

LISA I
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zomarist 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Zomarist 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Zomarist 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg vildagliptiini (*Vildagliptinum*) ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi (*Metformini hydrochloridum*) (vastab 660 mg metformiinile).

Zomarist 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg vildagliptiini (*Vildagliptinum*) ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi (*Metformini hydrochloridum*) (vastab 780 mg metformiinile).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Zomarist 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollane, ovaalne, kaldservadega õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on kiri „NVR” ja teisel „SEH”.

Zomarist 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tumekollane, ovaalne, kaldservadega õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on kiri „NVR” ja teisel „FLO”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Zomarist on näidustatud lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele glükeemilise kontrolli parandamiseks 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanutel:

- kellel metformiinvesinikkloriidiga ei ole saavutatud piisavat kontrolli;
- kes juba saavad vildagliptiini ja metformiinvesinikkloriidi kombinatsiooni eraldi tablettidena;
- kui kombinatsioonis teiste suhkurtõveravimitega, kaasa arvatud insuliiniga, ei ole saavutatud piisavat kontrolli (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.1 olemasolevaid andmeid eri kombinatsioonravige kohta).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanud patsiendid ($GFR \geq 90$ ml/min)

Zomaristi annus hüperglükeemiavastases ravis tuleb määrata individuaalselt sõltuvalt patsiendi praegusest raviskeemist, efektiivsusest ja talutavusest ning see ei tohi ületada soovitatavat ööpäevast vildagliptiini annust 100 mg. Ravi Zomaristiga võib alustada kas 50 mg/850 mg või 50 mg/1000 mg tablettidega kaks korda päevas, üks tablett hommikul ja teine õhtul.

- Patsiendid, kellel monoterapia maksimaalse metformiini annusega ei taga adekvaatset kontrolli:
ravi Zomaristiga tuleks alustada vildagliptiini annusega 50 mg kaks korda päevas (kokku 100 mg ööpäevas) koos juba võetava metformiini annusega.
- Patsiendid, kes lähevad üle vildagliptiini ja metformiini eraldi tablettidena kasutamisel:
ravi Zomaristiga tuleks alustada vildagliptiini ja metformiini samades annustes.
- Patsiendid, kellel kaksikkombinatsioon metformiini ja sulfonüüluureaga ei taga adekvaatset kontrolli:
Zomaristi annus peaks vastama vildagliptiini annusele 50 mg kaks korda päevas (kokku 100 mg ööpäevas) ja metformiini annusele, mis on sarnane juba võetavaga. Zomaristi ja sulfonüüluurea kooskasutamisel tuleks kaaluda sulfonüüluurea väiksemat annust, et vähendada hüpoglükeemia riski.
- Patsiendid, kellel kaksikkombinatsioon insuliini ja maksimaalse talutava metformiini annusega ei taga adekvaatset kontrolli:
Zomaristi annus peaks vastama vildagliptiini annusele 50 mg kaks korda päevas (kokku 100 mg ööpäevas) ja metformiini annusele, mis on sarnane juba võetavaga.

Vildagliptiini ja metformiini ohutus ja efektiivsus kasutamisel kolmikravis koos tiasolidiindioonidega ei ole kindlaks tehtud.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid (vanus ≥ 65 aastat)

Kuna metformiin eritub neerude kaudu ning eakatel patsientidel esineb sageli neerufunktsiooni langust, tuleb Zomaristi kasutaval eakatel patsientidel regulaarselt kontrollida neerufunktsiooni (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Enne ravi alustamist metformiini sisaldavate ravimitega tuleb määrata glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) ja edaspidi vähemalt üks kord aastas. Patsientidel, kellel esineb suurenenud risk neerukahjustuse progresseerumiseks, samuti eakatel, tuleb neerufunktsiooni hinnata sagedamini, nt iga 3...6 kuu järel.

Metformiini maksimaalne ööpäevane annus tuleb eelistatult jagada 2...3 annuseks. Patsientidel, kelle GFR on alla 60 ml/min, tuleb enne ravi alustamist metformiiniga üle vaadata riskitegurid, mis võivad suurendada laktatsidoosi riski (vt lõik 4.4).

