

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Zomarist 50 mg/850 mg comprimidos revestidos por película  
Zomarist 50 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Zomarist 50 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de vildagliptina e 850 mg de cloridrato de metformina (correspondente a 660 mg de metformina)

### Zomarist 50 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de vildagliptina e 1000 mg de cloridrato de metformina (correspondente a 780 mg de metformina).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

### Zomarist 50 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película ovaloide, amarelo com bordos biselados, com impressão “NVR” numa face e “SEH” na outra face.

### Zomarist 50 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película ovaloide, amarelo-escuro com bordos biselados, com impressão “NVR” numa face e “FLO” na outra face.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Zomarist é indicado como adjuvante da dieta e exercício para melhoria do controlo glicémico em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2:

- em doentes adultos que estão inadequadamente controlados com hidrocloreto de metformina isoladamente.
- em doentes que já estejam a ser tratados com a associação de vildagliptina e hidrocloreto de metformina, em comprimidos separados.
- em associação com outros medicamentos para o tratamento da diabetes, incluindo insulina, quando estes não proporcionam controlo glicémico adequado (ver secções 4.4, 4.5 e 5.1 para dados disponíveis sobre as diferentes associações).

## 4.2 Posologia e modo de administração

### Posologia

#### Adultos com função renal normal (TFG $\geq$ 90 ml/min)

A dose da terapêutica anti hiperglicémica com Zomarist deve ser individualizada com base no regime terapêutico atual do doente, eficácia e tolerabilidade, não excedendo a dose diária máxima recomendada de 100 mg de vildagliptina. Zomarist pode ser iniciado com a dosagem de 50 mg/850 mg ou de 50 mg/1000 mg duas vezes por dia, um comprimido de manhã e outro à noite.

- Para doentes inadequadamente controlados na sua dose máxima tolerada de metformina em monoterapia:

A dose inicial de Zomarist deve fornecer 50 mg de vildagliptina duas vezes por dia (dose diária total de 100 mg) mais a dose de metformina já em utilização.

- Para doentes que mudaram da administração concomitante de vildagliptina e metformina em comprimidos separados:

Zomarist deve ser iniciado com a dose de vildagliptina e metformina já em utilização.

- Para doentes inadequadamente controlados com associação dupla de metformina e uma sulfonilureia:

As doses de Zomarist devem fornecer 50 mg de vildagliptina duas vezes por dia (dose diária total de 100 mg) e uma dose de metformina semelhante à dose já em utilização. Quando Zomarist é utilizado em associação com uma sulfonilureia, pode considerar-se uma dose mais baixa da sulfonilureia para reduzir o risco de hipoglicemia.

- Para doentes inadequadamente controlados com terapêutica de associação dupla com insulina e a dose máxima tolerada de metformina:

A dose de Zomarist deve fornecer 50 mg de vildagliptina duas vezes por dia (dose diária total de 100 mg) e uma dose de metformina semelhante à dose já em utilização.

A segurança e eficácia da vildagliptina e metformina como terapêutica tripla oral em associação com uma tiazolidinediona não foram estabelecidas.

#### Populações especiais

##### Idosos ( $\geq$ 65 anos)

Como a metformina é excretada por via renal e os idosos têm tendência para um decréscimo da função renal, os doentes idosos a tomar Zomarist devem ser alvo de uma monitorização regular da função renal (ver secções 4.4 e 5.2).

##### Compromisso renal

A TFG deve ser avaliada antes do início do tratamento com medicamentos contendo metformina e, a partir daí, com uma frequência mínima anual. Nos doentes com maior risco de o compromisso renal continuar a evoluir e nos idosos, a função renal deve ser avaliada com maior frequência, p. ex., a cada 3 - 6 meses.

A dose máxima diária de metformina deve ser preferencialmente dividida em 2 a 3 doses diárias. Os fatores que podem aumentar o risco de acidose láctica (ver secção 4.4) devem ser revistos antes de se considerar iniciar a metformina em doentes com TFG  $<$ 60 ml/min.

Caso não esteja disponível uma dosagem adequada de Zomarist, devem utilizar-se os componentes individuais em separado em vez da combinação de dose fixa.

TFG ml/min	Metformina	Vildagliptina
60-89	A dose máxima diária é de 3000 mg Pode ponderar-se reduzir a dose em caso de agravamento da função renal.	Sem ajuste de dose.
45-59	A dose máxima diária é de 2000 mg A dose inicial não pode exceder metade da dose máxima.	A dose diária máxima total é 50 mg.
30-44	A dose máxima diária é de 1000 mg A dose inicial não pode exceder metade da dose máxima.	
<30	A metformina está contraindicada.	

#### *Compromisso hepático*

Zomarist não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático, incluindo doentes com alanina-aminotransferase (ALT) ou aspartato-aminotransferase (AST) > 3x o limite superior do normal (LSN) antes do tratamento (ver secções 4.3, 4.4 e 4.8).

#### *População pediátrica*

Zomarist não é recomendado em crianças e adolescentes (< 18 anos). A segurança e eficácia de Zomarist em crianças e adolescentes com (< 18 anos) não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

##### Via oral

Tomar Zomarist com alimentos ou imediatamente após a refeição pode reduzir os sintomas gastrointestinais associados à metformina (ver também secção 5.2).

### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Qualquer tipo de acidose metabólica aguda (tal como acidose láctica ou cetoacidose diabética)
- Pré-coma diabético)
- Insuficiência renal aguda (TFG < 30ml/min) (ver secção 4.4)
- Condições agudas com potencial para alterar a função renal, tais como:
  - desidratação,
  - infeção grave,
  - choque,
  - administração endovenosa de agentes iodados de contraste (ver secção 4.4)
- Doença crónica ou aguda que possa provocar hipóxia dos tecidos, tais como:
  - insuficiência respiratória ou cardíaca,
  - enfarte do miocárdio recente,
  - choque
- Compromisso hepático (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8)
- Intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo
- Amamentação (ver secção 4.6)

## 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

### Geral

Zomarist não é um substituto da insulina em doentes insulino-dependentes e não deve ser utilizado em doentes com diabetes tipo 1.

### Acidose láctica

A acidose láctica, é uma complicação metabólica muito rara, mas grave, que ocorre habitualmente com o agravamento agudo da função renal, com a doença cardiorrespiratória ou com a sepsia. Com o agravamento agudo da função renal, dá-se uma acumulação de metformina que aumenta o risco de acidose láctica.

Em caso de desidratação (diarreia ou vômitos graves, febre ou redução da ingestão de líquidos), a metformina deve ser temporariamente interrompida, recomendando-se contactar um profissional de saúde.

Os medicamentos que podem comprometer a função renal de forma aguda (tais como anti-hipertensores, diuréticos e AINE) devem ser iniciados com precaução nos doentes tratados com metformina. Outros fatores de risco de acidose láctica são o consumo excessivo de álcool, insuficiência hepática, diabetes mal controlada, cetose, jejum prolongado e quaisquer situações associadas a hipóxia, assim como a utilização concomitante de medicamentos que possam provocar acidose láctica (ver secções 4.3 e 4.5).

Os doentes e/ou cuidadores devem ser informados do risco de acidose láctica. A acidose láctica caracteriza-se por dispneia acidótica, dor abdominal, câibras musculares, astenia e hipotermia, seguidas de coma. Se ocorrerem sintomas suspeitos, o doente deve parar de tomar metformina e procurar assistência médica imediata. Os resultados laboratoriais que permitem o diagnóstico são a diminuição do pH do sangue ( $< 7,35$ ), o aumento das concentrações plasmáticas de lactato ( $> 5$  mmol/l) e o aumento do hiato aniónico e do quociente lactato/piruvato.

### Administração de agentes de contraste iodados

A administração intravascular de agentes de contraste iodados pode provocar nefropatia induzida pelo contraste, resultando na acumulação de metformina e no aumento do risco de acidose láctica. A utilização de metformina deve ser interrompida antes ou no momento do procedimento imagiológico e só ser retomada pelo menos 48 horas depois, desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável (ver secções 4.2 e 4.5).

### Compromisso renal

A TFG deve ser avaliada antes do início do tratamento e, depois, com regularidade; ver secção 4.2. A metformina está contraindicada em doentes com TFG  $< 30$  ml/min e deve ser temporariamente interrompida na presença de situações que alterem a função renal (ver secção 4.3).

A toma concomitante de medicamentos que podem afetar a função renal, resultar em alterações hemodinâmicas, ou inibir o transporte renal e aumentar a exposição sistémica a metformina, deve ser feita com precaução (ver secção 4.5).

