

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zomarist 50 mg/850 mg filmomhulde tabletten
Zomarist 50 mg/1000 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Zomarist 50 mg/850 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg vildagliptine en 850 mg metforminehydrochloride (dit komt overeen met 660 mg metformine).

Zomarist 50 mg/1000 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg vildagliptine en 1000 mg metforminehydrochloride (dit komt overeen met 780 mg metformine).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek_6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Zomarist 50 mg/850 mg filmomhulde tabletten

Gele, ovale filmomhulde tablet met schuine rand, met de inscriptie “NVR” aan de ene zijde en “SEH” aan de andere zijde.

Zomarist 50 mg/1000 mg filmomhulde tabletten

Donkergele, ovale filmomhulde tablet met schuine rand, met de inscriptie “NVR” aan de ene zijde en “FLO” aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zomarist is geïndiceerd als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging om de glykemische controle te verbeteren bij volwassenen met diabetes mellitus type 2:

- bij patiënten die onvoldoende onder controle zijn met alleen metforminehydrochloride.
- bij patiënten die al worden behandeld met de combinatie van vildagliptine en metforminehydrochloride, als aparte tabletten.
- in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes, waaronder insuline, wanneer deze onvoldoende glykemische controle geven (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1 voor de beschikbare gegevens over verschillende combinaties).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen met een normale nierfunctie (GFR \geq 90 ml/min)

De dosis van de antihyperglykemische therapie met Zomarist dient individueel te worden ingesteld op basis van het huidige medicatieschema van de patiënt, de werkzaamheid en de verdraagbaarheid zonder de maximaal aanbevolen dagelijkse dosis van 100 mg vildagliptine te overschrijden. Zomarist kan worden gestart met de 50 mg/850 mg of de 50 mg/1000 mg tabletsterkte tweemaal daags, een tablet 's ochtends en de andere' s avonds.

- Voor patiënten die onvoldoende zijn gereguleerd met de maximale verdraagbare dosis van metformine als monotherapie:
Zomarist dient te worden gestart met vildagliptine 50 mg tweemaal daags (100 mg totale dagelijkse dosis) plus de dosis metformine die al wordt ingenomen.
- Voor patiënten die overstappen van gelijktijdige toediening van vildagliptine en metformine als afzonderlijke tabletten:
Zomarist dient te worden gestart met de dosis van vildagliptine en metformine die al wordt ingenomen.
- Voor patiënten die onvoldoende zijn gereguleerd met een combinatietherapie van metformine en een sulfonylureum:
Zomarist dient te worden gestart met vildagliptine 50 mg tweemaal daags (100 mg totale dagelijkse dosis) en een dosis metformine die gelijk is aan de dosis die al wordt ingenomen. Bij gebruik van Zomarist in combinatie met een sulfonylureum, kan een lagere dosis van het sulfonylureum worden overwogen om het risico van hypoglykemie te verminderen.
- Voor patiënten die onvoldoende zijn gereguleerd met een combinatietherapie van insuline en de maximale verdraagbare dosis van metformine:
Zomarist dient te worden gestart met vildagliptine gedoseerd als 50 mg tweemaal daags (100 mg totale dagelijkse dosis) en een dosis metformine die gelijk is aan de dosis die al wordt ingenomen.

De veiligheid en werkzaamheid van vildagliptine en metformine als drievoudige orale therapie in combinatie met een thiazolidinedion zijn niet vastgesteld.

Speciale populaties

Ouderen (\geq 65 jaar)

Aangezien metformine via de nieren wordt uitgescheiden en bij ouderen de nierfunctie vaak verzwakt is, wordt aangeraden bij ouderen die Zomarist innemen de nierfunctie regelmatig te controleren (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Nierfunctiestoornis

Voor aanvang van de behandeling met metformine-bevattende middelen dient een GFR te worden bepaald, en ten minste jaarlijks daarna. Bij patiënten met een verhoogd risico op verdere progressie van nierfunctiestoornissen en bij ouderen dient de nierfunctie vaker te worden bepaald, bijv. iedere 3-6 maanden.

De maximale dagdosis voor metformine dient bij voorkeur te worden verdeeld over 2-3 dagdoses. Factoren die het risico op lactaatacidose kunnen verhogen (zie rubriek 4.4) dienen te worden beoordeeld voordat aanvang met metformine overwogen wordt bij patiënten met GFR $<$ 60 ml/min.

Als er geen geschikte sterkte van Zomarist beschikbaar is, dienen de individuele bestanddelen gebruikt te worden in plaats van de vaste dosiscombinatie.

GFR ml/min	Metformine	Vildagliptine
60-89	Maximale dagdosis is 3000 mg Dosisreductie kan worden overwogen in relatie tot afnemende nierfunctie.	Geen dosisaanpassing.
45-59	Maximale dagdosis is 2000 mg De startdosis is niet meer dan de helft van de maximale dosis.	Maximale dagelijkse dosis is 50 mg.
30-44	Maximale dagdosis is 1000 mg. De startdosis is niet meer dan de helft van de maximale dosis.	
<30	Metformine is gecontraïndiceerd	

Leverfunctiestoornis

Zomarist mag niet worden gebruikt bij patiënten met een leverfunctiestoornis, waaronder patiënten met een alanineaminotransferase (ALT) of aspartaataminotransferase (AST) > 3x de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) voorafgaand aan de behandeling (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.8).

Pediatrische patiënten

Zomarist wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en adolescenten (< 18 jaar). De veiligheid en werkzaamheid van Zomarist bij kinderen en adolescenten in de leeftijd tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Inname van Zomarist tijdens of onmiddellijk na de maaltijd kan de gastrointestinale symptomen geassocieerd met metformine verminderen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor (een van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Alle vormen van acute metabole acidose (zoals lactaatacidose, diabetische ketoacidose)
- Precoma diabeticum
- Ernstig nierfalen (GFR < 60 ml/min) (zie rubriek 4.4)
- Acute aandoeningen die de nierfunctie kunnen aantasten, bijvoorbeeld:
 - dehydratie,
 - ernstige infecties,
 - shock,
 - intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen (zie rubriek 4.4).
- Acute of chronische ziekten die weefselhypoxie kunnen veroorzaken, bijvoorbeeld:
 - hartfalen of respiratoir falen,
 - recent myocardinfarct,
 - shock.
- Leverfunctiestoornissen (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8)
- Acute alcoholvergiftiging, alcoholisme
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Zomarist is geen vervanger van insuline bij insulineafhankelijke patiënten en mag niet worden gebruikt bij patiënten met diabetes mellitus type 1.

Lactaatacidose

Lactaatacidose, een zeer zeldzame, maar ernstige metabole complicatie, treedt het vaakst op bij acute verslechtering van de nierfunctie of cardiopulmonale ziekte of sepsis. Accumulatie van metformine treedt op bij acute verslechtering van de nierfunctie en verhoogt het risico op lactaatacidose.

In het geval van dehydratie (ernstige diarree of braken, koorts of verminderde vochtinname) dient metformine tijdelijk gestaakt te worden en wordt de patiënt aanbevolen contact op te nemen met een zorgverlener.

Geneesmiddelen die de nierfunctie acuut kunnen verstoren (zoals antihypertensiva, diuretica en NSAIDs) dienen met voorzichtigheid gestart te worden bij patiënten die met metformine behandeld worden. Andere risicofactoren voor lactaatacidose zijn overmatig alcoholgebruik, leverinsufficiëntie, slecht gereguleerde diabetes, ketose, langdurig vasten en aandoeningen die geassocieerd worden met hypoxie, evenals gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die tot lactaatacidose kunnen leiden (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Patiënten en/of verzorgers dienen geïnformeerd te worden over het risico op lactaatacidose. Lactaatacidose wordt gekenmerkt door acidotische dyspneu, buikpijn, spierkrampen, astenie en hypothermie gevolgd door coma. Bij mogelijke symptomen dient de patiënt te stoppen met het innemen van metformine en direct medische hulp te zoeken. Diagnostische laboratoriumbevindingen zijn een verlaagde bloed pH (< 7,35), een verhoogde plasmalactaatspiegel (>5 mmol/l) en een verhoogde 'anion gap' en lactaat/pyruvaatverhouding.

Toediening van joodhoudende contrastmiddelen

Intravasculaire toediening van joodhoudende contrastmiddelen kan leiden tot contrastgeïnduceerde nefropathie, met accumulatie van metformine en een verhoogd risico op lactaatacidose als gevolg. Metformine dient gestaakt te worden voorafgaand aan of op het moment van het beeldvormend onderzoek en niet te worden hervat tot ten minste 48 uur daarna, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is geëvalueerd en stabiel is bevonden, zie rubrieken 4.2 en 4.5.

Nierfunctie

De GFR dient te worden bepaald voor aanvang van de behandeling en regelmatig daarna, zie rubriek 4.2. Metformine is gecontraïndiceerd bij patiënten met GFR <30 ml/min en dient tijdelijk gestaakt te worden bij omstandigheden die de nierfunctie veranderen, zie rubriek 4.3.