Kui puudub Zomaristi sobiv tugevus, tuleb fikseeritud annuse kombinatsioonravimi asemel kasutada eraldi toimeaineid.

GFR ml/min	Metformiin	Vildagliptiin
60...89	Maksimaalne ööpäevane annus on 3000 mg. Halveneva neerufunktsiooni korral võib kaaluda annuse vähendamist.	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
45...59	Maksimaalne ööpäevane annus on 2000 mg. Algannus on kõige rohkem pool maksimaalsest annusest.	Maksimaalne ööpäevane annus on 50 mg.
30...44	Maksimaalne ööpäevane annus on 1000 mg. Algannus on kõige rohkem pool maksimaalsest annusest.	
<30	Metformiin on vastunäidustatud.	

Maksakahjustus

Zomaristi ei tohi kasutada maksakahjustusega patsientidel, kaasa arvatud nendel patsientidel, kel ravieelnealaniinaminotransferaasi (ALAT) või aspartaaminotransferaasi (ASAT) väärtus on > 3x üle normivahemiku ülempiiri (ULN) (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.8).

Lapsed

Zomaristi ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel (vanus < 18 aasta). Zomaristi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel (vanus < 18 aasta) ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Zomaristi võtmine koos toiduga või vahetult pärast sööki võib vähendada metformiiniga seotud seedetrakti kõrvaltoimete esinemist (vt ka lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes
- Igat tüüpi äge metaboolne atsidoos (nt laktatsidoos, diabeetiline ketoatsidoos)
- Diabeetiline prekooma
- Raske neerupuudulikkus (GRF < 30 ml/min) (vt lõik 4.4)
- Ägedad seisundid, mis võivad mõjutada neerufunktsiooni, nagu:
 - dehüdratsioon,
 - raskekujuline infektsioon,
 - šokk,
 - jodeeritud kontrastainete intravaskulaarne manustamine (vt lõik 4.4).
- Äge või krooniline haigus, mis võib põhjustada kudede hüpoksiat, nagu:
 - südame- või hingamispuudulikkus,
 - hiljutine müokardiinfarkt,
 - šokk.
- Maksakahjustus (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8)
- Äge alkoholimürgistus, alkoholism
- Imetamine (vt lõik 4.6)

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Zomarist ei asenda insuliini insuliinravi vajavatel patsientidel ning seda ei tohi kasutada I tüüpi diabeediga patsientidel.

Laktatsidoos

Laktatsidoos on väga harv, kuid tõsine ainevahetuslik tüsistus, mis võib kõige sagedamini ilmneda neerufunktsiooni ägeda halvenemise, kardiorespiratoorse haiguse või sepsise korral. Neerufunktsiooni ägedal halvenemisel metformiin kuhjub ja suureneb laktatsidoosi tekkerisk.

Dehüdratsiooni korral (raske kõhulahtisus või oksendamine, palavik või vähenenud vedeliku tarbimine) tuleb metformiini kasutamine ajutiselt katkestada ja soovitatav on pidada nõu arstiga.

Metformiini ravi saavatel patsientidel tuleb ravi neerufunktsiooni tugevalt mõjutavate ravimitega (nt antihüpertensiivsed ravimid, diureetikumid ja MSPVA-d) alustada ettevaatusega. Teisteks riskiteguriteks, mis võivad põhjustada laktatsidoosi teket, on liigne alkoholi tarbimine, maksapuudulikkus, ebapiisavalt kontrollitud diabeet, ketoos, pikaajaline paastumine ja mis tahes hüpotensiaga seotud haigusseisundid, samuti teiste laktatsidoosi tekitada võivate ravimite samaaegne kasutamine (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Patsiente/hooldajaid tuleb teavitada laktatsidoosi tekkeriskist. Laktatsidoosi iseloomustab atsidootiline düspnoe, kõhuvalu, lihaskrambid, asteenia ja hüpotermia, millele järgneb kooma. Nende sümptomite tekkekahtluse korral peab patsient ravi katkestama ja pöörduma viivitamatult arsti poole. Diagnostilise tähendusega laboratoorsetes tulemustes on vere pH vähenemine ($< 7,35$), plasma laktaadisalduse suurenemine ($> 5 \text{ mmol/l}$), suurenenud anioonivaegus ja laktaadi/püruvaadi suhe.