### Compromisso hepático

Doentes com compromisso hepático incluindo doentes com ALT ou AST  $> 3x$  o LSN antes do tratamento não devem ser tratados com Zomarist (ver secções 4.2, 4.3 e 4.8).

### Monitorização das enzimas hepáticas

Foram notificados casos raros de compromisso hepático (incluindo hepatite) com vildagliptina. Nestes casos, os doentes foram geralmente assintomáticos sem sequelas clínicas e os resultados das análises da função hepática (AFH) voltaram ao normal após interrupção do tratamento. Devem ser efetuadas análises à função hepática antes de se iniciar o tratamento com Zomarist para conhecer os valores basais do doente. A função hepática deve ser monitorizada durante o tratamento com Zomarist, em intervalos trimestrais durante o primeiro ano e depois periodicamente. Doentes que revelem um aumento dos níveis de transaminases devem ser monitorizados com uma segunda avaliação da função hepática para confirmar os resultados e serem seguidos a partir daí com avaliações laboratoriais regulares até os valores normalizarem. Se persistir um aumento da AST ou da ALT igual ou superior a 3x o LSN, recomenda-se a interrupção da terapêutica com Zomarist. Doentes com icterícia ou outros sinais sugestivos de compromisso hepático devem interromper o tratamento com Zomarist.

Após interrupção do tratamento com Zomarist e normalização da função hepática, o tratamento com Zomarist não deve ser reiniciado.

### Afeções cutâneas

Em estudos toxicológicos não clínicos realizados em macacos, foram notificadas lesões da pele, incluindo vesículas e ulcerações nas extremidades (ver secção 5.3) Apesar das lesões cutâneas não terem sido observadas com uma maior incidência em ensaios clínicos, existe experiência limitada em doentes com complicações cutâneas da diabetes. Além disso, tem havido notificações pós-comercialização de lesões cutâneas bolhosas e esfoliativas. Assim, no tratamento de rotina do doente diabético, recomenda-se a monitorização de afeções da pele, tais como vesículas ou úlceras.

### Pancreatite aguda

A utilização de vildagliptina tem sido associada a risco de desenvolvimento de pancreatite aguda. Os doentes devem ser informados sobre os sintomas característicos de pancreatite aguda.

Em caso de suspeita de pancreatite deve suspender-se a vildagliptina; se a pancreatite aguda for confirmada, a vildagliptina não deve ser retomada. Deve ter-se precaução em doentes com antecedentes de pancreatite aguda.

### Hipoglicemia

As sulfonilureias são conhecidas por causar hipoglicemia. Os doentes tratados com vildagliptina em associação com uma sulfonilureia podem estar em risco para hipoglicemia. Por conseguinte, pode considerar-se uma dose mais baixa de sulfonilureia para reduzir o risco de hipoglicemia.

### Cirurgia

A utilização de metformina deve ser interrompida no momento da cirurgia com anestesia geral, espinal ou epidural. A terapêutica só se pode reiniciar pelo menos 48 horas após a cirurgia ou retoma da alimentação por via oral e desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável.

## 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram efetuados estudos formais de interação com Zomarist. As informações seguintes refletem a informação disponível com as substâncias ativas em monoterapia.

### Vildagliptina

A vildagliptina tem um fraco potencial de interação com outros medicamentos administrados em associação. Uma vez que a vildagliptina não é um substrato do citocromo P (CYP) 450 e não inibe nem induz as enzimas CYP 450, não é provável a interação com substâncias ativas que sejam substratos, inibidores ou indutores dessas enzimas.

Os resultados dos ensaios clínicos efetuados com os antidiabéticos orais pioglitazona, metformina e glibenclamida em associação com vildagliptina demonstraram que não existem interações farmacocinéticas clinicamente relevantes na população-alvo.

Estudos de interação medicamentosa com digoxina (substrato da glicoproteína-P) e varfarina (substrato CYP2C9) em indivíduos saudáveis revelaram não existir interações farmacocinéticas clinicamente relevantes, após coadministração com vildagliptina.

Foram efetuados estudos de interação medicamentosa com amlodipina, ramipril, valsartan e sinvastatina em indivíduos saudáveis. Nestes estudos não se observaram interações farmacocinéticas clinicamente relevantes após a administração concomitante com vildagliptina. No entanto, estas não foram determinadas na população-alvo.

### Associação com inibidores da ECA

Pode existir um risco aumentado de angioedema em doentes a tomar concomitantemente inibidores da ECA (ver secção 4.8).

Tal como sucede com outros medicamentos antidiabéticos orais, o efeito hipoglicémico da vildagliptina pode ser reduzido por determinadas substâncias ativas, incluindo tiazidas, corticosteroides, fármacos para tratamento de patologia da tiroide e simpaticomiméticos.

### Metformina

#### Associações não recomendadas

##### Álcool

A intoxicação alcoólica está associada a um risco acrescido de acidose láctica, particularmente em casos de jejum, má nutrição ou compromisso hepático.

##### Agentes de contraste iodados

A utilização de metformina tem de ser interrompida antes ou no momento do procedimento imagiológico e só ser retomada pelo menos 48 horas depois, desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável (ver secções 4.2 e 4.4).

#### Associações que requerem precauções de utilização

Alguns medicamentos podem afetar negativamente a função renal, o que pode aumentar o risco de acidose láctica; p. ex.: AINE, incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase (COX) 2, inibidores da ECA, inibidores do recetor da angiotensina II e diuréticos, sobretudo diuréticos da ansa. Quando se iniciam ou utilizam esses medicamentos em associação com a metformina, é necessária uma monitorização atenta da função renal.

Os glicocorticoides, agonistas beta 2, e diuréticos possuem atividade hiperglicémica intrínseca. O doente deve ser informado e deve ser efetuada monitorização mais frequente da glicemia, especialmente no início do tratamento. Se necessário, a dose de Zomarist pode ter de ser ajustada durante a terapêutica concomitante ou interrompida.

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) podem diminuir os níveis de glicose sanguínea. Se necessário, a dose de medicamento antihiperglicémico deve ser ajustada durante a terapêutica com o outro medicamento ou a sua administração interrompida.

O uso concomitante de medicamentos que interferem com os sistemas tubulares comuns de transporte renal envolvidos na eliminação renal de metformina (por ex. inibidores do transportador de cationes orgânicos 2 [OCT2] / extrusão de múltiplos fármacos e toxinas [MATE] como a ranolazina, vandetanib, dolutegravir and cimetidina) podem aumentar a exposição sistémica à metformina.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de Zomarist em mulheres grávidas. Os estudos com vildagliptina em animais revelaram toxicidade reprodutiva em doses elevadas. Os estudos com metformina em animais não revelaram toxicidade reprodutiva. Os estudos em animais realizados com vildagliptina e metformina não revelaram evidência de teratogenicidade, mas efeitos fetotóxicos em doses maternotóxicas (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Zomarist não deve ser utilizado durante a gravidez.

### Amamentação

Estudos em animais demonstraram excreção no leite tanto da metformina como da vildagliptina. Desconhece-se se a vildagliptina é excretada no leite humano, mas a metformina é excretada no leite humano em quantidades baixas. Devido tanto ao risco potencial de hipoglicemia neonatal relacionada com a metformina como à ausência de dados sobre a vildagliptina, Zomarist não deve ser utilizado durante a amamentação (ver secção 4.3).

### Fertilidade

Não foram efetuados estudos sobre os efeitos de Zomarist na fertilidade do ser humano (ver secção 5.3).



#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes que tenham tonturas como reação adversa devem evitar conduzir veículos ou manusear máquinas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

Os dados de segurança foram obtidos de um total de 6197 doentes expostos a vildagliptina/metformina em ensaios clínicos aleatorizados controlados por placebo. Destes doentes, 3698 doentes receberam vildagliptina/metformina e 2499 doentes receberam placebo/metformina.

Não foram realizados ensaios clínicos terapêuticos com Zomarist. No entanto, foi demonstrada bioequivalência de Zomarist com vildagliptina e metformina administradas em associação (ver secção 5.2).

A maioria das reações adversas foram ligeiras e transitórias, não requerendo a interrupção do tratamento. Não se encontrou ligação entre as reações adversas e a idade, raça, duração da exposição ou dose diária. A utilização de vildagliptina está associada ao risco de desenvolvimento de pancreatite. Foi notificada acidose láctica após a utilização de metformina, especialmente em doentes com compromisso hepático subjacente (ver secção 4.4).