Het gelijktijdige gebruik van geneesmiddelen die de nierfunctie kunnen beïnvloeden, kunnen resulteren in een significante hemodynamische verandering, of kunnen het niertransport remmen en de systemische blootstelling aan metformine verhogen. Deze geneesmiddelen dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

Leverfunctiestoornissen

Patiënten met leverfunctiestoornissen, waaronder patiënten met ALT of AST > 3x ULN voorafgaand aan de behandeling, mogen niet met Zomarist behandeld worden (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.8).

Leverenzymcontrole

Zeldzame gevallen van leverdysfunctie (waaronder hepatitis) zijn gemeld met vildagliptine. In deze gevallen waren de patiënten over het algemeen asymptomatisch zonder klinische gevolgen en de testresultaten van de leverfunctie bereikten weer normale waarden na het staken van de behandeling. Leverfunctietests (LFTs) dienen uitgevoerd te worden voordat wordt gestart met de behandeling met Zomarist om de uitgangswaarde van de patiënt te bepalen. De leverfunctie moet gevolgd worden tijdens de behandeling met Zomarist, met een interval van drie maanden, gedurende het eerste jaar en periodiek daarna. Bij patiënten die verhoogde transaminasespiegels ontwikkelen, dient een tweede leverfunctietest te worden uitgevoerd voor een bevestiging van het resultaat en daarna moeten regelmatig LFTs worden uitgevoerd totdat de afwijkingen weer zijn genormaliseerd. Indien een AST- of ALT- verhoging van driemaal ULN of hoger aanhoudt, wordt aanbevolen de behandeling met Zomarist stop te zetten. Patiënten die geelzucht of andere tekenen die kunnen wijzen op leverdysfunctie ontwikkelen, dienen de behandeling met Zomarist te staken.

Na het stoppen van de behandeling met Zomarist en LFT-normalisatie mag de behandeling met Zomarist niet herstart worden.

Huidaandoeningen

In niet-klinisch toxicologisch onderzoek met vildagliptine zijn bij apen huidlesies, waaronder blaarvorming en ulceratie in de extremiteiten, gemeld (zie rubriek 5.3). Hoewel in klinisch onderzoek bij mensen geen hogere incidentie van huidlesies is waargenomen, is slechts beperkt ervaring opgedaan bij patiënten met diabetische huidcomplicaties. Daarnaast zijn er postmarketingmeldingen van bulleuze en exfoliatieve huidlaesies. Daarom wordt controle op huidaandoeningen, zoals blaarvorming en ulceratie, aanbevolen in lijn met de standaardzorg voor de diabetespatiënt.

Acute pancreatitis

Het gebruik van vildagliptine is geassocieerd met het risico dat zich acute pancreatitis ontwikkelt. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de karakteristieke klachten van acute pancreatitis.

Als pancreatitis wordt vermoed, moet de behandeling met vildagliptine worden gestopt; als acute pancreatitis wordt bevestigd, moet behandeling met vildagliptine niet opnieuw worden gestart. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van acute pancreatitis.

Hypoglykemie

Van sulfonylurea is bekend dat deze hypoglykemie veroorzaken. Patiënten die vildagliptine krijgen in combinatie met een sulfonylureum kunnen een verhoogd risico hebben op hypoglykemie. Daarom kan een lagere dosis van sulfonylureum worden overwogen om het risico van hypoglykemie te verlagen.

Chirurgie

Metformine moet tijdens een chirurgische ingreep onder algehele, spinale of epidurale anesthesie worden stopgezet. De behandeling mag niet eerder dan 48 uur na chirurgie of hervatting van orale voeding hervat worden, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is beoordeeld en stabiel is bevonden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen officiële interactieonderzoeken uitgevoerd met Zomarist. De volgende paragrafen zijn gebaseerd op informatie die beschikbaar is over de afzonderlijke werkzame bestanddelen.

Vildagliptine

Vildagliptine geeft een lage kans op interacties met gelijktijdig toegediende geneesmiddelen. Aangezien vildagliptine geen substraat van het cytochroom P (CYP) 450-enzym is en CYP450-enzymen niet remt of induceert, is interactie onwaarschijnlijk met actieve stoffen die substraten, remmers of induceerders van deze enzymen zijn.

De resultaten van klinische onderzoeken uitgevoerd met de orale antidiabetica pioglitazon, metformine en glyburide in combinatie met vildagliptine, toonden geen klinisch relevante farmacokinetische interacties in de doelgroep.

Geneesmiddeleninteractieonderzoeken met digoxine (P-glycoproteïne substraat) en warfarine (CYP2C9 substraat) bij gezonde proefpersonen toonden geen klinisch relevante farmacokinetische interacties na gelijktijdige toediening met vildagliptine.

Er zijn geneesmiddeleninteractieonderzoeken met amlodipine, ramipril, valsartan en simvastatine bij gezonde proefpersonen uitgevoerd. In deze onderzoeken zijn geen klinisch relevante farmacokinetische interacties waargenomen na gelijktijdige toediening met vildagliptine. Dit is echter niet voor de doelgroep vastgesteld.

Combinatie met ACE-remmers

Er kan een verhoogd risico op angio-oedeem zijn bij patiënten die gelijktijdig ACE-remmers innemen (zie rubriek 4.8).

Zoals ook voor andere orale antidiabetica geldt, kan de hypoglykemische werking van vildagliptine verminderd worden door bepaalde actieve bestanddelen waaronder thiaziden, corticosteroiden, schildkliermiddelen en sympathicomimetica.

Metformine

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Alcohol

Alcoholintoxicatie is geassocieerd met een verhoogd risico op lactaatacidose, met name in het geval van vasten, ondervoeding of leverinsufficiëntie.

Joodhoudende contrastmiddelen

Metformine moet voorafgaand aan of op het moment van het beeldvormend onderzoek stopgezet worden en mag pas ten minste 48 uur erna hervat worden, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is beoordeeld en stabiel is bevonden (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Combinaties die voorzorgsmaatregelen voor gebruik vereisen

Sommige geneesmiddelen kunnen de nierfunctie negatief beïnvloeden, wat het risico op lactaatacidose kan verhogen, bijv. NSAIDs, inclusief selectieve cyclo-oxygenase (COX) II remmers, ACE remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten en diuretica, met name lisdiuretica. Wanneer dergelijke middelen gestart worden in combinatie met metformine, is zorgvuldige monitoring van de nierfunctie noodzakelijk.

Glucocorticoiden, bèta-2-agonisten en diuretica hebben een intrinsieke hyperglykemische activiteit. De patiënt moet geïnformeerd worden en de bloedglucosecontrole moet frequenter worden uitgevoerd, in het bijzonder aan het begin van de behandeling. Indien nodig kan de dosis van Zomarist worden aangepast gedurende de gelijktijdige therapie en na het staken van de behandeling met Zomarist.

“Angiotensin convertend enzyme”-remmers (ACE-remmers) kunnen de bloedglucosespiegel verlagen. Als dit nodig is, moet de dosis van het antihyperglykemisch geneesmiddel worden aangepast tijdens de behandeling met het andere geneesmiddel en na het staken hiervan.

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die interfereren met gemeenschappelijke renale tubulaire transportsystemen die betrokken zijn bij de renale eliminatie van metformine (bijv. organische kationische transporter-2 [OCT2] / multidrug en toxine-extrusie [MATE]-remmers zoals ranolazine, vandetanib, dolutegravir en cimetidine) kan de systemische blootstelling aan metformine verhogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van Zomarist bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek met vildagliptine is reproductietoxiciteit gebleken bij hoge doseringen. Uit experimenteel onderzoek met metformine bij dieren is geen reproductietoxiciteit gebleken. Bij experimenteel onderzoek naar vildagliptine en metformine bij dieren zijn geen aanwijzingen gevonden voor teratogeniciteit, maar wel foetotoxische effecten bij maternotoxische doses (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Zomarist mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

In dierexperimentele onderzoeken is uitscheiding van zowel metformine als vildagliptine in de melk waargenomen. Het is niet bekend of vildagliptine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het is wel bekend dat metformine in de moedermelk bij de mens in kleine hoeveelheden wordt uitgescheiden. Vanwege zowel het potentiële risico op hypoglykemie bij neonaten, gerelateerd aan metformine als het gebrek aan gegevens over vildagliptine bij de mens, mag Zomarist niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Er is voor Zomarist geen onderzoek gedaan naar het effect op de vruchtbaarheid bij de mens (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die last van duizeligheid als bijwerking hebben, moeten afzien van autorijden of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheidsgegevens zijn verkregen van in totaal 6.197 patiënten die met vildagliptine/metformine werden behandeld in gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken. Van deze patiënten kregen 3.698 patiënten vildagliptine/metformine en 2.499 patiënten kregen placebo/metformine.

Er zijn geen therapeutische klinische onderzoeken uitgevoerd met Zomarist. Echter, de bio-equivalentie van Zomarist met gelijktijdig toegediend vildagliptine en metformine is aangetoond (zie rubriek 5.2).