Jodeeritud kontrastaine manustamine

Jodeeritud kontrastaine intravaskulaarne manustamine võib viia kontrastaine indutseeritud nefropaatia tekkeni, mille tulemusel metformiin kuhjub ja seega suureneb laktatsidoosi risk. Selliste uuringute puhul tuleb metformiini kasutamine ajutiselt katkestada protseduuri ajaks või enne seda ja mitte uuesti alustada enne, kui uuringust on möödunud vähemalt 48 tundi ning neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne, vt lõigud 4.2 ja 4.5.

Teadaoleva või kahtlustatava mitokondriaalse haigusega patsiendid

Patsientidel, kellel on teadaolevad mitokondriaalsed haigused, nagu mitokondriaalne entsefalopaatia koos laktatsidoosi ja insuldilaadsete episoodidega (*Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis syndrome*, MELAS-e sündroom) ja emalt päritud diabeet ja kurtus (*Maternal inherited diabetes and deafness*, MIDD), ei soovitata metformiini kasutada, kuna see võib põhjustada laktatsidoosi ägenemist ja neuroloogiliste tüsistuste tekkeriski, mis omakorda võivad põhjustada haiguse süvenemist.

Kui pärast metformiini võtmist tekivad MELAS-e sündroomile või MIDD-ile viitavad nähud ja sümptomid, tuleb ravi metformiiniga viivitamatult katkestada ja teha kohe diagnostiline hindamine.

Neerufunktsioon

Enne ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal tuleb määrata glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR), vt lõik 4.2. Metformiin on vastunäidustatud patsientidele, kelle GFR on alla 30 ml/min ning ravi tuleb ajutiselt katkestada neerufunktsiooni mõjutavate seisundite tekkimisel, vt lõik 4.3.

Ettevaatus on vajalik samaaegsel ravil ravimitega, mis võivad mõjutada neerude funktsiooni, muuta oluliselt hemodünaamikat või vähendada neerude läbivoolutust ja suurendada metformiini süsteemset ekspositsiooni (vt lõik 4.5).

Maksakahjustus

Zomaristi ei tohi kasutada maksakahjustusega patsientidel, kaasa arvatud nendel patsientidel, kel ravieelne ALAT või ASAT on $> 3x$ üle ULN-i (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.8).

Maksaensüümide jälgimine

Harvadel juhtudel on teatatud vildagliptiini saanud patsientidel maksa väärtalitlusest (kaasa arvatud hepatiit). Sellistel juhtudel on patsiendid olnud üldjoontes asümptomaatilised ilma kliiniliste tagajärgedeta ja maksafunktsiooni testide tulemused (LFT-d) on peale ravi katkestamist taas normaliseerunud. Enne raviga alustamist Zomaristiga peavad tehtud olema maksafunktsiooni testid (LFT-d), et oleks teada patsiendi testide lähteväärtused. Ravi ajal Zomaristiga tuleb jälgida maksafunktsiooni esimese aasta jooksul kolmekuuliste intervallidena ning seejärel perioodiliselt. Patsientidele, kellel leitakse maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, tehakse selle leiu kinnitamiseks teine maksafunktsiooni kontroll ning seejärel sagedased LFT-d kuni kõrvalekalde(-kallete) normaliseerumiseni. Kui püsib ASAT või ALAT aktiivsuse suurenemine kolm või enam korda üle ULN-i, on soovitatav Zomarist-ravi lõpetada. Patsiendid, kellel on kollatõbi või teised nähud, mis viitavad maksa väärtalitlusele, peaksid lõpetama ravi Zomaristiga.

Pärast ravi lõpetamist Zomaristiga ja maksa LFT-i normaliseerumist ei tohiks ravi Zomaristiga jätkata.

Nahakahjustused

Mittekliinilistes toksikoloogilistes uuringutes on vildagliptiini kasutamisel kirjeldatud nahakahjustusi (sh villid ja haavandeid) ahvide jäsemel (vt lõik 5.3). Kuigi kliinilistes uuringutes ei täheldatud nahakahjustuste suurenemist esinemissagedust, on ravimi kasutamise kogemus diabeetiliste nahakahjustustega patsientidel vähene. Lisaks on turuletulekujärgselt teatatud villilistest ja eksfoliatiivsetest nahakahjustustest. Seetõttu soovitatakse diabeedihäiged jälgida nahakahjustuste (villide või haavandite) tekke suhtes.