##### Tabela de reações adversas

As reações adversas notificadas em ensaios clínicos realizados em dupla ocultação, com doentes que receberam vildagliptina em monoterapia e associação são apresentadas em baixo por classes de sistemas de órgãos e de frequência absoluta. A frequência é definida como muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), muito raros ( $< 1/10\ 000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

**Tabela 1 Reações adversas notificadas em doentes que receberam vildagliptina e metformina (como componentes isolados ou em associação de dose fixa), ou em associação com outros tratamentos anti-diabéticos, em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização**

<b>Sistema de classe de órgãos – reação adversa</b>	<b>Frequência</b>
<b>Infeções e infestações</b>	
Infeção do trato respiratório superior	Frequentes
Nasofaringite	Frequentes
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Hipoglicemia	Pouco frequentes
Perda de apetite	Pouco frequentes
Diminuição da absorção de vitamina B <sub>12</sub> e acidose láctica	Muito raros*
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Tonturas	Frequentes
Cefaleias	Frequentes
Tremores	Frequentes
Sabor metálico	Pouco frequentes
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Vómitos	Frequentes
Diarreia	Frequentes
Náuseas	Frequentes
Refluxo gastro-esofágico	Frequentes
Flatulência	Frequentes
Obstipação	Frequentes
Dor abdominal incluindo superior	Frequentes
Pancreatite	Pouco frequentes
<b>Afeções hepatobiliares</b>	
Hepatite	Pouco frequentes
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Hiperidrose	Frequentes
Prurido	Frequentes
Erupções cutâneas	Frequentes
Dermatite	Frequentes
Eritema	Pouco frequentes
Urticária	Pouco frequentes
Lesões cutâneas exfoliativas e bolhosas, incluindo penfigóide bolhoso	Desconhecido <sup>†</sup>
Vasculite cutânea	Desconhecido <sup>†</sup>
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	
Atralgia	Frequentes
Mialgia	Pouco frequentes
Astenia	Frequentes
Fadiga	Pouco frequentes
Arrepios	Pouco frequentes
Edema periférico	Pouco frequentes
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	
Alterações nos testes de função hepática	Pouco frequentes
* Reações adversas notificadas em doentes que receberam metformina em monoterapia e que não foram observadas em doentes que receberam vildagliptina+metformina em associação de dose fixa. Consultar o resumo das características do medicamento de metformina para informações adicionais.	
† Com base na experiência pós-comercialização	

## Descrição de reações adversas selecionadas

### Vildagliptina

#### *Compromisso hepático*

Foram notificados casos raros de disfunção hepática (incluindo hepatite) com vildagliptina. Nestes casos, os doentes eram geralmente assintomáticos sem sequelas clínicas e a função hepática voltou ao normal após descontinuação do tratamento. Em dados de ensaios controlados, de duração até 24 semanas, em monoterapia e em associação, a incidência de AST ou AST aumentadas  $\geq 3x$  LSN (classificadas como presentes em pelo menos 2 medições consecutivas ou na visita final de tratamento) foi 0,2%, 0,3% e 0,2% para vildagliptina 50 mg uma vez por dia, vildagliptina 50 mg duas vezes por dia e em todos os comparadores, respetivamente. Estas elevações nas transaminases foram geralmente assintomáticas, de natureza não-progressiva e não estavam associadas com colestase ou icterícia.

#### *Angioedema*

Foram notificados casos raros de angioedema com vildagliptina, numa taxa semelhante ao grupo de controlo. Foi notificada uma maior proporção de casos quando a vildagliptina foi administrada em combinação com um inibidor da ECA. A maioria dos acontecimentos foi de gravidade ligeira, e resolvida com a continuação do tratamento com vildagliptina.

#### *Hipoglicemia*

A hipoglicemia foi pouco frequente quando a vildagliptina (0,4%) foi usada como monoterapia em estudos comparativos, em monoterapia, controlados, com um comparador ativo ou placebo (0,2%). Não foram notificados acontecimentos de hipoglicemia severos ou graves. Quando usada como *add-on* à metformina, ocorreu hipoglicemia em 1% dos doentes tratados com vildagliptina e em 0,4% dos doentes tratados com placebo. Quando foi adicionada pioglitazona, ocorreu hipoglicemia em 0,6% dos doentes tratados com vildagliptina e em 1,9% dos doentes tratados com placebo. Quando foi adicionada uma sulfonilureia, ocorreu hipoglicemia em 1,2% dos doentes tratados com vildagliptina e em 0,6% dos doentes tratados com placebo. Quando foram adicionadas uma sulfonilureia e metformina, ocorreu hipoglicemia em 5,1% dos doentes tratados com vildagliptina e em 1,9% dos doentes tratados com placebo. Em doentes a tomar vildagliptina em associação com insulina, a incidência de hipoglicemia foi de 14% para a vildagliptina e 16% para o placebo.

### Metformina

#### *Diminuição da absorção de vitamina B<sub>12</sub>*

Foi observada muito raramente uma diminuição na absorção de vitamina B<sub>12</sub> com diminuição dos níveis séricos em doentes que foram tratados com metformina durante um longo período de tempo. Recomenda-se ter em consideração esta etiologia se um doente apresentar anemia megaloblástica.

#### *Função hepática*

Foram notificados casos isolados de alterações nos testes da função hepática ou hepatite que se resolveram após descontinuação de metformina.

#### *Doenças gastrointestinais*

Reações adversas gastrointestinais ocorrem mais frequentemente durante o início da terapêutica e resolvem-se espontaneamente na maioria dos casos. Para as prevenir, recomenda-se que a metformina seja tomada em 2 doses diárias durante ou após as refeições. Um aumento lento na dose também pode melhorar a tolerabilidade gastrointestinal.

## Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## 4.9 Sobredosagem

Não existem dados disponíveis sobre sobredosagem com Zomarist.

### Vildagliptina

A informação sobre a sobredosagem com vildagliptina é limitada.

### Sintomas

A informação sobre os sintomas prováveis de sobredosagem com vildagliptina foram recolhidos de um estudo de tolerabilidade com doses tituladas realizado com indivíduos saudáveis tratados com Zomarist durante 10 dias. Com 400 mg, houve três casos de mialgias e casos isolados de parestesia ligeira e transitória, febre, edema e um aumento transitório dos níveis de lipase. Com 600 mg, um indivíduo revelou edema dos pés e das mãos, e aumentos da creatina fosfocinase (CPK), AST, proteína C-reativa (PCR) e níveis de mioglobina. Três indivíduos revelaram edema dos pés, com parestesia em dois casos. Todos os sintomas e alterações laboratoriais regrediram sem tratamento após interrupção da medicação em estudo.

### Metformina

Uma grande sobredosagem de metformina (ou a coexistência de risco de acidose láctica) podem provocar acidose láctica, que é uma emergência médica e requer hospitalização.

### Tratamento

A forma mais eficaz de remover a metformina é a hemodiálise. No entanto, a vildagliptina não pode ser removida através de hemodiálise, apesar de o principal metabolito de hidrólise (LAY 151) poder ser removido através de hemodiálise. Recomenda-se terapêutica de suporte.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antidiabéticos orais, associação de medicamentos para redução da glicose sanguínea de administração oral, código ATC: A10BD08

### Mecanismo de ação

Zomarist combina dois agentes antihiperlipicémiacos com mecanismos de ação complementares para melhorar o controlo glicémico em doentes com diabetes tipo 2: a vildagliptina, um membro da classe dos potenciadores dos ilhéus pancreáticos, e o cloridrato de metformina, um membro da classe das biguanidas.

A vildagliptina, um membro da classe dos potenciadores dos ilhéus pancreáticos, é um potente e seletivo inibidor da dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4). A metformina atua principalmente através da redução da produção de glicose endógena hepática.

## Efeitos farmacodinâmicos

### Vildagliptina

A vildagliptina atua principalmente através da inibição da DPP-4, a enzima responsável pela degradação das hormonas incretinas GLP-1 (peptídeo-1 semelhante ao glucagom) e GIP (polipeptídeo insulínico dependente da glicose).

A administração de vildagliptina resulta na inibição rápida e completa da atividade da DPP-4 o que resulta num aumento em jejum e pós-prandial dos níveis endógenos das hormonas incretinas GLP-1 e GIP.

Através do aumento dos níveis endógenos destas hormonas incretinas, a vildagliptina aumenta a sensibilidade das células beta do pâncreas à glicose, o que resulta no aumento da secreção de insulina dependente da glicose. A terapêutica com vildagliptina na dose de 50-100 mg por dia em doentes com diabetes tipo 2 melhorou significativamente os marcadores da função das células beta incluindo HOMA- $\beta$  (*Homeostasis Model Assessment- $\beta$* ), a relação de pró-insulina / insulina e os valores da resposta das células beta nos testes de tolerância a refeição padrão frequentemente efetuados. Em indivíduos não diabéticos (normoglicémicos), a vildagliptina não estimula a secreção de insulina ou reduz os níveis de glicose.