Het merendeel van de bijwerkingen was mild en van voorbijgaande aard en stopzetting van de behandeling was niet noodzakelijk. Er werd geen relatie gevonden tussen bijwerkingen en leeftijd, etniciteit, duur van de blootstelling of dagelijkse dosis. Het gebruik van vildagliptine wordt in verband gebracht met het risico op het ontwikkelen van pancreatitis. Lactaatacidose is gemeld na het gebruik van metformine, vooral bij patiënten met een onderliggende nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Overzicht van de bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die zijn gemeld bij patiënten die vildagliptine kregen in dubbelblinde klinische onderzoeken als monotherapie en als combinatietherapieën worden hieronder gerangschikt volgens systeemorgaanklasse en absolute frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1 Bijwerkingen gemeld bij patiënten die vildagliptine en metformine kregen (als monotherapie of als vaste dosiscombinatie), of in combinatie met andere antidiabetica, in klinische onderzoeken en postmarketingervaring

Systeem/ orgaanklasse - bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Ontsteking van de bovenste luchtwegen	Vaak
Nasofaryngitis	Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Hypoglykemie	Soms
Verlies van eetlust	Soms
Daling van vitamine B ₁₂ -absorptie en lactaatacidose	Zeer zelden*
Zenuwstelselaandoeningen	
Duizeligheid	Vaak
Hoofdpijn	Vaak
Tremor	Vaak
Metaalachtige smaak	Soms
Maagdarmstelselaandoeningen	
Braken	Vaak
Diarree	Vaak
Misselijkheid	Vaak
Gastro-oesofageale reflux	Vaak
Flatulentie	Vaak
Constipatie	Vaak
Pijn in buik en bovenbuik	Vaak
Pancreatitis	Soms
Lever- en galaandoeningen	
Hepatitis	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Hyperhidrosis	Vaak
Pruritis	Vaak
Huiduitslag	Vaak
Dermatitis	Vaak
Erytheem	Soms
Urticaria	Soms
Exfoliatieve en bulleuze huidlaesies, waaronder bulleus pemfigoïd	Niet bekend [†]
Cutane vasculitis	Niet bekend [†]
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	
Artralgie	Vaak
Myalgie	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Asthenie	Vaak
Vermoeidheid	Soms
Koude rillingen	Soms
Perifeer oedeem	Soms
Onderzoeken	
Abnormale leverfunctietesten	Soms
* Bijwerkingen gemeld bij patiënten die metformine als monotherapie kregen en die niet werden waargenomen bij patiënten die een vaste dosiscombinatie van vildagliptine + metformine kregen. Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken van metformine voor aanvullende informatie.	
† Gebaseerd op postmarketingervaring.	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Vildagliptine

Leverfunctiestoornis

Zeldzame gevallen van leverdysfunctie (waaronder hepatitis) zijn gemeld met vildagliptine. In deze gevallen waren de patiënten over het algemeen asymptomatisch zonder klinische gevolgen en de testresultaten van de leverfunctie bereikten weer normale waarden na het staken van de behandeling. Gegevens van gecontroleerde monotherapieonderzoeken en aanvullende-therapieonderzoeken die tot 24 weken duurden, toonden een incidentie van ALT- of AST-verhogingen $\geq 3x$ ULN (geclassificeerd als aanwezig bij ten minste 2 opeenvolgende metingen of bij het laatste bezoek tijdens de behandeling) van respectievelijk 0,2%, 0,3% en 0,2% voor vildagliptine 50 mg eenmaal daags, vildagliptine 50 mg tweemaal daags en alle comparatoren. Deze verhogingen in transaminasen waren over het algemeen asymptomatisch, niet-progressief van aard en niet-geassocieerd met cholestase of geelzucht.

Angioedeem

Zeldzame gevallen van angioedeem werden gemeld met vildagliptine, met een vergelijkbare frequentie als de controlegroep. Een hoger percentage gevallen werd gemeld wanneer vildagliptine gecombineerd werd met een 'angiotensin convertend enzyme'-remmer (ACE-remmer). Het merendeel van deze gevallen was mild van ernst en van voorbijgaande aard onder voortgezette vildagliptine behandeling.

Hypoglykemie

Hypoglykemie kwam soms voor wanneer vildagliptine (0,4%) als monotherapie werd gebruikt in vergelijkende gecontroleerde studies met een actieve comparator of placebo (0,2%). Er werden geen ernstige of serieuze gevallen van hypoglykemie gemeld. Bij gebruik als aanvulling op metformine trad hypoglykemie op bij 1% van de met vildagliptine behandelde patiënten en bij 0,4% van de met placebo behandelde patiënten. Wanneer pioglitazon werd toegevoegd, trad hypoglykemie op bij 0,6% van de met vildagliptine behandelde patiënten en bij 1,9% van de met placebo behandelde patiënten. Wanneer sulfonylureumderivaat werd toegevoegd, trad hypoglykemie op bij 1,2% van de met vildagliptine behandelde patiënten en bij 0,6% van de met placebo behandelde patiënten. Wanneer sulfonylureumderivaten en metformine werden toegevoegd, trad hypoglykemie op bij 5,1% van de met vildagliptine behandelde patiënten en bij 1,9% van de met placebo behandelde patiënten. Bij patiënten die vildagliptine in combinatie met insuline gebruikten, was de incidentie van hypoglykemie 14% voor vildagliptine en 16% voor placebo.

Metformine

Daling van vitamine B₁₂-absorptie

Een daling in de vitamine B₁₂-absorptie in combinatie met een daling in de serumspiegels is zeer zelden waargenomen bij patiënten die langdurig werden behandeld met metformine. Deze etiologie moet worden overwogen bij patiënten bij wie zich megaloblastaire anemie voordoet.

Leverfunctie

Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van een afwijkende leverfunctietest of hepatitis die vanzelf verdwenen bij staking van de behandeling met metformine.

Maagdarmstelselaandoeningen

Maagdarmstelselaandoeningen komen het meest voor tijdens de start van de behandeling en verdwijnen in de meeste gevallen spontaan. Om deze te vermijden, wordt aanbevolen metformine in 2 dagelijkse doses in te nemen tijdens of na de maaltijd. Een langzame verhoging van de dosis kan ook de gastrointestinale verdraagbaarheid verbeteren.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering met Zomarist beschikbaar.

Vildagliptine

De informatie over overdosering met vildagliptine is beperkt.

Symptomen

De informatie over de mogelijke symptomen van overdosering met vildagliptine is afkomstig van een tolerantieonderzoek met toenemende dosis bij gezonde proefpersonen die gedurende 10 dagen vildagliptine kregen. Bij een dosis van 400 mg waren er drie gevallen van spierpijn en afzonderlijke gevallen van lichte en voorbijgaande paresthesie, koorts, oedeem en een tijdelijke verhoging van de lipasespiegels. Bij doses van 600 mg vertoonde één proefpersoon oedeem aan voeten en handen en een verhoging van creatinefosfokinase (CPK), AST, C-reactief proteïne (CRP) en myoglobinespiegels. Drie andere proefpersonen vertoonden oedeem in de voeten met in twee gevallen paresthesie. Alle symptomen en laboratoriumafwijkingen verdwenen zonder dat behandeling noodzakelijk was na het stopzetten van de onderzoeksmedicatie.

Metformine

Een grote overdosering van metformine (of een co-existent risico van melkzuuracidose) kan leiden tot melkzuuracidose. Dit vormt een medische noodsituatie die behandeling in het ziekenhuis vereist.

Therapie

De meest doeltreffende methode voor het verwijderen van metformine is hemodialyse. Vildagliptine kan echter niet worden verwijderd door middel van hemodialyse, hoewel het belangrijkste hydrolysemetabool (LAY 151) wel verwijderd kan worden. Ondersteunende therapie wordt aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen gebruikt bij diabetes, combinaties van orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, ATC-code: A10BD08

Werkingsmechanisme

Zomarist combineert twee antihyperglykemische geneesmiddelen met complementaire werkingsmechanismen ter verbetering van de glykemische controle voor patiënten met diabetes mellitus type 2: vildagliptine behoort tot de categorie van eilandjesstimulators en metforminehydrochloride behoort tot de biguanidengroep.

Vildagliptine, behorend tot de groep van eilandjesstimulators, is een krachtige en selectieve dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) remmer. Metformine werkt voornamelijk door het verminderen van de endogene leverglucoseproductie.

Farmacodynamische effecten

Vildagliptine

Vildagliptine werkt voornamelijk door het remmen van DPP-4, het enzym dat verantwoordelijk is voor de degradatie van de incretinehormonen GLP-1 (glucagon-like peptide-1) en GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide).

De toediening van vildagliptine heeft een snelle en volledige remming van de activiteit van het DPP-4 enzym tot gevolg, resulterend in verhoogde nuchtere en postprandiale endogene spiegels van de incretinehormonen GLP-1 en GIP.

Door de endogene spiegels van deze incretinehormonen te verhogen, stimuleert vildagliptine de gevoeligheid van de bètacellen voor glucose. Hierdoor wordt een verbeterde afgifte van glucoseafhankelijke insuline verkregen. Behandeling met vildagliptine 50-100 mg per dag bij patiënten met diabetes mellitus type 2 verbeterde de markers van de bèta-celfunctie, waaronder HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β), de pro-insuline tot insuline verhouding, en metingen van de bèta-celgevoeligheid uit de frequent uitgevoerde maaltijd-tolerantietest. Bij niet-diabetische (normale glykemische) personen stimuleert vildagliptine de afgifte van insuline niet en vermindert het de glucosespiegels niet.

