc iekšķīgas lietošanas. Pēc intravenozas ievadīšanas veseliem indivīdiem vildagliptīna kopējais plazmas un nieru klīrenss ir attiecīgi 41 un 13 l/h. Vidējais eliminācijas pusperiods pēc intravenozas ievadīšanas ir aptuveni 2 stundas. Eliminācija pusperiods pēc iekšķīgas lietošanas ir aptuveni 3 stundas.

### Linearitāte/nelinearitāte

Vildagliptīna  $C_{\max}$  un laukums zem plazmas koncentrācijas un laika līknes (AUC) terapeitisko devu robežās palielinās aptuveni atbilstoši devai.

### Raksturojums pacientiem

Dzimums: starp vīriešu un sieviešu kārtas veseliem indivīdiem plašās vecuma robežās un ar dažādu ķermeņa masas indeksu (KMI) nav novērotas klīniski nozīmīgas vildagliptīna farmakokinētikas atšķirības. Vildagliptīna izraisīto DPP-4 inhibīciju dzimums neietekmē.

Vecums: veseliem vecāka gadagājuma indivīdiem ( $\geq 70$  gadi) kopējā vildagliptīna (100 mg reizi dienā) iedarbība palielinājās par 32% ar 18% maksimālās koncentrācijas palielināšanos plazmā salīdzinājumā ar gados jaunākiem veseliem indivīdiem (18–40 gadi). Šīs pārmaiņas neuzskata par klīniski nozīmīgām, tomēr vildagliptīna izraisīto DPP-4 inhibīciju vecums neietekmē.

Aknu darbības traucējumi: pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* A-C) netika konstatētas klīniski nozīmīgas izmaiņas vildagliptīna iedarbībā (maksimums ~30%).

Nieru darbības traucējumi: indivīdiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem vildagliptīna kopējā iedarbība bija palielināta ( $C_{\max}$  8–66%; AUC 32–134%) un kopējais organisma klīrenss bija samazināts salīdzinājumā ar indivīdiem ar normālu nieru darbību.

Etniskā piederība: ierobežots datu apjoms liecina, ka rasei nav nekādas nozīmīgas ietekmes uz vildagliptīna farmakokinētiku.



## Metformīns

### Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas metformīna devas lietošanas maksimālā koncentrācija plazmā ( $C_{max}$ ) tiek sasniegta aptuveni pēc 2,5 h. Absolūtā 500 mg metformīna tabletes biopieejamība veseliem indivīdiem ir aptuveni 50–60%. Pēc iekšķīgas devas lietošanas izkārņījumos izdalās 20–30% neabsorbētās frakcijas.

Pēc iekšķīgas lietošanas metformīna uzsūkšanās ir piesātināma un nepilnīga. Uzskata, ka metformīna uzsūkšanās farmakokinētika ir nelineāra. Parastajās metformīna devās un lietošanas shēmās līdzsvara stāvokļa koncentrācija plazmā tiek sasniegta 24–48 h laikā un parasti ir mazāka nekā 1 µg/ml. Kontrolētos klīniskos pētījumos maksimālais metformīna līmenis plazmā ( $C_{max}$ ) nepārsniedza 4 µg/ml, pat lietojot maksimālās devas.

Uzturs nedaudz aizkavē un samazina metformīna uzsūkšanās apjomu. Pēc 850 mg devas lietošanas maksimālā koncentrācija plazmā bija par 40% zemāka, AUC samazinājās par 25% un laiks līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai plazmā paildzinājās par 35 minūtēm. Šīs samazināšanās klīniskā nozīme nav zināma.

### Izkliede

Saistīšanās ar plazmas olbaltumiem ir nenozīmīga. Metformīns iekļūst eritrocītos. Vidējais izkļiedes tilpums ( $V_d$ ) variē no 63 līdz 276 litriem.

### Biotransformācija

Metformīns tiek izvadīts neizmainītā veidā ar urīnu. Cilvēka organismā nav atklāti nekādi metabolīti.

### Eliminācija

Metformīns tiek izdalīts renālas ekskrecijas veidā. Metformīna nieru klīrenss ir > 400 ml/min, kas liecina, ka metformīns tiek izvadīts glomerulārajā filtrācijā un kanāliņu sekrēcijā. Pēc iekšķīgas devas lietošanas šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 6,5 h. Ja ir traucēta nieru darbība, nieru klīrenss samazinās proporcionāli kreatinīnam, tādējādi pagarinās eliminācijas pusperiods, kas izraisa metformīna līmeņa paaugstināšanos plazmā.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Līdz 13 nedēļām ilgi pētījumi dzīvniekiem veikti ar kombinētām Zomarist vielām. Netika atklāta nekāda jauna ar kombināciju saistīta toksicitāte. Tālāk sniegtie dati ir ar vildagliptīnu vai metformīnu atsevišķi veikto pētījumu atrades.