Através do aumento endógeno dos níveis de GLP-1, a vildagliptina também aumenta a sensibilidade das células alfa à glicose, o que resulta numa maior secreção de glucagom apropriado à glicose.

A melhoria do aumento da relação insulina/glucagom durante a hiperglicemia devida ao aumento dos níveis das hormonas incretinas resulta num decréscimo da produção de glicose hepática em jejum e pós-prandial, que reduz a glicemia.

O efeito conhecido do aumento dos níveis de GLP-1 no atraso do esvaziamento gástrico não se observa na terapêutica com vildagliptina.

### Metformina

A metformina é uma biguanida com efeito antihiperglicémico, reduzindo a glicose plasmática tanto basal como pós-prandial. Não estimula a secreção de insulina e portanto não provoca hipoglicemia nem aumento ponderal.

A metformina pode exercer o seu efeito de redução de glicose através de três mecanismos:

- reduzindo a produção de glicose hepática através da inibição da gliconeogénese e glicogénólise;
- muscular, aumentando ligeiramente a sensibilidade à insulina, melhorando a captação periférica da glicose e a sua utilização;
- atrasando a absorção intestinal da glicose.

A metformina estimula a síntese intracelular de glicogénio, atuando sobre a glicogénio sintetase e aumentando a capacidade de transporte de tipos específicos de membranas transportadoras de glicose (GLUT-1 e GLUT-4).

Em humanos, independentemente da sua ação sobre a glicemia, a metformina possui efeitos favoráveis sobre o metabolismo lipídico. Isto foi demonstrado em doses terapêuticas, em ensaios clínicos controlados de média e longa duração: a metformina reduz os níveis sanguíneos de colesterol total, colesterol LDL e triglicéridos.

O estudo prospetivo aleatorizado UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*) determinou o benefício a longo prazo do controlo intensivo da glicose sanguínea na diabetes tipo 2. A análise dos resultados de doentes com excesso de peso tratados com metformina após insucesso da dieta isoladamente revelaram:

- uma redução significativa do risco absoluto de quaisquer complicações relacionadas com a diabetes no grupo da metformina (29,8 acontecimentos/1.000 doentes-anos) *versus* apenas dieta (43,3 acontecimentos/1000 doentes-anos),  $p=0,0023$ , e *versus* os grupos de associação com sulfonilureia e de insulina em monoterapia (40,1 acontecimentos/1000 doentes-anos),  $p=0,0034$ ;
- uma redução significativa do risco absoluto de mortalidade relacionada com a diabetes: metformina 7,5 acontecimentos/1000 doentes-anos, apenas dieta 12,7 acontecimentos/1000 doentes-anos,  $p=0,017$ ;
- uma redução significativa do risco absoluto especialmente da mortalidade: metformina 13,5 acontecimentos/1000 doentes-anos *versus* apenas dieta 20,6 acontecimentos/1000 doentes-anos ( $p=0,011$ ), e *versus* os grupos de associação com sulfonilureia e insulina em monoterapia 18,9 acontecimentos/1000 doentes-anos ( $p=0,021$ );
- uma redução significativa do risco absoluto de enfarte do miocárdio: metformina 11 acontecimentos/1000 doentes-anos, apenas dieta 18 acontecimentos/1000 doentes-ano ( $p=0,01$ ).

### Eficácia e segurança clínicas

Vildagliptina administrada a doentes sem controlo glicémico satisfatório apesar da terapêutica com metformina em monoterapia resultou, após 6 meses de tratamento, numa redução média adicional com significado estatístico da HbA<sub>1c</sub> comparativamente com placebo (diferenças entre grupos de -0,7% a -1,1% para a vildagliptina 50 mg e 100 mg, respetivamente). A proporção de doentes que atingiu uma redução da HbA<sub>1c</sub>  $\geq 0,7\%$  em relação ao valor basal foi estatisticamente superior em ambos os grupos de vildagliptina em associação com metformina (46% e 60%, respetivamente) em relação ao grupo de metformina mais placebo (20%).

Num ensaio de 24 semanas, a vildagliptina (50 mg duas vezes por dia) foi comparada com pioglitazona (30 mg uma vez por dia) em doentes não controlados com metformina (dose média diária: 2020 mg). As reduções médias nos valores basais da HbA<sub>1c</sub> de 8,4% foram -0,9% com vildagliptina adicionada a metformina e -1,0% com pioglitazona adicionada a metformina. Observou-se um aumento de peso médio de +1,9 kg em doentes tratados com pioglitazona em associação com metformina comparativamente com +0,3 kg nos doentes tratados vildagliptina em associação com metformina.

Num ensaio clínico com 2 anos de duração, a vildagliptina (50 mg duas vezes por dia) foi comparada com glimepirida (até 6 mg/dia – dose média a 2 anos: 4,6 mg) em doentes tratados com metformina (dose média diária 1894 mg). Após 1 ano as reduções médias na HbA<sub>1c</sub> foram -0,4% com vildagliptina associada a metformina e -0,5% com glimepirida associada a metformina, de valores basais médios da HbA<sub>1c</sub> de 7,3%. A alteração no peso com vildagliptina foi -0,2 kg *vs.* +1,6 kg com glimepirida. A incidência de hipoglicemia foi significativamente menor no grupo de vildagliptina (1,7%) do que no grupo de glimepirida (16,2%). No objetivo do estudo (2 anos), a HbA<sub>1c</sub> era semelhante aos valores basais nos dois grupos de tratamento e as alterações de peso e as diferenças de hipoglicemia mantiveram-se.

Num ensaio de 52 semanas, a vildagliptina (50 mg duas vezes por dia) foi comparada com gliclazida (dose média diária 229,5 mg) em doentes não controlados com metformina (dose de metformina inicial 1928 mg por dia). Após 1 ano, as reduções médias de HbA<sub>1c</sub> foram -0,81% com vildagliptina adicionada à metformina (valores iniciais médios de HbA<sub>1c</sub> 8,4%) e -0,85% com gliclazida adicionada à metformina (valores iniciais médios de HbA<sub>1c</sub> 8,5%); tendo sido alcançada não-inferioridade estatística (95% IC -0,11 – 0,20). A alteração de peso corporal com a vildagliptina foi +0,1 kg em comparação com um aumento de peso de +1,4 kg com gliclazida.

Num ensaio de 24 semanas, foi avaliada a eficácia da associação de dose fixa de vildagliptina e metformina (titulada gradualmente até uma dose de 50 mg/500 mg duas vezes por dia ou 50 mg/1000 mg, duas vezes por dia) como terapêutica inicial em doentes sem tratamento prévio. A vildagliptina/metformina 50 mg/1000 mg duas vezes por dia reduziu a HbA<sub>1c</sub> em -1,82%, a vildagliptina/metformina 50 mg/500 mg duas vezes por dia em -1,61%, a metformina 1000 mg duas vezes por dia em -1,36% e a vildagliptina 50 mg por dia em -1,09% a partir de um valor inicial médio de HbA<sub>1c</sub> de 8,6%. A diminuição na HbA<sub>1c</sub> observada em doentes com um valor inicial  $\geq 10,0\%$  foi maior.

Foi realizado um ensaio aleatorizado de 24 semanas, controlado por placebo, em dupla ocultação, com 318 doentes para avaliar a eficácia e a segurança da vildagliptina (50 mg duas vezes por dia) em associação com metformina ( $\geq 1500$  mg por dia) e glimepirida ( $\geq 4$  mg por dia). Vildagliptina em associação com metformina e glimepirida reduziu significativamente HbA<sub>1c</sub> comparativamente com placebo. A redução média ajustada a placebo desde os valores iniciais médios de HbA<sub>1c</sub> de 8,8% foi de -0,76%

Foi conduzido um ensaio de 5 anos multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação (VERIFY) em doentes com diabetes tipo 2 para avaliar o efeito da terapêutica de associação precoce com vildagliptina e metformina (N=998) comparativamente ao tratamento inicial padrão com metformina em monoterapia seguida pela associação com vildagliptina (grupo com tratamento sequencial) (N=1003) em doentes recentemente diagnosticados com diabetes tipo 2. O regime de associação de vildagliptina 50 mg duas vezes ao dia com metformina resultou numa redução estatística e clinicamente significativa do risco relativo de “tempo para confirmação da falha do tratamento inicial” (valor de HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7\%$ ) *versus* metformina em monoterapia em doentes com diabetes tipo 2 sem tratamento prévio durante os 5 anos de duração do estudo (HR [95% IC]: 0,51 [0,45; 0,58]; p<0,001). A incidência de falha do tratamento inicial (valor de HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7\%$ ) foi de 429 (43,6%) doentes no grupo de tratamento de associação e 614 (62,1%) doentes no grupo de tratamento sequencial.