Door de endogene GLP-1-spiegels te verhogen, stimuleert vildagliptine ook de gevoeligheid van de alfacellen voor glucose, hetgeen resulteert in een glucagonafscheiding die beter past bij de glucosespiegel.

De sterkere verhoging in de verhouding insuline/glucagon tijdens hyperglykemie als gevolg van verhoogde incretinehormoonspiegels, leidt tot een verlaagde nuchtere en postprandiale glucoseproductie door de lever, hetgeen tot verlaagde glykemie leidt.

Het bekende effect van de verhoging van de GLP-1-spiegels, vertraging van de maaglediging, is bij de behandeling met vildagliptine niet waargenomen.

Metformine

Metformine is een biguanide met antihyperglykemische effecten en verlaagt zowel het basale als het postprandiale plasmagluucose. Het stimuleert de insulinesecretie niet en veroorzaakt dus geen hypoglykemie of gewichtstoename.

Metformine kan via drie verschillende mechanismen zijn glucoseverlagende effect uitoefenen:

- door vermindering van de leverglucoseproductie door middel van het remmen van gluconeogenese en glycogenolyse;
- in spierweefsel door de gevoeligheid voor insuline licht te verhogen, waarmee de perifere glucoseopname en het verbruik worden verbeterd;
- door de glucoseabsorptie in de darmen te vertragen.

Metformine stimuleert de intracellulaire glycogeensynthese door de glycogeensynthase te beïnvloeden, en het verhoogt de transportcapaciteit van specifieke typen glucosetransporters in de membraan (GLUT-1 en GLUT-4).

Bij de mens heeft metformine, onafhankelijk van haar werking op de glykemie, gunstige effecten op het lipidenmetabolisme. Dit is voor therapeutische doses in gecontroleerde, middellange of langdurige klinische onderzoeken aangetoond: metformine verlaagt de serumspiegels van totaal cholesterol, LDL-cholesterol en de triglyceridenspiegel.

Uit het prospectieve gerandomiseerde UKPDS-onderzoek (UK Prospective Diabetes Study) is het gunstige lange-termijn-voordeel gebleken van een intensieve bloedglucosecontrole bij diabetes mellitus type 2. Een analyse van de resultaten van patiënten met overgewicht, behandeld met metformine na falen van alleen een dieet, heeft aangetoond:

- een significante vermindering van het absolute risico op een diabetesgerelateerde complicatie in de metforminegroep (29,8 voorvallen/1.000 patiëntjaren) versus alleen dieet (43,3 voorvallen/1.000 patiëntjaren), $p=0,0023$ en versus de gecombineerde sulfonyleureum- en insulinemonotherapie-groepen (40,1 voorvallen/1.000 patiëntjaren), $p=0,0034$;
- een significante vermindering van het absolute risico op diabetesgerelateerde mortaliteit: metformine 7,5 voorvallen/1.000 patiëntjaren, alleen dieet 12,7 voorvallen/1.000 patiëntjaren, $p=0,017$;
- een significante vermindering van het absolute risico op totale mortaliteit: metformine 13,5 voorvallen/1.000 patiëntjaren versus alleen dieet 20,6 voorvallen/1.000 patiëntjaren ($p=0,011$) en versus de gecombineerde sulfonyleureum- en insulinemonotherapiegroepen 18,9 voorvallen/1.000 patiëntjaren ($p=0,021$);
- een significante vermindering van het absolute risico op een myocardinfarct: metformine 11 voorvallen/1.000 patiëntjaren, alleen dieet 18 voorvallen/1.000 patiëntjaren ($p=0,01$).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Vildagliptine toegediend aan patiënten bij wie de glykemische controle ondanks behandeling met een metforminemonotherapie niet voldoende was, resulteerde na een behandeling van zes maanden in bijkomende, statistisch significante gemiddelde reducties van het HbA_{1c} in vergelijking met de placebogroep (verschillen tussen de groepen van -0,7% tot -1,1% voor respectievelijk vildagliptine 50 mg en 100 mg). Het percentage patiënten die een daling in HbA_{1c} van $\geq 0,7\%$ bereikten ten opzichte van de uitgangswaarde was statistisch significant hoger in beide groepen die vildagliptine plus metformine gebruikten (respectievelijk 46% en 60%) ten opzichte van de groep die metformine plus placebo gebruikte (20%).

In een 24 weken durende studie werd vildagliptine (50 mg tweemaal daags) vergeleken met pioglitazon (30 mg eenmaal daags) bij patiënten die inadequaat waren ingesteld met metformine (gemiddelde dagelijkse dosis: 2020 mg). De gemiddelde verlagingen van de uitgangswaarde-HbA_{1c} van 8,4% waren -0,9% voor vildagliptine toegevoegd aan metformine en -1,0% voor pioglitazon toegevoegd aan metformine. Een gemiddelde gewichtstoename van +1,9 kg werd gezien bij patiënten die behandeld werden met pioglitazon toegevoegd aan metformine vergeleken met +0,3 kg bij degenen die behandeld werden met vildagliptine toegevoegd aan metformine.

In een 2 jaar durende klinische studie werd vildagliptine (50 mg tweemaal daags) vergeleken met glimepiride (tot 6 mg/dag – gemiddelde dosis bij 2 jaar: 4,6 mg) bij patiënten behandeld met metformine (gemiddelde dagelijkse dosis: 1894 mg). Na 1 jaar waren de afnames in HbA_{1c} voor vildagliptine toegevoegd aan metformine -0,4% en voor glimepiride toegevoegd aan metformine -0,5%, bij een gemiddelde uitgangswaarde-HbA_{1c} van 7,3%. De verandering in lichaamsgewicht was voor vildagliptine -0,2 kg vs. +1,6 kg voor glimepiride. De incidentie van hypoglykemie was significant lager in de vildagliptine groep (1,7%) dan in de glimepiride groep (16,2%). Bij het eindpunt van de studie (2 jaar) was de HbA_{1c} gelijk aan de uitgangswaarden in beide behandelingsgroepen en de verschillen in de verandering in lichaamsgewicht en hypoglykemie waren behouden.

In een 52 weken durende studie werd vildagliptine (50 mg tweemaal daags) vergeleken met gliclazide (gemiddelde dagelijkse dosis: 229,5 mg) bij patiënten die inadequaat waren ingesteld op metformine (metforminedosering bij uitgangswaarde 1928 mg/dag). Na 1 jaar waren de gemiddelde afnames in HbA_{1c} voor vildagliptine toegevoegd aan metformine -0,81% (bij een gemiddelde uitgangswaarde-HbA_{1c} van 8,4%) en voor gliclazide toegevoegd aan metformine -0,85% (bij een gemiddelde uitgangswaarde-HbA_{1c} van 8,5%), statistische non-inferioriteit werd bereikt (95% BI -0,11 – 0,20). De verandering in lichaamsgewicht was voor vildagliptine +0,1 kg vergeleken met +1,4 kg voor gliclazide.

In een 24 weken durende studie werd de effectiviteit van een vaste doseringscombinatie van vildagliptine en metformine (geleidelijk getitreerd tot een dosering van 50 mg/500 mg tweemaal daags of 50 mg/1000 mg tweemaal daags) als initiële therapie bij geneesmiddel-naïeve patiënten geëvalueerd. Vildagliptine/metformine 50 mg/1000 mg tweemaal daags verlaagde HbA_{1c} met -1,82%, vildagliptine/metformine 50 mg/500 mg tweemaal daags met -1,61%, metformine 1000 mg tweemaal daags met -1,36% en vildagliptine 50 mg tweemaal daags met -1,09% bij een gemiddelde uitgangswaarde-HbA_{1c} van 8,6%. De daling in HbA_{1c} gemeten bij patiënten met een uitgangswaarde van $\geq 10,0\%$ was groter.

Een 24 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie werd uitgevoerd bij 318 patiënten ter beoordeling van de werkzaamheid en de veiligheid van vildagliptine (50 mg tweemaal daags) in combinatie met metformine (≥ 1500 mg per dag) en glimepiride (≥ 4 mg per dag). Vildagliptine in combinatie met metformine en glimepiride verlaagde de HbA_{1c} significant in vergelijking met placebo. De placebo-gecorrigeerde gemiddelde afname was -0,76% bij een gemiddelde HbA_{1c}-uitgangswaarde van 8,8%.

Er is een vijfjarig, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek (VERIFY) uitgevoerd bij patiënten met diabetes mellitus type 2 om het effect van een vroege combinatietherapie met vildagliptine en metformine (N=998) te evalueren ten opzichte van metformine als monotherapie gevolgd door de combinatie met vildagliptine (groep met opeenvolgende behandelingen) (N=1.003) bij nieuw gediagnosticeerde patiënten met diabetes mellitus type 2. Het combinatieregime van vildagliptine 50 mg tweemaal daags plus metformine resulteerde in een statistisch en klinisch significante relatieve vermindering van het risico voor “tijd tot bevestigd falen van de eerste behandeling” (HbA_{1c}-waarde $\geq 7\%$) versus metformine als monotherapie bij niet eerder behandelde patiënten met diabetes mellitus type 2 gedurende de onderzoeksduur van 5 jaar (HR [95% BI]: 0,51 [0,45, 0,58]; $p < 0,001$). De incidentie van falen van de eerste behandeling (HbA_{1c}-waarde $\geq 7\%$) was 429 (43,6%) patiënten in de combinatiebehandelingsgroep en 614 (62,1%) patiënten in de groep met opeenvolgende behandelingen.