### Vildagliptīns

Suņiem tika novērota intrakardiālo impulsu vadīšanas aizkavēšanās, bezefekta deva bija 15 mg/kg (7 reizes pārsniedz cilvēkam konstatēto kopējo iedarbību, pamatojoties uz  $C_{max}$ ).

Žurkām un pelēm tika novērota putu alveolāro makrofāgu uzkrāšanās plaušās. Bezefekta deva žurkām bija 25 mg/kg (5 reizes pārsniedz cilvēkam konstatēto kopējo iedarbību, pamatojoties uz AUC) un pelēm 750 mg/kg (142 reizes pārsniedz cilvēkam konstatēto kopējo iedarbību).

Suņiem tika novēroti gastrointestināli simptomi, galvenokārt mīksti izkārnījumi, gļotaini izkārnījumi, caureja un, lietojot lielākas devas, arī asinis izkārnījumos. Bezefekta līmenis netika noskaidrots.

Vildagliptīns standarta *in vitro* un *in vivo* genotoksicitātes testos nebija mutagēns.

Auglības un agrīnās embrionālās attīstības pētījums žurkām neatklāja nekādus traucētas auglības, reproduktīvās uzvedības vai agrīnās embrionālās attīstības pazīmes vildagliptīna ietekmes dēļ. Embriofetālā toksicitāte tika novērtēta žurkām un trušiem. Žurkām tika novērota palielināta viļņainu ribu sastopamība apvienojumā ar samazinātiem mātes ķermeņa masas raksturlielumiem, bezefekta deva bija 75 mg/kg (10 reizu pārsniedz cilvēkam konstatēto kopējo iedarbību). Trušiem samazināts augļu svars un skeleta pārmaiņas, kas liecina par attīstības aizkavēšanos, tika konstatētas tikai tad, ja bija smaga toksicitāte mātei, bezefekta deva bija 50 mg/kg (9 reizes pārsniedz cilvēkam konstatēto kopējo iedarbību). Žurkām tika veikts pre- un postnatālās attīstības pētījums. Novirzes tika novērotas tikai saistībā ar toksisku ietekmi mātei  $\geq 150$  mg/kg un ietvēra pārejošu ķermeņa masas samazināšanos un samazinātu motorisko aktivitāti F1 paaudzei.

Divu gadu kancerogenitātes pētījums tika veikts žurkām, lietojot līdz 900 mg/kg devas iekšķīgi (aptuveni 200 reizu pārsniedz cilvēkam konstatēto kopējo iedarbību maksimāli ieteiktajās devās). Netika novērota nekāda uz vildagliptīnu attiecināma audzēju sastopamības palielināšanās. Cits divu gadu kancerogenitātes pētījums tiks veikts pelēm, lietojot iekšķīgi līdz 1000 mg/kg devas. Tika novērota palielināta piena dziedzeru adenokarcinomu un hemangiosarkomu sastopamība, bezefekta deva bija attiecīgi 500 mg/kg (59 reizes pārsniedz cilvēkam konstatēto kopējo iedarbību) un 100 mg/kg (16 reizes pārsniedz cilvēkam konstatēto kopējo iedarbību). Uzskata, ka palielinātā šo audzēju sastopamība pelēm neliecina par nozīmīgu risku cilvēkam, ņemot vērā genotoksicitātes trūkumu vildagliptīnam un tā galvenajam metabolītam, audzēju rašanos tikai vienai sugai, un lielo sistēmiskās iedarbības koeficientu, kad tika novēroti audzēji.

13 nedēļu toksikoloģijas pētījumā *Macaca* sugas pērtiņiem  $\geq 5$  mg/kg dienas devas lietošanas gadījumā tika konstatēti ādas bojājumi. Tie vienmēr attīstījās uz ekstremitātēm (plaukstām, pēdām, ausīm un astes). 5 mg/kg dienas devas (aptuveni atbilst AUC kopējai iedarbībai cilvēkam, lietojot 100 mg devu) lietošanas gadījumā tika novērotas tikai bullas. Tās izzuda neskatoties uz ārstēšanas turpināšanu un nebija saistītas ar histopatoloģiskām novirzēm. Ādas atslāņošanās, ādas lobīšanās, kreveles un jēlumi uz astes ar atbilstošām histopatoloģiskām pārmaiņām tika konstatēti, lietojot  $\geq 20$  mg/kg dienā (aptuveni 3 reizes pārsniedz AUC kopējo iedarbību cilvēkam, lietojot 100 mg devu). Nekrotiski astes bojājumi tika novēroti, lietojot  $\geq 80$  mg/kg dienā. Ar 160 mg/kg dienā ārstētiem pērtiņiem ādas bojājumi 4 nedēļu atveseļošanās periodā neizzuda.