Foi realizado um ensaio aleatorizado de 24 semanas, controlado por placebo, em dupla ocultação com 499 doentes para avaliar a eficácia e a segurança da vildagliptina (50 mg duas vezes por dia) em associação com uma dose estável de insulina inicial ou pré-misturada (dose média diária 41 unidades), com a utilização concomitante de metformina (N=276) ou sem a utilização concomitante de metformina (N=173). Vildagliptina em associação com insulina diminuiu significativamente a HbA<sub>1c</sub> em comparação com placebo. No total da população, a redução média ajustada a placebo a partir dos valores iniciais médios de HbA<sub>1c</sub> de 8,8%, foi de 0,72%. Nos subgrupos tratados com insulina, com ou sem metformina concomitante, a redução média ajustada a placebo da HbA<sub>1c</sub> foi de 0,63% e 0,84%, respetivamente. A incidência de hipoglicemia no total da população foi de 8,4% e 7,2% nos grupos de vildagliptina e placebo, respetivamente. Os doentes tratados com vildagliptina não apresentaram aumento de peso (+0,2 kg), enquanto os que receberam placebo apresentaram redução de peso (-0,7 kg).

Num outro ensaio de 24 semanas em doentes com diabetes tipo 2 mais avançada não controlados adequadamente com insulina (de ação curta e prolongada, dose média de insulina de 80 UI/dia), a redução média de HbA<sub>1c</sub>, quando vildagliptina (50 mg duas vezes por dia) foi associada a insulina foi significativamente superior do que com placebo mais insulina (0,5% *vs.* 0,2%). A incidência de hipoglicemia no grupo de vildagliptina foi mais baixa do que no grupo placebo (22,9% *vs.* 29,6%).

### Risco cardiovascular

Foi realizada uma meta-análise de acontecimentos adversos cardiovasculares, independente e prospectivamente adjudicados, a partir de 37 estudos clínicos de fase III e IV em monoterapia e terapêutica de associação de até mais de 2 anos de duração (exposição média de 50 semanas para vildagliptina e 49 semanas para comparadores), que demonstrou que o tratamento com vildagliptina não está associado a um aumento do risco cardiovascular *versus* comparadores. O critério de avaliação composto de acontecimentos adversos cardiovasculares major (MACE) adjudicados, incluindo enfarte agudo do miocárdio, AVC ou morte cardiovascular foi similar para vildagliptina *versus* combinação comparadores ativos e placebo [razão de risco de Mantel-Haenszel (M-H RR) de 0,82 (0,61-1,11; IC 95%)]. Ocorreu um MACE em 83 dos 9.599 (0,86%) dos doentes tratados com vildagliptina e em 85 dos 7.102 (1,20%) doentes tratados com comparadores, a avaliação de cada componente MACE individual não mostrou risco aumentado (M-H RR similar). Os acontecimentos de insuficiência cardíaca (IC) confirmados, definidos como IC requerendo hospitalização ou nova crise de IC foram notificados em 41 (0,43%) dos doentes tratados com vildagliptina e 32 (0,45%) dos doentes tratados com comparadores, com um M-H RR de 1,08 (0,68-1,70; IC 95%).

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com vildagliptina em associação com metformina em todos os subgrupos da população pediátrica com diabetes *mellitus* tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Zomarist

#### Absorção

Foi demonstrada a bioequivalência entre Zomarist nas três dosagens (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg e 50 mg/1000 mg), *versus* associações livres de comprimidos de vildagliptina e cloridrato de metformina nas doses correspondentes.

Os alimentos não afetam a extensão ou a taxa de absorção da vildagliptina de Zomarist. A taxa e extensão da absorção de metformina de Zomarist 50mg/1000 mg foram reduzidas quando administradas com alimentos como se reflete na redução na  $C_{max}$  de 26%, AUC de 7% e atraso no  $T_{max}$  (2,0 a 4,0 h).

As informações seguintes refletem as propriedades farmacocinéticas das substâncias ativas individuais de Zomarist.

### Vildagliptina

#### Absorção

Após administração oral em jejum, a vildagliptina é rapidamente absorvida com picos de concentração plasmática máxima observados após 1,7 horas. A ingestão de alimentos atrasa ligeiramente a obtenção do pico máximo de concentração plasmática para 2,5 horas, mas não altera a exposição global (AUC). A administração de vildagliptina com alimentos resultou numa redução da  $C_{max}$  (19%) comparativamente com a administração em jejum. No entanto, a magnitude da variação não é clinicamente significativa, pelo que a vildagliptina pode ser administrada com ou sem alimentos. A biodisponibilidade absoluta é 85%.

#### Distribuição

A ligação da vildagliptina às proteínas plasmáticas é baixa (9,3%) e é distribuída de forma igual entre o plasma e os glóbulos vermelhos. O volume médio de distribuição da vildagliptina no estado estacionário após administração endovenosa ( $V_{ss}$ ) é 71 litros, sugerindo distribuição extravascular.



### Biotransformação

O metabolismo é a principal via de eliminação da vildagliptina em seres humanos, representando 69% da dose. O principal metabolito (LAY 151) é farmacologicamente inativo e é o produto da hidrólise da metade ciano representando 57% da dose, seguida do produto da hidrólise do amido (4% da dose). A DPP-4 contribui parcialmente para a hidrólise da vildagliptina com base num estudo *in vivo* utilizando ratos deficientes em DPP-4. A vildagliptina não é metabolizada de forma quantificável pelas enzimas CYP 450, e conseqüentemente não se prevê que a eliminação metabólica da vildagliptina seja afetada pela administração concomitante de medicamentos que sejam inibidores e/ou indutores da CYP 450. Estudos *in vitro* demonstraram que a vildagliptina não inibe/induz as enzimas CYP 450. Assim, não é expectável que a vildagliptina afete a eliminação metabólica de medicamentos concomitantes metabolizados pela CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 ou CYP 3A4/5.

### Eliminação

Após administração oral de vildagliptina [<sup>14</sup>C], aproximadamente 85% da dose foi excretada na urina e 15% da dose foi recuperada nas fezes. A excreção renal de vildagliptina inalterada representou 23% da dose após administração oral. Após administração intravenosa a indivíduos saudáveis, o total da eliminação plasmática e renal da vildagliptina é de 41 e 13 l/h, respetivamente. A semivida de eliminação média após administração intravenosa é aproximadamente 2 horas. A semivida de eliminação após administração oral é aproximadamente 3 horas.

### Linearidade/não-linearidade

A  $C_{max}$  da vildagliptina e a área sob a curva de concentração plasmática (AUC) aumentaram de uma forma aproximadamente proporcional com as doses terapêuticas.

### Características dos doentes

Sexo: não se observaram diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética da vildagliptina entre homens e mulheres saudáveis com uma grande variedade de idades e de índices de massa corporal (IMC). A inibição da DPP-4 pela vildagliptina não revela diferença entre os sexos.

Idade: em idosos saudáveis ( $\geq 70$  anos), a exposição global à vildagliptina (100 mg uma vez por dia) foi superior em 32%, com um aumento de 18% do pico de concentração máxima comparativamente com indivíduos jovens saudáveis (18-40 anos). Estas alterações não são consideradas clinicamente relevantes, no entanto a inibição da DPP-4 pela vildagliptina não é afetada pela idade.

Compromisso hepático: em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave (*Child-Pugh* A-C) não existiram alterações clinicamente significativas (máximo ~30%) na exposição à vildagliptina.

Compromisso renal: em indivíduos com compromisso renal ligeira, moderada, ou grave, a exposição sistémica à vildagliptina foi aumentada ( $C_{max}$  8-66%; AUC 32-134%) e a eliminação total do organismo foi reduzida comparativamente com indivíduos com função renal normal.

Grupos étnicos: a pouca informação disponível sugere que a raça não tem qualquer influência importante sobre a farmacocinética da vildagliptina.

## Metformina

### Absorção

Após uma administração oral de metformina, a concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ) foi atingida após cerca de 2,5 h. A biodisponibilidade absoluta de um comprimido de metformina de 500 mg é aproximadamente 50-60% em indivíduos saudáveis. Após uma dose oral, a fração não absorvida recuperada nas fezes foi 20-30%.