Een 24 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie werd uitgevoerd bij 449 patiënten ter beoordeling van de werkzaamheid en de veiligheid van vildagliptine (50 mg tweemaal daags) in combinatie met een stabiele dosis van basale of voorgemengde insuline (gemiddelde dagelijkse dosis 41 eenheden), bij gelijktijdig gebruik van metformine (N=276) of zonder gelijktijdige metformine (N=173). Vildagliptine in combinatie met insuline verlaagde de HbA_{1c} significant in vergelijking met placebo. In de totale populatie was de placebocorrigeerde gemiddelde afname -0,72% bij een gemiddelde HbA_{1c}-uitgangswaarde van 8,8%. In de subgroepen behandeld met insuline met of zonder gelijktijdige metformine was de placebocorrigeerde gemiddelde afname in HbA_{1c} respectievelijk -0,63% en -0,84%. De incidentie van hypoglykemie in de gehele populatie was 8,4% en 7,2% respectievelijk in de vildagliptine-groep en de placebogroep. Patiënten die vildagliptine kregen ervoeren geen gewichtstoename (+0,2 kg), terwijl diegenen die placebo kregen een gewichtsafname ervoeren (-0,7 kg).

In een andere 24 weken durende studie bij patiënten met meer gevorderd diabetes mellitus type 2 die niet goed waren gereguleerd met insuline (kort- en langer werkend, gemiddelde dosis insuline 80 IE/dag), was de gemiddelde afname van HbA_{1c} wanneer vildagliptine (50 mg tweemaal daags) werd toegevoegd aan insuline statistisch significant groter dan bij placebo plus insuline (0,5% vs. 0,2%). De incidentie van hypoglykemie was lager in de vildagliptine-groep dan in de placebogroep (22,9% vs. 29,6%).

Cardiovasculair risico

Uit een meta-analyse van onafhankelijk en prospectief beoordeelde cardiovasculaire gebeurtenissen uit 37 fase III en IV monotherapie en combinatietherapie klinische studies die langer dan 2 jaar duurden (gemiddelde blootstelling 50 weken voor vildagliptine en 49 weken voor comparators), bleek dat behandeling met vildagliptine niet werd geassocieerd met een verhoogd cardiovasculair risico in vergelijking met comparators. Het samengestelde eindpunt van *major adverse cardiovascular events* (MACE), waaronder acuut myocardinfarct, beroerte of cardiovasculair overlijden, was vergelijkbaar voor vildagliptine versus gecombineerde actieve en placebo-comparators [Mantel-Haenszel risico ratio (M-H RR) 0,842 (95% BI 0,61-1,11)]. Een MACE deed zich voor bij 83 van de 9.599 (0,86%) met vildagliptine behandelde patiënten en bij 85 van de 7.102 (1,20%) met comparator behandelde patiënten. Beoordeling van iedere individuele MACE component liet geen toegenomen risico zien (identiek M-H RR). Bevestigde hartfalen (HF)-gebeurtenissen, gedefinieerd als HF waarvoor ziekenhuisopname is vereist of nieuw begin van HF, werden gemeld bij 41 (0,43%) van de met vildagliptine behandelde patiënten en 32 (0,45%) van de met comparator behandelde patiënten met M-H RR 1,08 (95% BI 0,68-1,70).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met vildagliptine in combinatie met metformine in alle subgroepen van pediatrische patiënten met diabetes mellitus type 2 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Zomarist

Absorptie

Bio-equivalentie is aangetoond tussen Zomarist in drie doses (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg en 50 mg/1000 mg) ten opzichte van de vrije combinatie vildagliptine en metformine-hydrochloride-tabletten in overeenkomende doses.

Voedsel heeft geen invloed op de mate en snelheid van de absorptie van vildagliptine uit Zomarist. De snelheid en de mate van absorptie van metformine uit Zomarist 50 mg/1000 mg daalden wanneer het met voedsel werd gegeven. Dit werd weerspiegeld in een daling van C_{max} met 26%, AUC met 7% en in een vertraagde T_{max} (2,0 tot 4,0 uur).

De farmacokinetische eigenschappen van de afzonderlijke actieve bestanddelen van Zomarist zijn als volgt:

Vildagliptine

Absorptie

Na orale toediening in nuchtere toestand wordt vildagliptine snel geabsorbeerd waarbij de piekplasmaconcentraties na 1,7 uur optraden. Voedsel vertraagt de tijd tot de piekplasmaconcentratie enigszins tot 2,5 uur, maar verandert niet de totale blootstelling (AUC). Toediening van vildagliptine met voedsel resulteerde in een verlaagde C_{max} (19%) vergeleken met het doseren in nuchtere toestand. De grootte van deze verandering was echter niet klinisch significant en vildagliptine kan dus zowel met als zonder voedsel worden ingenomen. De absolute biologische beschikbaarheid is 85%.

Distributie

De plasmaeiwitbinding van vildagliptine is laag (9,3%) en vildagliptine wordt gelijkelijk verdeeld over het plasma en de rode bloedcellen. Het gemiddelde verdelingsvolume van vildagliptine in “steady state” na intraveneuze toediening (V_{ss}) is 71 liter, hetgeen wijst op een extravasculaire verdeling.

Biotransformatie

Metabolisme is de voornaamste eliminatieroute voor vildagliptine bij de mens (69% van de dosis). De voornaamste metaboliet (LAY 151) is farmacologisch inactief en is het hydrolyseproduct van de cyaangroep (57% van de dosis), gevolgd door het amidehydrolyseproduct (4% van de dosis). DPP-4 draagt gedeeltelijk bij aan de hydrolyse van vildagliptine op basis van een *in vivo* onderzoek bij DPP-4 deficiënte ratten. Vildagliptine wordt niet door CYP 450-enzymen kwantificeerbaar omgezet. Men verwacht daarom niet dat de metabolische klaring van vildagliptine beïnvloed wordt door gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die het CYP 450-enzym remmen en/of induceren. Uit *in vitro* onderzoeken is gebleken dat vildagliptine de CYP 450-enzymen niet remt of induceert. Daarom is het niet waarschijnlijk dat vildagliptine de metabolische klaring beïnvloedt van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die door CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 of CYP 3A4/5 worden gemetaboliseerd.

Eliminatie

Na orale toediening van [^{14}C]-gemerkt vildagliptine wordt ongeveer 85% van de dosis in de urine uitgescheiden en 15% van de dosis in de feces aangetroffen. Renale uitscheiding van het onveranderd vildagliptine vormt 23% van de dosis na orale toediening. Na intraveneuze toediening aan gezonde proefpersonen zijn de totale plasma- en renale klaring van vildagliptine respectievelijk 41 en 13 l/uur. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd na intraveneuze toediening is ongeveer 2 uur. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd na orale toediening is ongeveer 3 uur.

Lineariteit/non-lineariteit

De C_{max} voor vildagliptine en het gebied onder de plasmaconcentratie-versus tijdcurve (AUC) namen op een ongeveer dosisproportionele wijze toe over het therapeutische dosisbereik.

Kenmerken bij patiënten

Geslacht: Er zijn geen klinisch significante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van vildagliptine tussen gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen over een brede leeftijdsschaal en lichaamsmassa-index (BMI). De DPP-4 remming door vildagliptine wordt niet beïnvloed door het geslacht.

Leeftijd: Bij gezonde oudere proefpersonen (≥ 70 jaar) is een verhoging waargenomen van de totale blootstelling aan vildagliptine (100 mg eenmaaldaags) met 32%, met een toename van 18% in de piekplasmaconcentratie in vergelijking met gezonde jongere proefpersonen (18-40 jaar). Deze veranderingen worden echter niet klinisch relevant geacht. De DPP-4 remming door vildagliptine wordt niet beïnvloed door leeftijd.

Leverfunctiestoornissen: Bij proefpersonen met lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh A-C) zijn er geen klinisch significante veranderingen (maximum ~30%) in de blootstelling aan vildagliptine waargenomen.

Nierfunctiestoornissen: Bij proefpersonen met lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornissen werd een verhoging in de systemische blootstelling aan vildagliptine waargenomen (C_{max} 8-66%; AUC 32-134%) en een verlaging van de totale lichaamsklaring in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie.

Etniciteit: Beperkte gegevens suggereren dat etniciteit niet van invloed is op de farmacokinetiek van vildagliptine.

Metformine

Absorptie

Na een orale dosis metformine werd de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) bereikt na ongeveer 2,5 uur. De absolute biologische beschikbaarheid van een 500 mg metforminetablet is bij gezonde proefpersonen ongeveer 50-60%. Na een orale dosis was de niet-geabsorbeerde fractie die in de feces werd teruggevonden 20-30%.