Äge pankreatiit

Vildagliptiini kasutamist on seostatud ägeda pankreatiidi tekkeriskiga. Patsiente tuleb teavitada ägedale pankreatiidile iseloomulikest sümptomitest.

Pankreatiidi kahtluse korral tuleb vildagliptiini kasutamine lõpetada; kui kinnitatakse ägeda pankreatiidi diagnoos, ei tohi vildagliptiin-ravi uuesti alustada. Ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kellel on varem olnud äge pankreatiit.

Hüpoglükeemia

Sulfonüüluuread põhjustavad teadaolevalt hüpoglükeemiat. Patsientidel, kes saavad vildagliptiini koos sulfonüüluureaga, võib olla risk hüpoglükeemia tekkeks. Seetõttu võiks kaaluda sulfonüüluurea madalamat annust, et vähendada hüpoglükeemia riski.

Kirurgia

Ravi metformiiniga peab katkestama, kui operatsiooniks kasutatakse üld-, spinaal- või epiduraalanesteesiat. Ravi võib uuesti alustada mitte varem kui 48 tundi pärast operatsiooni või toidu suukaudse manustamisega taas alustamist ning eeldusel, et neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Zomaristiga ei ole nõuetekohaseid koostoimeuuringuid läbi viidud. Järgnev informatsioon kajastab üksikute toimeainete kohta saadud andmeid.

Vildagliptiin

Vildagliptiinil on madal potentsiaal koostoimete tekkeks samaaegselt manustatud ravimitega. Kuna vildagliptiin ei ole tsütokroom P (CYP) 450 ensüümide substraat ning ei inhibeeri ega indutseeri CYP 450 ensüüme, ei ole tõenäoline koostoimete teke toimeainetega, mis on nende ensüümide substraadid, inhibiitorid või indutseerijad.

Vildagliptiiniga kombinatsioonis suukaudsete diabeediravimitega (pioglitagoon, metformiin ja gliburiid) läbi viidud uuringute tulemused ei ole sihtgrupis näidanud kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid.

Ravimite koostoimeuuringud digoksiini (P-glükoproteiini substraat) ja varfariiniga (CYP2C9 substraat) tervetel isikutel ei ole näidanud kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid pärast vildagliptiini samaaegset manustamist.

Ravimite koostoimeuuringud tervetel isikutel on läbi viidud amlodipiini, ramipriili, valsartaani ja simvastatiiniga. Nendes uuringutes ei täheldatud pärast vildagliptiiniga koosmanustamist kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid. Ent sihtrühmas ei ole see kindlaks tehtud.

Kombinatsioon AKE inhibiitoritega

Patsientidel, kes samaaegselt kasutavad AKE inhibiitoreid, võib esineda suurem angioödeemi risk (vt lõik 4.8).

Nagu ka teiste suukaudsete diabeediravimite puhul, võivad vildagliptiini hüperglükeemilist toimet vähendada teatud toimeained, sealhulgas tiasiidid, glükokortikosteroidid, kilpnäärmeravimid ja sümpatomimeetikumid.

Metformiin

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Alkohol

Alkoholimürgistus on seotud laktatsidoosi suurenenud riskiga, eriti paastumise, alatoitumise või maksakahjustuse korral.

Jodeeritud kontrastaine

Röntgenuuringute puhul tuleb metformiini kasutamine ajutiselt katkestada protseduuri ajaks või enne seda ja mitte uuesti alustada enne, kui uuringust on möödunud vähemalt 48 tundi ning neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne, vt lõigud 4.2 ja 4.4.