Após administração oral, a absorção da metformina é saturável e incompleta. Assume-se que a farmacocinética da absorção da metformina é não linear. Nas doses e esquema usuais de metformina, a fase estável das concentrações plasmáticas é atingida em 24-48 h e são geralmente menos de 1 µg/ml. Em ensaios clínicos controlados, os níveis máximos plasmáticos de metformina ( $C_{max}$ ) não excederam 4 µg/ml, mesmo com as doses mais elevadas.

Os alimentos atrasam ligeiramente e diminuem a extensão da absorção da metformina. Após administração de uma dose de 850 mg, a concentração plasmática máxima foi 40% mais baixa, a AUC diminuiu em 25% e o tempo até ao pico de concentração plasmática foi prolongado em 35 minutos. Desconhece-se a relevância clínica deste decréscimo.

### Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas é negligenciável. A metformina distribui-se pelos eritrócitos. O volume médio de distribuição ( $V_d$ ) situou-se entre 63-276 litros.

### Biotransformação

A metformina é excretada inalterada na urina. Não foram identificados metabolitos no ser humano.

### Eliminação

A metformina é eliminada através de excreção renal. A depuração renal de metformina é > 400 ml/min, sugerindo que a metformina é eliminada através de filtração glomerular e secreção tubular. Após administração oral, a aparente semivida de eliminação final é de aproximadamente 6,5h. Na presença de compromisso renal, a depuração renal é diminuída proporcionalmente à creatinina e assim a semivida de eliminação é prolongada, conduzindo a um aumento dos níveis de metformina no plasma.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Foram efetuados estudos em animais com duração até 13 semanas com a associação das substâncias presentes em Zomarist. Não foram identificadas novas toxicidades relacionadas com a associação. A informação seguinte resulta de estudos efetuados com vildagliptina ou metformina individualmente.

### Vildagliptina

Foram observados atrasos na condução intracárdica dos impulsos elétricos em cães com uma dose sem-efeito de 15 mg/kg (7-vezes a exposição do ser humano com base na  $C_{max}$ ).

Observou-se acumulação de macrófagos alveolares no pulmão em ratos e ratinhos. A dose sem-efeito utilizada em ratos foi 25 mg/kg (5-vezes a exposição no ser humano com base na AUC) e em ratinhos 750 mg/kg (142-vezes a exposição do ser humano).

Foram observados sintomas gastrointestinais em cães, nomeadamente, fezes moles, fezes mucosas, diarreia e, nas doses mais altas, fezes sanguinolentas. Não foi determinado o nível sem-efeito.

A vildagliptina não foi mutagénica nos testes convencionais de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo*.

Um estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial em ratos não revelou indícios de efeitos adversos na fertilidade, desempenho reprodutivo ou desenvolvimento embrionário inicial atribuíveis à vildagliptina. A toxicidade embrio-fetal foi avaliada em ratos e coelhos. Observou-se um aumento na incidência de costelas onduladas em ratos associada à redução dos parâmetros de peso corporal materno, com uma dose sem-efeito de 75 mg/kg (10-vezes a exposição do ser humano). Em coelhos, registaram-se redução do peso dos fetos e alterações esqueléticas indicativas de atraso no desenvolvimento apenas na presença de toxicidade materna grave, com uma dose sem-efeito de 50 mg/kg (9-vezes a exposição do ser humano). Foi efetuado um estudo de desenvolvimento pré-natal e pós-natal em ratos. Apenas foram observados resultados associados a toxicidade materna com  $\geq 150$  mg/kg e incluíram uma redução transitória do peso corporal e atividade motora reduzida na geração F1.

Foi efetuado um estudo de carcinogenicidade de dois anos em ratos com doses orais até 900 mg/kg (aproximadamente 200 vezes a exposição do ser humano na dose máxima recomendada). Não se observaram aumentos na incidência de tumores atribuíveis à vildagliptina. Foi efetuado um outro estudo de carcinogenicidade de dois anos em ratinhos com doses orais até 1000 mg/kg. Observou-se um aumento de incidência de adenocarcinoma mamário e de hemangiossarcoma com uma dose sem efeito de 500 mg/kg (59-vezes a exposição do ser humano) e 100 mg/kg (16-vezes a exposição do ser humano), respetivamente. Não se considera que o aumento da incidência destes tumores em ratinhos represente um risco significativo para o ser humano com base na ausência de genotoxicidade da vildagliptina e do seu principal metabolito, a ocorrência de tumores apenas numa espécie e os elevados rácios de exposição sistémica em que os tumores foram observados.

Num estudo toxicológico de 13 semanas em macacos *cynomolgus*, registaram-se lesões na pele com doses  $\geq 5$  mg/kg/dia. Estas foram consistentemente localizadas nas extremidades (mãos, pés, orelhas e cauda). Com 5 mg/kg/dia (aproximadamente equivalente à exposição AUC do ser humano na dose de 100 mg), apenas se observaram vesículas. Estas foram reversíveis apesar da manutenção da terapêutica e não estiveram associadas a anomalias histopatológicas. Observou-se pele friável e descamativa e ulcerações na cauda com alterações histopatológicas relacionadas nas doses  $\geq 20$  mg/kg/dia (aproximadamente 3 vezes a exposição AUC do ser humano na dose de 100 mg). Observaram-se lesões necróticas da cauda com  $\geq 80$  mg/kg/dia. As lesões cutâneas não foram reversíveis nos macacos tratados com 160 mg/kg/dia durante um período de recuperação de 4 semanas.

### Metformina

Os dados não clínicos sobre a metformina não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido:

Hidroxipropilcelulose  
Estearato de magnésio

#### Revestimento do comprimido:

Hipromelose  
Dióxido de titânio (E 171)  
Óxido de ferro amarelo (E 172)  
Macrogol 4000  
Talco

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

PA/alu/PVC/alu 2 anos  
PCTFE/PVC/alu 18 meses  
PVC/PE/PVDC/alu 18 meses

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30°C.  
Conservar na embalagem de origem (blister) para proteger da humidade.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blister de Alumínio/Alumínio (PA/alu/PVC/alu)  
Disponível em embalagens contendo 10, 30, 60,120, 180 ou 360 comprimidos revestidos por película e em embalagens múltiplas contendo 120 (2 embalagens de 60), 180 (3 embalagens de 60) ou 360 (6 embalagens de 60) comprimidos revestidos por película.

Blister de Policlorotrifluoroetileno /Alumínio (PCTFE/PVC/alu)  
Disponível em embalagens contendo 10, 30, 60,120, 180 ou 360 comprimidos revestidos por película e em embalagens múltiplas contendo 120 (2 embalagens de 60), 180 (3 embalagens de 60) ou 360 (6 embalagens de 60) comprimidos revestidos por película.

Blister de Policloreto de vinilo/Polietileno/Policloreto de vinilideno/Alumínio (PVC/PE/PVDC/Alu)  
Disponível em embalagens contendo 10, 30, 60,120, 180 ou 360 comprimidos revestidos por película e em embalagens múltiplas contendo 120 (2 embalagens de 60), 180 (3 embalagens de 60) ou 360 (6 embalagens de 60) comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações e todas as dosagens.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### Zomarist 50 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

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 comprimidos revestidos por película

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. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 01 de dezembro de 2008  
Data da última renovação: 31 de julho de 2013

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

### Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nuremberga  
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**



## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM PARA EMBALAGEM UNITÁRIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zomarist 50 mg/850 mg comprimidos revestidos por película  
vildagliptina/cloridrato de metformina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 50 mg de vildagliptina e 850 mg de cloridrato de metformina  
(correspondente a 660 mg de metformina).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

10 comprimidos revestidos por película  
30 comprimidos revestidos por película  
60 comprimidos revestidos por película  
120 comprimidos revestidos por película  
180 comprimidos revestidos por película  
360 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem (blister) para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Zomarist 50 mg/850 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zomarist 50 mg/850 mg comprimidos revestidos por película  
vildagliptina/cloridrato de metformina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM INTERMÉDIA PARA EMBALAGENS MÚLTIPLAS (SEM *BLUE BOX*)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zomarist 50 mg/850 mg comprimidos revestidos por película  
vildagliptina/cloridrato de metformina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 50 mg de vildagliptina e 850 mg de cloridrato de metformina  
(correspondente a 660 mg de metformina).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

60 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser  
vendido separadamente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO  
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.  
Conservar na embalagem de origem (blister) para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Zomarist 50 mg/850 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM PARA EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO *BLUE BOX*)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zomarist 50 mg/850 mg comprimidos revestidos por película  
vildagliptina/cloridrato de metformina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 50 mg de vildagliptina e 850 mg de cloridrato de metformina  
(correspondente a 660 mg de metformina).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

Embalagem múltipla: 120 (2 embalagens de 60) comprimidos revestidos por película.