Na orale toediening blijkt de absorptie van metformine verzadigbaar en onvolledig. Verondersteld wordt dat de farmacokinetiek van de absorptie van metformine niet lineair is. Bij normale metforminedoses en dosisschema's worden de steady state-plasmaconcentraties binnen 24-48 uur bereikt. Deze zijn in het algemeen lager dan 1 $\mu\text{g/ml}$. In gecontroleerde klinische onderzoeken bleken de maximale metformineplasmaconcentraties (C_{max}) niet hoger te worden dan 4 $\mu\text{g/ml}$, zelfs niet bij maximale doses.

Als gevolg van voedsel wordt de mate van metformineabsorptie enigszins vertraagd en gereduceerd. Na toediening van een dosis van 850 mg was de plasmapijkconcentratie 40% lager, de AUC was afgenomen met 25% en de tijdsduur tot de piekplasmaconcentratie was met 35 minuten verlengd. De klinische relevantie van deze afname is niet bekend.

Distributie

De plasmaeiwitbinding is verwaarloosbaar. Metformine wordt over de erythrocyten verdeeld. Het gemiddelde verdelingsvolume (V_d) had een bereik tussen 63-276 liter.

Biotransformatie

Metformine wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. Bij mensen zijn geen metabolieten geïdentificeerd.

Eliminatie

Metformine wordt geëlimineerd door middel van uitscheiding via de nieren. De nierklaring van metformine is $> 400 \text{ ml/min}$, hetgeen betekent dat metformine wordt geëlimineerd door middel van glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. Na een orale dosis is de schijnbare terminale eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 6,5 uur. Wanneer de nierfunctie verminderd is, neemt de nierklaring evenredig aan die van creatinine af en zodoende wordt de eliminatiehalfwaardetijd verlengd, hetgeen leidt tot verhoogde spiegels van metformine in plasma.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Dierexperimenteel onderzoek van maximaal 13 weken is uitgevoerd met de gecombineerde bestanddelen van Zomarist. Er zijn in verband met deze combinatie geen nieuwe toxiciteiten aangetroffen. De volgende gegevens zijn bevindingen van onderzoeken die met vildagliptine en metformine afzonderlijk zijn uitgevoerd.

Vildagliptine

Vertragingen van intracardiale impulsgeleiding zijn bij honden waargenomen met een geen-effectdosis van 15 mg/kg (7-voudige menselijke blootstelling gebaseerd op C_{max}).

Accumulatie van alveolaire schuimmacrofagen in de long werd waargenomen bij ratten en muizen. De geen-effectdosis bij ratten was 25 mg/kg (5-voudige menselijke blootstelling gebaseerd op AUC) en 750 mg/kg bij muizen (142-voudige menselijke blootstelling).

Gastrointestinale symptomen, in het bijzonder zachte feces, slijmerige feces, diarree en bij hogere doses bloed in de feces, zijn waargenomen bij honden. Een geen-effectniveau, is niet vastgesteld.

Vildagliptine bleek niet mutageen in conventionele *in vitro* en *in vivo* testen voor genotoxiciteit.

In een onderzoek naar fertiliteit en vroege embryonale ontwikkeling bij ratten werd geen bewijs gevonden van verminderde vruchtbaarheid, reproductieve vermogen of vroege embryonale ontwikkeling als gevolg van vildagliptine. Embryofoetale toxiciteit is onderzocht bij ratten en konijnen. Een verhoogde incidentie van misvormingen aan de ribben (wavy ribs) is waargenomen bij ratten in samenhang met verminderde maternale lichaamsgewichtparameters, bij een geen-effectdosis van 75 mg/kg (10-voudige menselijke blootstelling). Bij konijnen werden een verminderd foetaal gewicht en skeletafwijkingen, kenmerkend voor vertragingen in de ontwikkeling, alleen waargenomen bij ernstige maternale toxiciteit bij een geen-effectdosis van 50 mg/kg (9-voudige menselijke blootstelling). Er is onderzoek verricht naar de pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten. Bij een dosis van meer dan 150 mg/kg trad maternale toxiciteit op, waaronder een voorbijgaande daling van het lichaamsgewicht en een verminderde motorische activiteit in de F1-generatie.

Een twee jaar durend carcinogeniciteitsonderzoek werd uitgevoerd bij ratten bij orale doses tot 900 mg/kg (ongeveer 200 maal de menselijke blootstelling bij de maximaal aanbevolen dosis). Er werd geen toename in tumoren waargenomen die aan vildagliptine kon worden toegeschreven. Een ander tweejarig onderzoek naar carcinogeniciteit is uitgevoerd bij muizen met orale doses tot 1000 mg/kg. Er is een verhoging in de incidentie van mammaire adenocarcinomen en hemangiosarcomen waargenomen bij een geen-effectdosis van respectievelijk 500 mg/kg (59-voudige menselijke blootstelling) en 100 mg/kg (16-voudige menselijke blootstelling). De verhoging in de incidentie van deze tumoren bij muizen wordt verondersteld geen significant risico voor de mens te vormen. Dit is vanwege de niet-genotoxiciteit van vildagliptine en de belangrijkste metabooliet, het voorkomen van tumoren bij alleen één diersoort, en de hoge systemische blootstellingsverhoudingen waarbij de tumoren zijn waargenomen.

In een toxicologisch onderzoek gedurende 13 weken bij cynomolgus apen werden huidletsels gemeld bij doses ≥ 5 mg/kg/dag. Deze werden consequent aangetroffen ter hoogte van de extremiteiten (handen, voeten, oren en staart). Bij 5 mg/kg/dag (ongeveer equivalent aan de menselijke AUC-blootstelling bij de 100 mg dosis) werden alleen blaren waargenomen. Deze waren omkeerbaar ondanks het voorzetten van de behandeling en werden niet in verband gebracht met histopathologische afwijkingen. Schilferende, vervellende huid, korstjes en zweren op de staart met gecorreleerde histopathologische veranderingen werden waargenomen bij doses ≥ 20 mg/kg/dag (ongeveer 3 keer de menselijke AUC-blootstelling bij de 100 mg dosis). Necrotische wonden op de staart werden waargenomen bij een dosis van ≥ 80 mg/kg/dag. Huidlesies waren niet omkeerbaar bij apen die waren behandeld met een dosis van 160 mg/kg/dag gedurende een herstelperiode van vier weken.

Metformine

Niet-klinische gegevens over metformine duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Hypromellose
Titaniumdioxide (E 171)
IJzeroxide, geel (E 172)
Macrogol 4000
Talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

PA/alu/PVC/alu 2 jaar
PCTFE/PVC/alu 18 maanden
PVC/PE/PVDC/alu 18 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking (blisterverpakking) ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/Aluminium (PA/alu/PVC/alu) blisterverpakking

Verkrijgbaar in verpakkingen met 10, 30, 60, 120, 180 of 360 filmomhulde tabletten en in multi-verpakkingen met 120 (2 verpakkingen van 60), 180 (3 verpakkingen van 60) of 360 (6 verpakkingen van 60) filmomhulde tabletten.

Polychloortrifluorethyleen (PCTFE/PVC/alu) blisterverpakking

Verkrijgbaar in verpakkingen met 10, 30, 60, 120, 180 of 360 filmomhulde tabletten en in multi-verpakkingen met 120 (2 verpakkingen van 60), 180 (3 verpakkingen van 60) of 360 (6 verpakkingen van 60) filmomhulde tabletten.

Polyvinylchloride/Polyethyleen/Polyvinylideenchloride/Aluminium (PVC/PE/PVDC/alu)

Verkrijgbaar in verpakkingen met 10, 30, 60, 120, 180 of 360 filmomhulde tabletten en in multi-verpakkingen met 120 (2 verpakkingen van 60), 180 (3 verpakkingen van 60) of 360 (6 verpakkingen van 60) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten en tabletsterktes worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Zomarist 50 mg/850 mg filmomhulde tabletten

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 filmomhulde tabletten

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 december 2008

Datum van laatste verlenging: 31 juli 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Neurenberg
Duitsland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen wordt vermeld in de lijst met Europese referentiedata(EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
VOUWDOOS VOOR EENHEIDSVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zomarist 50 mg/850 mg filmomhulde tabletten
vildagliptine/metforminehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 50 mg vildagliptine en 850 mg metforminehydrochloride (overeenkomend met 660 mg metformine).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

10 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
120 filmomhulde tabletten
180 filmomhulde tabletten
360 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking (blisterverpakking) ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Zomarist 50 mg/850 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zomarist 50 mg/850 mg filmomhulde tabletten
vildagliptine/metforminehydrochloride

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
INTERMEDIARE DOOS VAN MULTIVERPAKKINGEN (ZONDER BLAUW KADER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zomarist 50 mg/850 mg filmomhulde tabletten
vildagliptine/metforminehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 50 mg vildagliptine en 850 mg metforminehydrochloride (overeenkomend met 660 mg metformine).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