## Metformīns

Ne-klīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par metformīna farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols

Hidroksipropilceluloze  
Magnija stearāts

#### Apvalks

Hipromeloze  
Titāna dioksīds (E 171)  
Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)  
Makrogols 4000  
Talks

## **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3. Uzglabāšanas laiks**

PA/Alu/PVH/Al: 2 gadi

PHTFE/PVH/Al: 18 mēneši

PVH/PE/PVDH/Al: 18 mēneši

## **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā (blisterī), lai pasargātu no mitruma.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Alumīnija/Alumīnija (PA/Al/PVH/Al) blisteri.

Pieejami iepakojumi pa 10, 30, 60, 120, 180 vai 360 apvalkotajām tabletēm un vairāku kastīšu iepakojumi, kas satur 120 (2 iepakojumi pa 60), 180 (3 iepakojumi pa 60) vai 360 (6 iepakojumi pa 60) apvalkotās tabletes.

Polihlorotrifluoretilēna (PHTFE/PVH/Al) blisteri.

Pieejami iepakojumi pa 10, 30, 60, 120, 180 vai 360 apvalkotajām tabletēm un vairāku kastīšu iepakojumi, kas satur 120 (2 iepakojumi pa 60), 180 (3 iepakojumi pa 60) vai 360 (6 iepakojumi pa 60) apvalkotās tabletes.

Polivinilhlorīda/Polietilēna/Polivinilidēna hlorīda/Alumīnija (PVH/PE/PVDH/Al) blisteri.

Pieejami iepakojumi pa 10, 30, 60, 120, 180 vai 360 apvalkotajām tabletēm un vairāku kastīšu iepakojumi, kas satur 120 (2 iepakojumi pa 60), 180 (3 iepakojumi pa 60) vai 360 (6 iepakojumi pa 60) apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi un tablešu stiprumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Īrija

## **8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

### Zomarist 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes

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 apvalkotās tabletes

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. PIRMĀS REGISTRĀCIJAS/PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2008. gada 01. decembris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. gada 31. jūlijs

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS, KASATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Vācija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**



## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Zomarist 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes  
*vildagliptinum/metformini hydrochloridum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 50 mg vildagliptīna un 850 mg metformīna hidrohlorīda (atbilst 660 mg metformīna).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

10 apvalkotās tabletes  
30 apvalkotās tabletes  
60 apvalkotās tabletes  
120 apvalkotās tabletes  
180 apvalkotās tabletes  
360 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā (blisterī), lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/483/001	10 apvalkotās tabletes (PA/Al/PVH/Al)
EU/1/08/483/002	30 apvalkotās tabletes (PA/Al/PVH/Al)
EU/1/08/483/003	60 apvalkotās tabletes (PA/Al/PVH/Al)
EU/1/08/483/004	120 apvalkotās tabletes (PA/Al/PVH/Al)
EU/1/08/483/005	180 apvalkotās tabletes (PA/Al/PVH/Al)
EU/1/08/483/006	360 apvalkotās tabletes (PA/Al/PVH/Al)
EU/1/08/483/019	10 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Al)
EU/1/08/483/020	30 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Al)
EU/1/08/483/021	60 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Al)
EU/1/08/483/022	120 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Al)
EU/1/08/483/023	180 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Al)
EU/1/08/483/024	360 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Al)
EU/1/08/483/037	10 apvalkotās tabletes (PVH/PE/PVDH/Al)
EU/1/08/483/038	30 apvalkotās tabletes (PVH/PE/PVDH/Al)
EU/1/08/483/039	60 apvalkotās tabletes (PVH/PE/PVDH/Al)
EU/1/08/483/040	120 apvalkotās tabletes (PVH/PE/PVDH/Al)
EU/1/08/483/041	180 apvalkotās tabletes (PVH/PE/PVDH/Al)
EU/1/08/483/042	360 apvalkotās tabletes (PVH/PE/PVDH/Al)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Zomarist 50 mg/850 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Zomarist 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes  
*vildagliptinum/metformini hydrochloridum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Novartis Europharm Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Zomarist 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes  
*vildagliptinum/metformini hydrochloridum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 50 mg vildagliptīna un 850 mg metformīna hidrohlorīda (atbilst 660 mg metformīna).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

60 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā (blisterī), lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/483/013	120 apvalkotās tabletes (PA/Al/PVH/Al)
EU/1/08/483/014	180 apvalkotās tabletes (PA/Al/PVH/Al)
EU/1/08/483/015	360 apvalkotās tabletes (PA/Al/PVH/Al)
EU/1/08/483/031	120 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Al)
EU/1/08/483/032	180 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Al)
EU/1/08/483/033	360 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Al)
EU/1/08/483/043	120 apvalkotās tabletes (PVH/PE/PVDH/Al)
EU/1/08/483/044	180 apvalkotās tabletes (PVH/PE/PVDH/Al)
EU/1/08/483/045	360 apvalkotās tabletes (PVH/PE/PVDH/Al)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Zomarist 50 mg/850 mg

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Zomarist 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes  
*vildagliptinum/metformini hydrochloridum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 50 mg vildagliptīna un 850 mg metformīna hidrohlorīda (atbilst 660 mg metformīna).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

Vairāku kastīšu iepakojums: 120 (2 iepakojumi pa 60) apvalkotās tabletes.