Embalagem múltipla: 180 (3 embalagens de 60) comprimidos revestidos por película.

Embalagem múltipla: 360 (6 embalagens de 60) comprimidos revestidos por película.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem (blister) para proteger da humidade.



**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Zomarist 50 mg/850 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM PARA EMBALAGEM UNITÁRIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zomarist 50 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película  
vildagliptina/cloridrato de metformina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 50 mg de vildagliptina e 1000 mg de cloridrato de metformina  
(correspondente a 780 mg de metformina).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

10 comprimidos revestidos por película  
30 comprimidos revestidos por película  
60 comprimidos revestidos por película  
120 comprimidos revestidos por película  
180 comprimidos revestidos por película  
360 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem (blister) para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Zomarist 50 mg/1000 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zomarist 50 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película  
vildagliptina/cloridrato de metformina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM INTERMÉDIA PARA EMBALAGENS MÚLTIPLAS (SEM BLUE BOX)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zomarist 50 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película  
vildagliptina/cloridrato de metformina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 50 mg de vildagliptina e 1000 mg de cloridrato de metformina  
(correspondente a 780 mg de metformina).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

60 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser  
vendido separadamente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.  
Conservar na embalagem de origem (blister) para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Zomarist 50 mg/1000 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM PARA EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO *BLUE BOX*)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zomarist 50 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película  
vildagliptina/cloridrato de metformina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 50 mg de vildagliptina e 1000 mg de cloridrato de metformina  
(correspondente a 780 mg de metformina).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

Embalagem múltipla: 120 (2 embalagens de 60) comprimidos revestidos por película.

Embalagem múltipla: 180 (3 embalagens de 60) comprimidos revestidos por película.

Embalagem múltipla: 360 (6 embalagens de 60) comprimidos revestidos por película.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem (blister) para proteger da humidade.



**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Zomarist 50 mg/1000 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### **Zomarist 50 mg/850 mg comprimidos revestidos por película** **Zomarist 50 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película** vildagliptina/cloridrato de metformina

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

### **O que contém este folheto**

1. O que é Zomarist e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Zomarist
3. Como tomar Zomarist
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Zomarist
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Zomarist e para que é utilizado**

As substâncias ativas de Zomarist, vildagliptina e metformina, pertencem a um grupo de medicamentos denominados “antidiabéticos orais”.

Zomarist é utilizado para tratamento de doentes adultos com diabetes tipo 2. Este tipo de diabetes é também conhecido por diabetes *mellitus* não insulino-dependente. Zomarist é utilizado quando a diabetes não pode ser controlada por dieta e exercício apenas e/ou outros medicamentos usados para tratar diabetes (insulina ou sulfonilureias).

A diabetes tipo 2 desenvolve-se se o organismo não produzir insulina suficiente ou se a insulina produzida pelo organismo não funcionar tão bem como deveria. Pode também desenvolver-se se o organismo produzir demasiado glucagom.

Tanto a insulina como o glucagom são produzidos pelo pâncreas. A insulina ajuda a reduzir o nível de açúcar no sangue, especialmente após as refeições. O glucagom desencadeia a produção de açúcar pelo fígado, provocando o aumento do nível de açúcar no sangue.

#### **Como atua Zomarist**

Ambas as substâncias ativas, vildagliptina e metformina ajudam a controlar o nível de açúcar no sangue. A substância vildagliptina atua estimulando o pâncreas a produzir mais insulina e menos glucagom. A substância metformina atua ajudando o organismo a utilizar melhor a insulina. Este medicamento provou reduzir o açúcar no sangue, o que pode ajudar a prevenir complicações da diabetes.

## 2. O que precisa de saber antes de tomar Zomarist

### **Não tome Zomarist**

- se tem alergia à vildagliptina, à metformina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Se pensa que pode ser alérgico a qualquer um dos componentes, consulte o seu médico antes de tomar Zomarist.
- se tem diabetes não controlada, como, por exemplo, hiperglicemia grave (glicose elevada no sangue), náuseas, vômitos, diarreia, rápida perda de peso, acidose láctica (ver “Risco de acidose láctica” abaixo) ou cetoacidose. A cetoacidose é um problema que ocorre quando substâncias chamadas “corpos cetónicos” se acumulam no sangue, podendo provocar pré-coma diabético. Os sintomas incluem dor de estômago, respiração rápida e profunda, sonolência ou aparecimento no hálito de um cheiro frutado invulgar.
- se teve recentemente um enfarte do miocárdio (ataque cardíaco) ou se tem insuficiência cardíaca ou problemas graves de circulação sanguínea ou dificuldade em respirar que possa ser sintoma de problemas cardíacos.
- se tem função renal gravemente reduzida.
- se tem uma infeção grave ou estiver gravemente desidratado (tiver perdido muita água do organismo).
- se for fazer uma radiografia com contraste (um tipo específico de raio-x que requer a administração de um corante através de uma injeção). Ver também informação na secção “Advertências e precauções”.
- se tem doença hepática (problemas ao nível do fígado).
- se bebe álcool em excesso (diariamente ou apenas de tempos a tempos).
- se está a amamentar (ver também “Gravidez e aleitamento”).

### **Advertências e precauções**

#### **Risco de acidose láctica**

Zomarist pode causar um efeito indesejável muito raro, mas muito grave, chamado acidose láctica, particularmente se os seus rins não funcionam bem. O risco de sofrer acidose láctica aumenta também em caso de diabetes não controlada, infeção grave, jejum prolongado ou consumo de álcool, desidratação (ver mais informações abaixo), problemas de fígado, e quaisquer problemas médicos em que uma zona do corpo receba menos oxigénio (como nas doenças graves e agudas do coração). Se estiver em alguma destas situações, fale com o seu médico para que lhe dê mais indicações.

**Pare de tomar Zomarist durante um curto intervalo de tempo se tiver algum problema que possa estar associado a desidratação** (grande perda de líquidos), tal como vômitos graves, diarreia, febre, exposição ao calor ou se beber menos líquidos do que o normal. Fale com o seu médico para que lhe dê mais indicações.

**Pare de tomar Zomarist e contacte imediatamente um médico ou o hospital mais próximo se tiver um ou mais sintomas de acidose láctica**, pois este problema pode levar ao coma

Os sintomas de acidose láctica incluem:

- vômitos
- dor de barriga (dor abdominal)
- câibras musculares
- sensação de mal-estar geral, com grande cansaço
- dificuldade em respirar
- diminuição da temperatura do corpo e dos batimentos cardíacos

A acidose láctica é uma emergência médica e tem de ser tratada no hospital.

Zomarist não é um substituto da insulina. Portanto, não deve tomar Zomarist para o tratamento de diabetes tipo 1.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Zomarist se tem ou teve uma doença do pâncreas.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Zomarist se estiver a tomar um medicamento antidiabético conhecido como uma sulfonilureia. O seu médico pode querer reduzir a dose da sulfonilureia quando for tomá-la juntamente com Zomarist para evitar um nível baixo de açúcar no sangue [hipoglicemia].

Se já tomou vildagliptina mas teve de interromper o tratamento devido a doença do fígado, não deve tomar este medicamento.

As lesões na pele são uma complicação comum da diabetes. Aconselha-se que siga as recomendações sobre os cuidados a ter com a pele e os pés que lhe são dadas pelo seu médico ou enfermeiro. Aconselha-se também que esteja atento ao aparecimento de vesículas ou úlceras enquanto estiver a tomar Zomarist. Neste caso, deve consultar imediatamente o seu médico.

Se necessitar de efetuar uma grande cirurgia, tem de parar de tomar Zomarist durante a intervenção e por algum tempo depois desta. O seu médico decidirá quando tem de parar e quando prosseguir o seu tratamento com Zomarist.

Antes de iniciar o tratamento com Zomarist será feito um teste para determinação da sua função hepática, trimestralmente durante o primeiro ano e depois periodicamente. Os testes destinam-se a detetar o mais cedo possível aumentos das enzimas hepáticas.

Durante o tratamento com Zomarist, o médico irá verificar o funcionamento dos seus rins uma vez por ano, ou com mais frequência se for idoso e/ou se os seus rins estiverem a funcionar pior.

O seu médico pedirá análises regularmente para verificar o açúcar no sangue e na urina.

### **Crianças e adolescentes**

A utilização de Zomarist não é recomendada em crianças e adolescentes até aos 18 anos de idade.