60 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking. Mogen niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking (blisterverpakking) ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Zomarist 50 mg/850 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
OMDOOS VAN MULTIVERPAKKINGEN (MET BLAUW KADER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zomarist 50 mg/850 mg filmomhulde tabletten
vildagliptine/metforminehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 50 mg vildagliptine en 850 mg metforminehydrochloride (overeenkomend met 660 mg metformine).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

Multiverpakking: 120 (2 verpakkingen van 60) filmomhulde tabletten.
Multiverpakking: 180 (3 verpakkingen van 60) filmomhulde tabletten.
Multiverpakking: 360 (6 verpakkingen van 60) filmomhulde tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking (blisterverpakking) ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Zomarist 50 mg/850 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

VOUWDOOS VOOR EENHEIDSVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zomarist 50 mg/1000 mg filmomhulde tabletten
vildagliptine/metforminehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 50 mg vildagliptine en 1000 mg metforminehydrochloride (overeenkomend met 780 mg metformine).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

10 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
120 filmomhulde tabletten
180 filmomhulde tabletten
360 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking (blisterverpakking) ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Zomarist 50 mg/1000 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zomarist 50 mg/1000 mg filmomhulde tabletten
vildagliptine/metforminehydrochloride

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
INTERMEDIARE DOOS VAN MULTIVERPAKKINGEN (ZONDER BLAUW KADER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zomarist 50 mg/1000 mg filmomhulde tabletten
vildagliptine/metforminehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 50 mg vildagliptine en 1000 mg metforminehydrochloride (overeenkomend met 780 mg metformine).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

60 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking. Mogen niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking (blisterverpakking) ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Zomarist 50 mg/1000 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
OMDOOS VAN MULTIVERPAKKINGEN (MET BLAUW KADER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zomarist 50 mg/1000 mg filmomhulde tabletten
vildagliptine/metforminehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 50 mg vildagliptine en 1000 mg metforminehydrochloride (overeenkomend met 780 mg metformine).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

Multiverpakking: 120 (2 verpakkingen van 60) filmomhulde tabletten
Multiverpakking: 180 (3 verpakkingen van 60) filmomhulde tabletten.
Multiverpakking: 360 (6 verpakkingen van 60) filmomhulde tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking (blisterverpakking) ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Zomarist 50 mg/1000 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Zomarist 50 mg/850 mg filmomhulde tabletten Zomarist 50 mg/1000 mg filmomhulde tabletten

vildagliptine/metforminehydrochloride

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Zomarist en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Zomarist en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

De werkzame bestanddelen van Zomarist, vildagliptine en metformine, behoren tot de geneesmiddelengroep met de naam “orale antidiabetica”.

Zomarist wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met type-2-diabetes. Dit type diabetes wordt ook wel niet-insulineafhankelijke diabetes mellitus genoemd. Zomarist wordt gebruikt wanneer de diabetes niet onder controle gebracht kan worden door dieet en lichaamsbeweging alleen en/of met andere geneesmiddelen die gebruikt worden om diabetes te behandelen (insuline of een sulfonyleureum).

Type-2-diabetes ontwikkelt zich wanneer het lichaam onvoldoende insuline produceert of wanneer de insuline die door het lichaam wordt gemaakt niet goed werkt. Het kan ook ontstaan wanneer het lichaam te veel glucagon produceert.

Zowel insuline als glucagon worden in de alvleesklier (pancreas) gemaakt. Insuline is een stof die helpt de bloedsuikerspiegel te verlagen, met name na de maaltijd. Glucagon zorgt ervoor dat de lever suiker gaat maken, zodat de bloedsuikerspiegel stijgt.

Hoe werkt Zomarist?

Beide actieve bestanddelen, vildagliptine en metformine, helpen bij het onder controle houden van de hoeveelheid suiker in het bloed. Het bestanddeel vildagliptine zorgt ervoor dat de pancreas meer insuline en minder glucagon produceert. Het bestanddeel metformine helpt het lichaam doelmatiger gebruik te maken van insuline. Dit geneesmiddel verlaagt de bloedglucosespiegel, wat kan helpen om complicaties van uw diabetes te voorkomen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- u bent allergisch voor één van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6. Als u denkt dat u allergisch zou kunnen zijn voor een van deze stoffen, raadpleeg dan uw arts voordat u Zomarist inneemt.
- u heeft ongereguleerde diabetes met bijvoorbeeld ernstige hyperglykemie (hoge bloedglucose), misselijkheid, braken, diarree, snel gewichtsverlies, lactaatacidose (zie 'Risico op lactaatacidose' hieronder) of ketoacidose. Ketoacidose is een toestand waarbij zogenaamde ketonlichamen zich in het bloed opstapelen, wat een diabetisch precoma tot gevolg kan hebben. De symptomen omvatten maagpijn, snelle en diepe ademhaling, slaperigheid of een ongewone fruitige geur van de adem.
- als u recent een hartaanval heeft gehad of last heeft gehad van hartfalen, of ernstige problemen met de bloedcirculatie of ademhalingsmoeilijkheden heeft meegemaakt, dat een teken van hartproblemen kan zijn.
- u heeft een sterk verminderde nierfunctie.
- als u een ernstige infectie heeft of als u aan ernstig vochtverlies lijdt (een grote hoeveelheid water uit uw lichaam heeft verloren).
- als van u een röntgenopname met contrastmiddel wordt genomen (een speciaal type röntgenopname met behulp van een injecteerbare kleurstof). Zie ook de informatie in de rubriek "Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?".
- als u leverproblemen heeft.
- als u overmatig veel alcohol drinkt (of dit nu iedere dag plaatsvindt of slechts af en toe).
- als u borstvoeding geeft (zie ook "Zwangerschap en borstvoeding").

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Risico op lactaatacidose

Zomarist kan de zeer zeldzame, maar zeer ernstige bijwerking lactaatacidose veroorzaken, met name als uw nieren niet goed werken. Het risico op ontwikkeling van lactaatacidose is tevens verhoogd bij ongereguleerde diabetes, ernstige infecties, langdurig vasten of alcoholgebruik, uitdroging (zie verdere informatie hieronder), leverproblemen en medische aandoeningen waarbij een deel van het lichaam onvoldoende zuurstof heeft (zoals acute ernstige hartziekten).

Als één van de bovenstaande condities op u van toepassing is, dient u contact op te nemen met uw arts voor verder advies.

Stop tijdelijk met inname van Zomarist bij een conditie die kan samenhangen met uitdroging (aanzienlijk verlies van lichaamsvloeistoffen), zoals ernstig braken, diarree, koorts, blootstelling aan hitte of als u minder vocht dan normaal drinkt. Neem contact op met uw arts voor verder advies.

Stop met inname van Zomarist en neem onmiddellijk contact op met uw arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis als u last krijgt van één of meer symptomen van lactaatacidose, aangezien deze toestand kan leiden tot coma.

Symptomen van lactaatacidose omvatten:

- overgeven
- buikpijn
- spierkrampen
- een algemeen gevoel van malaise met ernstige vermoeidheid
- moeite met ademhaling
- verminderde lichaamstemperatuur en hartslag

Lactaatacidose is een medische noodtoestand en moet in het ziekenhuis behandeld worden.

Zomarist is geen vervanger van insuline. Daarom dient u Zomarist niet voor de behandeling van type-1-diabetes te krijgen.

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Zomarist inneemt als u een aandoening van de pancreas heeft of heeft gehad.

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt als u een antidiabeticum genaamd sulfonylureum inneemt. Uw arts kan mogelijk de dosis van het sulfonylureum verlagen indien u dit samen met Zomarist inneemt, zodat een lage bloedglucose kan worden voorkomen (hypoglykemie).

Als u voorheen vildagliptine heeft ingenomen maar de behandeling moest stoppen vanwege leverziekte, mag u dit geneesmiddel niet innemen.

Diabetische huidproblemen zijn vaak voorkomende complicaties van diabetes. U wordt geadviseerd de adviezen voor huid- en voetverzorging op te volgen die u van uw arts of verpleegkundige heeft ontvangen. U wordt ook geadviseerd om extra oplettend te zijn op het ontstaan van blaren of zweren wanneer u Zomarist inneemt. Indien deze ontstaan, dient u direct uw arts te raadplegen.

Als u een grote operatie moet ondergaan, moet u stoppen met inname van Zomarist tijdens en gedurende een periode na de ingreep. Uw arts zal beslissen wanneer u moet stoppen en wanneer u uw behandeling met Zomarist moet hervatten.

Er zal een onderzoek uitgevoerd worden om uw leverfunctie te bepalen voor de start van de Zomarist behandeling, met een interval van drie maanden, gedurende het eerste jaar en periodiek daarna. Dit is om tekenen van toegenomen leverenzymen zo vroeg mogelijk te kunnen ontdekken.

Tijdens behandeling met Zomarist zal uw arts uw nierfunctie ten minste éénmaal per jaar controleren of vaker als u oudere bent en/of als u een verslechterde nierfunctie heeft.

Uw arts zal regelmatig uw bloed en urine op de aanwezigheid van suiker testen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Zomarist wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Als het noodzakelijk is dat u een joodhoudend contrastmiddel in het bloed krijgt ingespoten, bijvoorbeeld voor een röntgenfoto of een scan, moet u voor of op het moment van de injectie stoppen met Zomarist. Uw arts zal beslissen wanneer u moet stoppen en wanneer u uw behandeling met Zomarist moet hervatten.