Vairāku kastīšu iepakojums: 180 (3 iepakojumi pa 60) apvalkotās tabletes.

Vairāku kastīšu iepakojums: 360 (6 iepakojumi pa 60) apvalkotās tabletes.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā (blisterī), lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/483/013	120 apvalkotās tabletes (PA/Al/PVH/Al)
EU/1/08/483/014	180 apvalkotās tabletes (PA/Al/PVH/Al)
EU/1/08/483/015	360 apvalkotās tabletes (PA/Al/PVH/Al)
EU/1/08/483/031	120 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Al)
EU/1/08/483/032	180 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Al)
EU/1/08/483/033	360 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Al)
EU/1/08/483/043	120 apvalkotās tabletes (PVH/PE/PVDH/Al)
EU/1/08/483/044	180 apvalkotās tabletes (PVH/PE/PVDH/Al)
EU/1/08/483/045	360 apvalkotās tabletes (PVH/PE/PVDH/Al)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot



**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Zomarist 50 mg/850 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Zomarist 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes  
*vildagliptinum/metformini hydrochloridum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 50 mg vildagliptīna un 1000 mg metformīna hidrohlorīda (atbilst 780 mg metformīna).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

10 apvalkotās tabletes  
30 apvalkotās tabletes  
60 apvalkotās tabletes  
120 apvalkotās tabletes  
180 apvalkotās tabletes  
360 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

## 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā (blisterī), lai pasargātu no mitruma.

## 10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

## 11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

## 12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/483/007	10 apvalkotās tabletes (PA/Al/PVH/Al)
EU/1/08/483/008	30 apvalkotās tabletes (PA/Al/PVH/Al)
EU/1/08/483/009	60 apvalkotās tabletes (PA/Al/PVH/Al)
EU/1/08/483/010	120 apvalkotās tabletes (PA/Al/PVH/Al)
EU/1/08/483/011	180 apvalkotās tabletes (PA/Al/PVH/Al)
EU/1/08/483/012	360 apvalkotās tabletes (PA/Al/PVH/Al)
EU/1/08/483/025	10 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Al)
EU/1/08/483/026	30 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Al)
EU/1/08/483/027	60 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Al)
EU/1/08/483/028	120 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Al)
EU/1/08/483/029	180 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Al)
EU/1/08/483/030	360 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Al)
EU/1/08/483/046	10 apvalkotās tabletes (PVH/PE/PVDH/Al)
EU/1/08/483/047	30 apvalkotās tabletes (PVH/PE/PVDH/Al)
EU/1/08/483/048	60 apvalkotās tabletes (PVH/PE/PVDH/Al)
EU/1/08/483/049	120 apvalkotās tabletes (PVH/PE/PVDH/Al)
EU/1/08/483/050	180 apvalkotās tabletes (PVH/PE/PVDH/Al)
EU/1/08/483/051	360 apvalkotās tabletes (PVH/PE/PVDH/Al)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Zomarist 50 mg/1000 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  
**BLISTERS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Zomarist 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes  
*vildagliptinum/metformini hydrochloridum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Novartis Europharm Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Zomarist 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes  
*vildagliptinum/metformini hydrochloridum*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 50 mg vildagliptīna un 1000 mg metformīna hidrohlorīda (atbilst 780 mg metformīna).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

60 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā (blisterī), lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/483/016	120 apvalkotās tabletes (PA/Al/PVH/Al)
EU/1/08/483/017	180 apvalkotās tabletes (PA/Al/PVH/Al)
EU/1/08/483/018	360 apvalkotās tabletes (PA/Al/PVH/Al)
EU/1/08/483/034	120 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Al)
EU/1/08/483/035	180 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Al)
EU/1/08/483/036	360 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Al)
EU/1/08/483/052	120 apvalkotās tabletes (PVH/PE/PVDH/Al)
EU/1/08/483/053	180 apvalkotās tabletes (PVH/PE/PVDH/Al)
EU/1/08/483/054	360 apvalkotās tabletes (PVH/PE/PVDH/Al)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Zomarist 50 mg/1000 mg

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Zomarist 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes  
*vildagliptinum/metformini hydrochloridum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 50 mg vildagliptīna un 1000 mg metformīna hidrohlorīda (atbilst 780 mg metformīna).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

Vairāku kastīšu iepakojums: 120 (2 iepakojumi pa 60) apvalkotās tabletes.