### **Outros medicamentos e Zomarist**

Se necessitar de levar uma injeção na corrente sanguínea de um meio de contraste que contenha iodo, por exemplo, no contexto de uma radiografia ou cintigrafia, tem de parar de tomar Zomarist antes ou no momento da injeção. O seu médico decidirá quando tem de parar e quando prosseguir o seu tratamento com Zomarist.

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Pode necessitar de análises mais frequentes da glicemia e da função renal, ou o médico pode necessitar de ajustar a dosagem de Zomarist. É especialmente importante mencionar o seguinte:

- glucocorticoides, geralmente utilizados para tratar uma inflamação
- beta-2 agonistas, geralmente utilizados para tratar problemas respiratórios
- outros medicamentos para tratamento da diabetes
- medicamentos que aumentam a produção de urina (diuréticos)
- medicamentos utilizados para tratar a dor e a inflamação (AINE e inibidores da COX-2, tais como o ibuprofeno e celecoxib)
- determinados medicamentos para o tratamento da tensão arterial elevada (inibidores da ECA e antagonistas do recetor da angiotensina II)
- alguns medicamentos que afetam a tiroide
- alguns medicamentos que afetam o sistema nervoso
- alguns medicamentos usados para tratar angina (por ex. ranolazina)
- alguns medicamentos usados para tratar infecção por HIV (por ex. dolutegravir)
- alguns medicamentos usados para tratar um tipo específico de cancro da tiróide (carcinoma medular da tiróide) (por ex. vandetanib)
- alguns medicamentos usados para tratar azia e úlceras pépticas (ex. cimetidina)

### **Zomarist com álcool**

Evite o consumo excessivo de álcool enquanto estiver a tomar Zomarist, uma vez que tal pode aumentar o risco de acidose láctica (ver secção “Advertências e precauções”).

### **Gravidez e amamentação**

- Se está grávida, se pensa estar grávida ou se planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. O seu médico avaliará consigo o potencial risco de tomar Zomarist durante a gravidez.
- Não utilize Zomarist se estiver grávida ou a amamentar (ver também “Não tome Zomarist”).

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Se sentir tonturas enquanto está a tomar Zomarist, não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

## **3. Como tomar Zomarist**

A quantidade de Zomarist que cada indivíduo deve tomar varia com a sua condição. O seu médico dir-lhe-á exatamente a dose de Zomarist que deve tomar.

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é um comprimido revestido por película de 50 mg/850 mg ou de 50 mg/1000 mg tomado duas vezes por dia.

Se tiver uma função renal diminuída, o seu médico poderá receitar-lhe uma dose mais baixa. Além disso, se estiver a tomar um medicamento antidiabético conhecido como uma sulfonilureia o seu médico pode prescrever uma dose mais baixa.

O seu médico poderá prescrever este medicamento isoladamente ou com outros medicamentos que baixem o nível de açúcar no sangue.

### **Quando e como tomar Zomarist**

- Engula os comprimidos inteiros com um copo de água.
- Tome um comprimido de manhã e o outro à noite, durante ou após a refeição. Tomar o comprimido imediatamente após a refeição diminuirá o risco de indisposição do estômago.

Continue a seguir os conselhos sobre dieta que o seu médico lhe deu. Particularmente se está a seguir uma dieta para controlo de peso, não a interrompa enquanto estiver a tomar Zomarist.

### **Se tomar mais Zomarist do que deveria**

Se tomou demasiados comprimidos de Zomarist ou se alguém tomou os seus comprimidos, **contacte imediatamente um médico ou farmacêutico**. Podem ser necessários cuidados médicos. Se for necessário dirigir-se ao médico ou ao hospital, leve consigo a embalagem e este folheto informativo.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Zomarist**

Se se esquecer de tomar um comprimido, tome-o com a refeição seguinte exceto se já tiver de tomar um. Não tome uma dose a dobrar (dois comprimidos de uma vez) para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

### **Se parar de tomar Zomarist**

Continue a tomar este medicamento enquanto o seu médico o prescrever para que este continue a controlar o seu açúcar no sangue. Não deixe de tomar Zomarist a menos que o seu médico lhe dê essa indicação. Fale com o seu médico se tiver dúvidas sobre durante quanto tempo deve tomar este medicamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico, ou enfermeiro.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Deve parar **de tomar Zomarist e consultar imediatamente o seu médico** se sentir os seguintes efeitos indesejáveis:

- Acidose láctica (muito raro: pode afetar até 1 em 10 000 pessoas):
- Zomarist pode causar um efeito secundário muito raro (pode afetar até 1 utilizador em cada 10 000), mas muito grave, chamado acidose láctica (ver secção “Advertências e precauções”). Se isto acontecer, tem de parar de tomar Zomarist e contactar imediatamente um médico ou o hospital mais próximo, pois a acidose láctica pode provocar coma.
- Angioedema (raro: pode afetar até 1 em 1000 pessoas): os sintomas incluem inchaço da face, da língua ou da garganta, dificuldade em engolir, dificuldade em respirar, erupção cutânea súbita ou urticária, que podem ser indicativos de uma reação denominada “angioedema”.
- Doença do fígado (hepatite) (pouco frequente: pode afetar até 1 em 100 pessoas): os sintomas incluem pele e olhos amarelos, náuseas, perda de apetite ou urina de cor escura, que podem ser indicativos de doença no fígado (hepatite).
- Inflamação do pâncreas (pancreatite) (pouco frequente: pode afetar até 1 em 100 pessoas): Os sintomas incluem dor forte e persistente no abdómen (zona do estômago), que pode irradiar para as costas, bem como náuseas e vômitos.

### **Outros efeitos indesejáveis**

Alguns doentes manifestaram os seguintes efeitos indesejáveis quando tomaram Zomarist:

- Frequentes (pode afetar até 1 em 10 pessoas): dor de garganta, corrimento nasal, febre, erupção na pele com comichão, transpiração excessiva, dores nas articulações, tonturas, cefaleias (dor de cabeça), tremores não controláveis, prisão de ventre, náuseas (má disposição), vômitos, diarreia, flatulência (gases), azia, dor no estômago e na zona do estômago (dor abdominal).
- Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas): cansaço, fraqueza, sabor metálico, glicose baixa no sangue, perda de apetite, inchaço das mãos, tornozelos ou pés (edema), arrepios, inflamação do pâncreas, dores musculares.
- Muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas): sintomas de nível elevado de ácido láctico no sangue (conhecido como acidose láctica) tais como cansaço ou tonturas, náuseas intensas ou vômitos, dor abdominal, arritmias cardíacas ou respiração ofegante; vermelhidão da pele, prurido (comichão); níveis baixos de vitamina B12 (palidez, cansaço, sintomas mentais tais como confusão ou perturbações da memória).

Desde que este produto se encontra no mercado, foram também comunicados os seguintes efeitos indesejáveis:

- Frequência desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis): descamação da pele localizada ou bolhas, inflamação dos vasos sanguíneos (vasculite) que pode resultar em erupção na pele ou manchas redondas, vermelhas, planas, pontiagudas sob a superfície da pele ou nódos negros.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

### **5. Como conservar Zomarist**

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Não conservar acima de 30°C.
- Conservar na embalagem de origem (blister) para proteger da humidade.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

### **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

#### **Qual a composição de Zomarist**

- As substâncias ativas são vildagliptina e cloridrato de metformina
- Cada comprimido revestido por película de Zomarist 50 mg/850 mg contém 50 mg de vildagliptina e 850 mg de cloridrato de metformina (correspondente a 660 mg de metformina).
- Cada comprimido revestido por película de Zomarist 50 mg/1000 mg contém 50 mg de vildagliptina e 1000 mg de cloridrato de metformina (correspondente a 780 mg de metformina).
- Os outros componentes são: hidroxipropilcelulose, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio (E 171), óxido de ferro amarelo (E 172), macrogol 4000 e talco.

#### **Qual o aspeto de Zomarist e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos revestidos por película Zomarist 50 mg/850 mg são amarelos, ovais com “NVR” numa face e “SEH” na outra.

Os comprimidos revestidos por película Zomarist 50 mg/1000 mg são amarelo-escuro, ovais com “NVR” numa face e “FLO” na outra.

Zomarist encontra-se disponível em embalagens contendo 10, 30, 60, 120, 180 ou 360 comprimidos revestidos por película e em embalagens múltiplas contendo 120 (2x60), 180 (3x60) ou 360 (6x60) comprimidos revestidos por película. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações e todas as dosagens no seu País.

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

#### **Fabricante**

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



Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nuremberga  
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12  
ή  
WIN MEDICA ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 74 88 821

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>