Gebruikt u naast Zomarist nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Dan heeft u mogelijk vaker bloedglucose- en nierfunctietesten nodig, of uw arts moet mogelijk uw Zomarist dosis aanpassen. Het is met name belangrijk om het volgende te melden:

- glucocorticoiden die in het algemeen worden gebruikt voor de behandeling van ontstekingen
- bèta-2-agonisten die in het algemeen worden gebruikt voor de behandeling van ademhalingsstoornissen
- andere medicijnen die gebruikt worden ter behandeling van diabetes
- als u geneesmiddelen gebruikt die de urinaanmaak verhogen (diuretica)
- als u geneesmiddelen gebruikt om pijn en ontsteking te behandelen (NSAID en COX-2 remmers, zoals ibuprofen en celecoxib)
- als u bepaalde geneesmiddelen gebruikt om hoge bloeddruk te behandelen (ACE-remmers en angiotensine-II-receptor antagonisten)
- bepaalde medicijnen die de schildklier beïnvloeden
- bepaalde medicijnen die het zenuwstelsel beïnvloeden
- bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt om angina pectoris (een pijnlijk en drukkend gevoel op de borst) te behandelen (bijv. ranolazine)
- bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt om een hiv-infectie te behandelen (bijv. dolutegravir)
- bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt om een bepaald type schildklierkanker (medullaire schildklierkanker) te behandelen (bijv. vandetanib)
- bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt om brandend maagzuur en maagzweren te behandelen (bijv. cimetidine)

Waarop moet u letten met alcohol?

Vermijd overmatige inname van alcohol wanneer u Zomarist gebruikt, aangezien dit het risico op lactaatacidose kan verhogen (zie rubriek ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’).

Zwangerschap en borstvoeding

- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal het potentiële risico met u bespreken van inname van Zomarist tijdens uw zwangerschap.
- Gebruik Zomarist niet als u zwanger bent of borstvoeding geeft (zie ook “Wanneer mag u dit middel niet innemen?”).

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Als u zich duizelig voelt terwijl u Zomarist gebruikt, ga dan niet autorijden of bedien geen gereedschap of machines.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Het aantal Zomarist tabletten dat u moet innemen hangt af van uw gesteldheid. Uw arts zal u vertellen hoeveel Zomarist tabletten u precies dient in te nemen.

Neem dit geneesmiddel altijd precies in zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is één filmomhulde tablet van 50 mg/850 mg of 50 mg/1000 mg tweemaal daags.

Als u een verminderde nierfunctie heeft, kan uw arts u een lagere dosis voorschrijven. Ook als u een antidiabetisch geneesmiddel bekend, als een sulfonylureumderivaat inneemt, kan uw arts een lagere dosering voorschrijven.

Uw arts kan dit geneesmiddel alleen voorschrijven of in combinatie met bepaalde andere geneesmiddelen die het niveau van uw bloedsuiker verlagen.

Wanneer en hoe moet u Zomarist innemen?

- Slik de tabletten in hun geheel door met een glas water.
- Neem één tablet 's ochtends en de andere 's avonds tijdens of onmiddellijk na de maaltijd. Het innemen van de tablet onmiddellijk na de maaltijd zal het risico op een verstoorde maag verlagen.

Als u van uw arts advies heeft gekregen over een dieet dat u moet volgen, ga hiermee dan door. In het bijzonder wanneer dit een diabetisch gewichtscontroledieet betreft, moet u doorgaan met dit dieet wanneer u Zomarist gebruikt.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u te veel Zomarist tabletten heeft ingenomen, of als iemand anders uw tabletten heeft ingenomen, **vertel dit dan onmiddellijk aan een arts of apotheker**. Het kan zijn dat medische hulp noodzakelijk is. Als u naar een arts of ziekenhuis moet, neem dan de verpakking en deze bijsluiter mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Wanneer u bent vergeten een tablet in te nemen, neem deze dan bij de volgende maaltijd, tenzij u bij de volgende maaltijd toch al een tablet in had moeten nemen. Neem geen dubbele dosis (twee tabletten tegelijk) om een vergeten tablet in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Neem dit geneesmiddel zolang als uw dokter het u heeft voorgeschreven zodat het uw bloedsuiker kan blijven controleren. Stop niet met het innemen van Zomarist tenzij uw arts u vertelt dit te doen. Als u nog vragen heeft over hoelang u dit medicijn dient in te nemen, raadpleeg dan uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of diabetes verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

U dient te **stoppen met het gebruik van Zomarist en onmiddellijk naar uw arts te gaan** als u een van de volgende bijwerkingen ervaart:

- **Lactaatacidose** (zeer zelden: komt voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers): Zomarist kan de zeer zeldzame, maar ernstige bijwerking lactaatacidose veroorzaken (zie rubriek ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’). Als dit gebeurt, moet u **direct stoppen met het gebruik van Zomarist en onmiddellijk contact opnemen met een arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis**, aangezien lactaatacidose tot coma kan leiden.
- Angio-oedeem (zelden: komt voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers): verschijnselen omvatten opgezwollen gezicht, de tong of de keel, moeilijkheden met slikken, moeilijkheden met ademen, plotseling ontstaan van huiduitslag of netelroos die op een reactie kunnen duiden die “angio-oedeem” wordt genoemd.
- Leveraandoening (hepatitis) (soms: komt voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers): verschijnselen omvatten gele huid en ogen, misselijkheid, verlies van eetlust of donkerkleurige urine, die kunnen duiden op een leverziekte (hepatitis).
- Ontsteking van de alveesklier (pancreatitis) (soms: komt voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers): verschijnselen omvatten ernstige en aanhoudende pijn in de buik (maagstreek) die zou kunnen uitstralen naar uw rug alsmede misselijkheid en braken.

Andere bijwerkingen

Een aantal patiënten had last van de volgende bijwerkingen tijdens het gebruik van Zomarist:

- Vaak (komt voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers): keelpijn, loopneus, koorts, jeukende huiduitslag, overmatig zweten, pijn in de gewrichten, duizeligheid, hoofdpijn, ongecontroleerd trillen, verstopping (constipatie), misselijkheid, overgeven, diarree, winderigheid (flatulentie), brandend maagzuur, pijn in en rond de maag (buikpijn).
- Soms (komt voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers): vermoeidheid, zwakte, metaalachtige smaak, lage bloedsuiker, verminderde eetlust, gezwollen handen, enkels of voeten (oedeem), koude rillingen, ontsteking van de alveesklier, spierpijn.
- Zeer zelden (komt voor bij minder dan 1 op de 10.000 personen): tekenen van een hoog gehalte aan melkzuur in het bloed (dit heet melkzuuracidose), bijvoorbeeld slaperigheid of duizeligheid, ernstige misselijkheid of overgeven, buikpijn, onregelmatige hartslag of diepe, snelle ademhaling, roodheid van de huid, jeuk, verlaagde vitamine B12-spiegels (bleekheid, vermoeidheid, mentale symptomen zoals verwardheid of geheugenverlies).

De volgende bijwerkingen zijn gemeld sinds dit product in de handel is:

- Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): lokaal vervellen of blaren, ontsteking van de bloedvaten (vasculitis) die kan leiden tot huiduitslag of puntige, platte, rode, ronde vlekken onder het huidoppervlak of blauwe plekken.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de blisterverpakking en doos na “EXP“. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren beneden 30°C.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking (blisterverpakking) ter bescherming tegen vocht.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn vildagliptine en metformine (in de vorm van metforminehydrochloride).
- Elke Zomarist 50 mg/850 mg filmomhulde tablet bevat 50 mg vildagliptine en 850 mg metforminehydrochloride (overeenkomend met 660 mg metformine).
- Elke Zomarist 50 mg/1000 mg filmomhulde tablet bevat 50 mg vildagliptine en 1000 mg metforminehydrochloride (overeenkomend met 780 mg metformine).
- De andere stoffen in dit middel zijn: hydroxypropylcellulose, magnesiumstearaat, hypromellose, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), macrogol 4000 en talk.

Hoe ziet Zomarist er uit en hoeveel zit er in een verpakking?

Zomarist 50 mg/850 mg filmomhulde tabletten zijn gele, ovale tabletten met hierop de letters “NVR” aan de ene zijde en “SEH” aan de andere zijde.

Zomarist 50 mg/1000 mg filmomhulde tabletten zijn donkergele, ovale tabletten met hierop de letters “NVR” aan de ene zijde en “FLO” aan de andere zijde.

Zomarist is verkrijgbaar in verpakkingen met 10, 30, 60, 120, 180 of 360 filmomhulde tabletten en in multi-verpakkingen met 120 (2x60), 180 (3x60) of 360 (6x60) filmomhulde tabletten. Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten en tabletsterkten in uw land op de markt worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Lek d.d, PE PROIZVODNJA LENDAVA
Trimlini 2D
Lendava, 9220
Slovenië

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Neurenberg
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>