Vairāku kastīšu iepakojums: 180 (3 iepakojumi pa 60) apvalkotās tabletes.

Vairāku kastīšu iepakojums: 360 (6 iepakojumi pa 60) apvalkotās tabletes.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP



## 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā (blisterī), lai pasargātu no mitruma.

## 10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

## 11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

## 12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/483/016	120 apvalkotās tabletes (PA/Al/PVH/Al)
EU/1/08/483/017	180 apvalkotās tabletes (PA/Al/PVH/Al)
EU/1/08/483/018	360 apvalkotās tabletes (PA/Al/PVH/Al)
EU/1/08/483/034	120 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Al)
EU/1/08/483/035	180 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Al)
EU/1/08/483/036	360 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Al)
EU/1/08/483/052	120 apvalkotās tabletes (PVH/PE/PVDH/Al)
EU/1/08/483/053	180 apvalkotās tabletes (PVH/PE/PVDH/Al)
EU/1/08/483/054	360 apvalkotās tabletes (PVH/PE/PVDH/Al)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Zomarist 50 mg/1000 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### **Zomarist 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes** **Zomarist 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes** *vildagliptinum/metformīni hydrochloridum*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Zomarist un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zomarist lietošanas
3. Kā lietot Zomarist
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zomarist
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Zomarist un kādam nolūkam to lieto**

Zomarist aktīvās vielas vildagliptīns un metformīns pieder pie zāļu grupas, ko sauc par “iekšķīgi lietojamie pretdiabēta līdzekļi”.

Zomarist lieto, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar 2. tipa cukura diabētu. Šo diabēta paveidu sauc arī par insulīnneatkarīgo cukura diabētu. Zomarist lieto, kad diabētu nevar kontrolēt tikai ar diētu un fiziskām aktivitātēm un/vai citām zālēm, kas paredzētas diabēta ārstēšanai (insulīnu vai sulfonilurīnvielas atvasinājumiem).

2. tipa cukura diabēts rodas, kad organisms neizstrādā pietiekami daudz insulīna vai kad organisma izstrādātais insulīns nedarbojas pietiekami labi. Tas var izveidoties arī tad, ja organisms izstrādā pārāk daudz glikagona.

Gan insulīns, gan glikagons veidojas aizkuņģa dziedzerī. Insulīns palīdz pazemināt cukura līmeni asinīs, īpaši pēc ēšanas. Glikagons stimulē aknas izstrādāt cukuru, kas izraisa cukura līmeņa paaugstināšanos asinīs.

#### **Kā darbojas Zomarist**

Abas aktīvās vielas, vildagliptīns un metformīns, palīdz kontrolēt cukura līmeni asinīs. Viela vildagliptīns darbojas, liekot aizkuņģa dziedzerim izstrādāt vairāk insulīna un mazāk glikagona. Viela metformīns darbojas, palīdzot organismam labāk izmantot insulīnu. Tika pierādīts, ka šīs zāles pazemina cukura līmeni asinīs, kas var palīdzēt novērst komplikācijas, kuras ir saistītas ar Jūsu cukura diabēta slimību.

## 2. Kas Jums jāzina pirms Zomarist lietošanas

### Nelietojiet Zomarist šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret vildagliptīnu, metformīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja uzskatāt, ka Jums varētu būt alerģija pret kādu no šīm vielām, aprunājieties ar ārstu pirms Zomarist lietošanas;
- ja Jums ir nekontrolēts cukura diabēts, kas izpaužas, piemēram, ar smagu hiperglikēmiju (augstu glikozes līmeni asinīs), sliktu dūšu, vemšanu, caureju, strauju ķermeņa masas zudumu, laktacidozi (skatīt “Laktacidozes risks” tālāk) vai ketoacidozi. Ketoacidoze ir stāvoklis, kad asinīs uzkrājas vielas, kuras sauc par “ketonvielām”, un var sākties diabētiskā prekoma. Ketoacidozes simptomi ir sāpes vēderā, ātra un dziļa elpošana, miegainība vai neparasta augļu smarža elpā;
- ja Jums nesen bijis miokarda infarkts vai Jums ir sirds mazspēja, vai nopietni asinsrites traucējumi, vai apgrūtināta elpošana, kas var norādīt uz sirdsdarbības traucējumiem;
- ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir smaga infekcija vai stipra dehidratācija (organisma atūdeņošanās);
- ja Jums plānots veikt rentgenoloģisku izmeklējumu ar kontrastvielas ievadīšanu (specifisks rentgenoloģisks izmeklējums ar krāsvielas injicēšanu). Lūdzu, izlasiet arī vēl informāciju apakšpunktā “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja lietojat pārmērīgi daudz alkohola (vai nu katru dienu vai tikai laiku pa laiku);
- ja barojat bērnu ar krūti (skatīt arī “Grūtniecība un barošana ar krūti”).

### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

#### Laktacidozes risks

Zomarist var izraisīt ļoti reti sastopamu, bet ļoti nopietnu blakusparādību, ko sauc par laktacidozi, jo īpaši, ja Jūsu nieres nedarbojas pareizi. Laktacidozes risks paaugstinās arī nekontrolēta cukura diabēta, smagu infekciju, ilgstošas badošanās vai alkohola lietošanas, dehidratācijas (skatīt sīkāku informāciju tālāk) un aknu problēmu gadījumā, kā arī jebkuros medicīniskos stāvokļos, kuru gadījumā ir traucēta skābekļa piegāde kādai ķermeņa daļai (piemēram, smaga akūta sirds slimība).

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, konsultējieties ar ārstu, lai saņemtu turpmākus norādījumus.

**Īslaicīgi pārtrauciet Zomarist lietošanu, ja Jums ir stāvoklis, kas varētu būt saistīts ar dehidratāciju** (nozīmīgu organisma atūdeņošanos), piemēram, smaga vemšana, caureja, drudzis, pārkarsana vai samazināta šķidruma uzņemšana. Konsultējieties ar ārstu, lai saņemtu turpmākus norādījumus.

**Pārtrauciet Zomarist lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu, ja Jums rodas kāds no laktacidozes simptomiem**, jo šis stāvoklis var izraisīt komu.

Laktacidozes simptomi ietver:

- vemšanu,
- sāpes vēderā,
- muskuļu krampjus,
- vispārēju sliktu pašsajūtu ar izteiktu nogurumu,
- elpošanas grūtības,
- pazeminātu ķermeņa temperatūru un sirdsklauves.

Laktacidoze ir neatliekami ārstējams medicīniskais stāvoklis un jāārstē slimnīcā.

Zomarist nav paredzēts insulīna aizvietošanai. Tādēļ Jūs nedrīkstat saņemt Zomarist 1. tipa cukura diabēta ārstēšanai.

Pirms Zomarist lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jums ir vai ir bijusi aizkuņģa dziedzera slimība.

Pirms Zomarist lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jūs lietojiet zāles pret diabētu, kuras sauc par sulfonilurīnvielas atvasinājumiem (lai novērstu zemu glikozes līmeni asinīs, iespējams, ka Jūsu ārsts samazinās sulfonilurīnvielas atvasinājumu devu, ja Jūs lietojiet tos kopā ar Zomarist [hipoglikēmija]).

Ja Jūs iepriekš esat lietojis vildagliptīnu, bet bijāt spiesti pārtraukt tā lietošanu aknu darbības traucējumu dēļ, Jūs nedrīkstat atsākt šo zāļu lietošanu.

Diabēta izraisīti ādas bojājumi ir bieži sastopama cukura diabēta komplikācija. Jums ieteicams ievērot norādījumus par ādas un pēdu kopšanu, ko Jums sniedzis Jūsu ārsts vai medicīnas māsa. Jums arī ieteicams pievērst pastiprinātu uzmanību jauniem pūšļiem un čūlām, kas izveidojušies uz ādas Zomarist lietošanas laikā. Ja Jums rodas šādi ādas bojājumi, nekavējoties aprunājieties ar savu ārstu.

Ja Jums ir nepieciešama liela apjoma ķirurģiska operācija, Jums ir jāpārtrauc lietot Zomarist procedūras laikā un kādu laiku pēc tās. Jūsu ārsts izlems, kad Jums ir jāpārtrauc un kad ir jāatsāk ārstēšana ar Zomarist.

Pirms ārstēšanas ar Zomarist uzsākšanas, ik pēc trim mēnešiem pirmā gada laikā un periodiski pēc tam Jums tiks veikta pārbaude, lai noskaidrotu Jūsu aknu funkciju. Tas tiek darīts tādēļ, lai pēc iespējas agrāk noteiktu aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos.

Ārstēšanas ar Zomarist laikā, ārsts pārbaudīs Jūsu nieru darbību vismaz reizi gadā vai biežāk, ja esat gados vecāks cilvēks un/vai, ja Jums ir pavājināta nieru darbība.

Ārsts Jums regulāri pārbaudīs cukura līmeni asinīs un urīnā.

### **Bērni un pusaudži**

Zomarist nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

### **Citas zāles un Zomarist**

Ja Jums asinīs ir nepieciešams injicēt kontrastvielu, kas satur jodu, piemēram, saistībā ar rentģenu vai skenēšanu, Jums ir jāpārtrauc lietot Zomarist pirms injekcijas vai injekcijas laikā. Ārsts izlems, kad Jums ir jāpārtrauc un kad ir jāatsāk ārstēšana ar Zomarist.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Jums varētu būt nepieciešams veikt biežākus glikozes līmeņa noteikšanas un nieru darbības testus, vai arī Jūsu ārstam var rasties nepieciešamība pielāgot Zomarist devu. It īpaši svarīgi ir pastāstīt par šādām zālēm:

- glikokortikoidus, ko parasti lieto iekaisuma ārstēšanai;
- beta-2 agonistus, ko parasti lieto elpošanas traucējumu ārstēšanai;
- citas zāles, ko lieto diabēta ārstēšanai;
- zālēm, kas palielina urīna izdalīšanos (diurētiskajiem līdzekļiem);
- zālēm, ko lieto sāpju un iekaisuma ārstēšanai (NSPL un COX-2 inhibitoriem, piemēram, ibuprofēnu un celekoksibu);
- noteiktām zālēm augsta asinsspiediena ārstēšanai (AKE inhibitoriem un angiotenzīna II receptoru antagonistiem);
- noteiktas zāles, kas ietekmē vairogdziedzeri;
- noteiktas zāles, kas ietekmē nervu sistēmu;
- noteiktas zāles, ko lieto stenokardijas ārstēšanai (piem., ranolazīnu);
- noteiktas zāles, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai (piem., dolutegravīru);
- noteiktas zāles, ko lieto īpaša vairogdziedzera vēža (medulāra vairogdziedzera vēža) ārstēšanai (piem., vandetanību);
- noteiktas zāles, ko lieto grēmu un peptisku čūlu ārstēšanai (piem., cimetidīnu).

### **Zomarist kopā ar alkoholu**

Zomarist terapijas laikā izvairieties no pārmērīgas alkohola lietošanas, jo tas var palielināt laktacidozes risku (skatīt sadaļu “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

- Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Jūsu ārsts apspriedīs ar Jums iespējamo risku, kas ir saistīts ar Zomarist lietošanu grūtniecības laikā.
- Nelietojiet Zomarist, ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti (skatīt arī „Nelietojiet Zomarist šādos gadījumos”).

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Ja Zomarist lietošanas laikā jūtat reiboni, nevadiet transportlīdzekļus un nelietojiet ierīces un mehānismus.

## **3. Kā lietot Zomarist**

Zomarist daudzums, kas jālieto cilvēkiem, ir atkarīgs no viņu slimības stāvokļa. Jūsu ārsts Jums pastāstīs, kāda Zomarist deva Jums jālieto.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir viena vai nu 50 mg/850 mg, vai 50 mg/1000 mg apvalkotā tablete divas reizes dienā.

Ja Jums ir pavājināta nieru darbība, ārsts var izrakstīt mazāku devu. Arī, ja Jūs lietojat pret diabēta zāles, tā saucamos sulfonilurīnvielas atvasinājumus, Jūsu ārsts var izrakstīt mazāku devu.

Jūsu ārsts var izrakstīt šīs zāles atsevišķi vai kopā ar dažām citām zālēm, kas pazemina cukura līmeni asinīs.

### **Kad un kā lietot Zomarist**

- Norijiet tabletes, uzdzerot pilnu glāzi ūdens.
- Lietojiet vienu tableti no rīta un otru vakarā ēšanas laikā vai uzreiz pēc ēšanas. Tablešu lietošana uzreiz pēc ēdienreizes mazinās gremošanas traucējumu risku.

Turpiniet ievērot visus ieteikumus par diētu, ko ārsts Jums sniedzis. It īpaši tad, ja ievērojat ķermeņa masas samazināšanas diētu cukura diabēta slimniekiem - turpiniet to, kamēr lietojat Zomarist.

### **Ja esat lietojis Zomarist vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis pārāk daudz Zomarist tablešu vai kāds cits lietojis šīs tabletes, **nekavējoties aprunājieties ar ārstu vai farmaceitu**. Var būt nepieciešama medicīniska palīdzība. Ja Jums ir jādodas pie ārsta vai uz slimnīcu, paņemiet līdzi iepakojumu un šo lietošanas instrukciju.

### **Ja esat aizmirsis lietot Zomarist**

Ja esat aizmirsis lietot tableti, izdariet to nākamajā ēdienreizē, ja vien nav pienākusi jau nākamās tabletes lietošanas reize. Nelietojiet dubultu devu (divas tabletes vienlaicīgi), lai aizvietotu aizmirsto tableti.

### **Ja pārtraucat lietot Zomarist**

Turpiniet lietot šīs zāles tik ilgi, kamēr ārsts Jums tās izraksta, lai tās arī turpmāk kontrolētu cukura līmeni Jūsu asinīs. Nepārtrauciet Zomarist lietošanu, ja vien to neliek ārsts. Ja Jums ir kādi jautājumi par to, cik ilgi jālieto šīs zāles, aprunājieties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai diabēta aprūpes medmāsai.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Jums **nekavējoties jāpārtrauc Zomarist lietošana un jāgriežas pie ārsta**, ja Jums attīstās kāda no tālāk minētajām blakusparādībām:

- **Laktacidoze** (ļoti reti: var rasties līdz 1 cilvēkam no 10 000): Zomarist var izraisīt ļoti retu, bet ļoti nopietnu blakusparādību, ko sauc par laktacidozi (skatīt sadaļu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā"). Ja tas notiek, **pārtrauciet Zomarist lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu**, jo laktacidoze var izraisīt komu.
- angioedēma (reti: var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 1000 cilvēkiem): simptomi ir sejas, mēles vai rīkles tūska, apgrūtināta rīšana, apgrūtināta elpošana, pēkšņi izsitumi vai nātrene, kuri var liecināt par reakciju, ko sauc par „angioedēmu”.
- aknu slimība (hepatīts) (retāk: var rasties līdz 1 cilvēkam no 100): simptomi ir dzeltena āda vai acis, slikta dūša, ēstgribas zudums vai tumšs urīns, kas var liecināt par aknu slimību (hepatītu).
- Aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts) (retāk: var rasties līdz 1 cilvēkam no 100): simptomi ietver spēcīgas un ilgstošas sāpes vēdera dobumā (kuņģa apvidus), kas varētu izstarot uz muguru, kā arī sliktu dūšu un vemšanu.

#### Citas blakusparādības

Dažiem pacientiem Zomarist lietošanas laikā bijušas šādas blakusparādības

- Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem): iekaisis kakls, iesnas, drudzis, niezoši izsitumi, pārmērīga svīšana, sāpes locītavās, reibonis, galvassāpes, nekontrolējama trīce, aizcietējums, slikta dūša (nelabuma sajūta), vemšana, caureja, vēdera pūšanās, grēmas, sāpes vēderā un ap vēderu (sāpes vēderā).
- Retāk (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 100 cilvēkiem): nogurums, vājums, metāliska garša, pazemināts glikozes līmenis asinīs, ēstgribas zudums, pietūkušas rokas, poftes vai pēdas (tūska), drebuļi, aizkuņģa dziedzera iekaisums, muskuļu sāpes.
- Ļoti reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 000 cilvēkiem): paaugstināta pienskābes līmeņa pazīmes asinīs (dēvē par laktacidozi), piemēram, miegainība vai reibonis, izteikti slikta dūša vai vemšana, vēdersāpes, neregulāra sirdsdarbība vai dziļa, paātrināta elpošana; ādas apsārtums, nieze; pazemināts B<sub>12</sub> vitamīna līmenis (bālums, nogurums, tādi psihiski traucējumi kā apjukums vai atmiņas traucējumi).

Kopš zāļu nonākšanas tirgū saņemti ziņojumi par sekojošām blakusparādībām:

- Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem): lokalizēta ādas lobīšanās vai čulgu veidošanās, asinsvadu iekaisums (vaskulīts), kas var izraisīt izsitumus uz ādas vai smailus, plakanus, sarkanus, apaļus plankumus zem ādas virsmas vai zilumu veidošanos.

#### Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontakttinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.



## 5. Kā uzglabāt Zomarist

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc „EXP”.
- Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
- Uzglabāt oriģinālā iepakojumā (blisterī), lai pasargātu no mitruma.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Zomarist satur

- Aktīvās vielas ir vildagliptīns un metformīna hidrohlorīds.
- Katra Zomarist 50 mg/850 mg apvalkotā tablete satur 50 mg vildagliptīna un 850 mg metformīna hidrohlorīda (atbilst 660 mg metformīna).
- Katra Zomarist 50 mg/1000 mg apvalkotā tablete satur 50 mg vildagliptīna un 1000 mg metformīna hidrohlorīda (atbilst 780 mg metformīna).
- Citas sastāvdaļas ir hidroksipropilceluloze, magnija stearāts, hipromeloze, titāna dioksīds (E 171), dzeltenais dzelzs oksīds (E 172), makrogols 4000 un talks.

### Zomarist ārējais izskats un iepakojums

Zomarist 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas, ovālas tabletes ar “NVR” vienā pusē un “SEH” otrā pusē.

Zomarist 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes ir tumši dzeltenas, ovālas tabletes ar “NVR” vienā pusē un “FLO” otrā pusē.

Zomarist ir pieejams iepakojumā pa 10, 30, 60, 120, 180 vai 360 apvalkotajām tabletēm un vairāku kastīšu iepakojumos, kas satur 120 (2x60), 180 (3x60) vai 360 (6x60) apvalkotās tabletes. Visi iepakojuma lielumi un tablešu stiprumi Jūsu valstī var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

### Ražotājs

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nirnberga  
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.