Katsoonaktiivsed ravimid

Katsoonaktiivsetel ravimitel, mis erituvad tubulaarsekretsiooni teel (nt tsimetidiin), võib olla koostoimeid metformiiniga, konkureerides ühise tubulaartransportsüsteemi pärast, põhjustades metformiini eliminatsiooni aeglustumist, mis omakorda võib suurendada laktatsidoosi riski. Tervete vabatahtlikega läbiviidud uuring näitas, et tsimetidiini annuse 400 mg kaks korda päevas toimet suurenes metformiini süsteemne ekspositsioon (AUC) 50%. Seetõttu peab hoolikalt jälgima veresuhkru taset ning kaaluma annuse korrigeerimist soovitatava annusevahemiku piires ja diabeedi ravi muutmist, kui samaaegselt manustatakse tubulaarsekretsiooni teel elimineeruvaid katsoonaktiivseid ravimeid (vt lõik 4.4).

Kombinatsioonid, mis nõuavad ettevaatust

Mõned ravimid võivad avaldada neerufunktsioonile mittesoovitavat toimet ning seega suurendada laktatsidoosi riski, nt MSPVA-d, sh selektiivsed tsüklo-oksügenaas (COX) II inhibiitorid, AKE-inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid ja diureetikumid, eriti lingudiureetikumid. Kasutades neid ravimeid kombinatsioonis metformiiniga, on vajalik hoolikas neerufunktsiooni jälgimine.

Glükokortikosteroidid, beeta-2-adrenomimeetikumid ja diureetikumid omavad nn sisemist hüperglükeemilist aktiivsust. Patsienti tuleb sellest teavitada, samuti tuleb sagedamini kontrollida veresuhkru taset, eriti ravi alguses. Vajadusel tuleb ravi ajal teise ravimpreparaadiga või pärast selle ärajätmist Zomaristi annust korrigeerida.

Angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorite toimet võib langeda veresuhkru tase. Vajadusel tuleb ravi ajal teise ravimpreparaadiga või pärast selle ärajätmist antihüperglükeemilise ravimi annust korrigeerida.

Samaaegne ravimite kasutamine, mis mõjutavad metformiini neerude kaudu eritamise eest vastutavaid neerude tubulaartranspordisüsteeme (nt orgaaniline katioonne transporter-2 [OCT2]/ ravimeid ja toksine väljutava valgu [*multidrug and toxin extrusion*, MATE] inhibiitorid, nagu ranolasiin, vandetaniib, dolutegraviir ja tsimetidiin) võib suurendada metformiini süsteemset ekspositsiooni.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Zomaristi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Vildagliptiini loomkatsed on näidanud suurte annuste kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Metformiini loomkatsed ei ole näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Vildagliptiini ja metformiiniga läbiviidud loomkatsetes ei ole leitud teratogeensuse ilminguid, kuid emasloomale toksilistel annustel on olnud toksiline toime lootele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Zomaristi ei tohi kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Loomkatsed on näidanud, et nii metformiin kui vildagliptiin erituvad rinnapiima. Ei ole teada, kas vildagliptiin eritub inimese rinnapiima, kuid metformiin eritub väikestes kogustes inimese rinnapiima. Kuna metformiin võib vastsündinul põhjustada hüpotrükeemiat ja inimkatsete tulemused vildagliptiini kohta puuduvad, ei tohi Zomaristi rinnaga toitmise ajal kasutada (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Uuringuid Zomaristi toime kohta inimese fertiilsusele ei ole läbi viidud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Patsiendid, kellel võib kõrvaltoimena tekkida pearinglus, peavad hoiduma autojuhtimisest või masinatega töötamisest.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ohutusosalased andmed on saadud 6197-lt patsiendilt, kes kasutasid vildagliptiini/metformiini randomiseeritud platseebokontrolliga uuringutes. Nendest patsientidest kasutasid 3698 vildagliptiini/metformiini ning 2499 platseebot/metformiini.

Ravimiga Zomarist ei ole kliinilisi ravimiuuringuid läbi viidud. Samas on tõestatud Zomaristi bioekvivalentsus koosmanustatud vildagliptiini ja metformiiniga (vt lõik 5.2).

Enamus kõrvaltoimetest olid kerged ja mööduvad ning ei vajanud ravi katkestamist. Ei leitud seost kõrvaltoimete ning vanuse, etnilise kuuluvuse, ravi kestuse või ööpäevase annuse vahel. Vildagliptiini kasutamist on seostatud pankreatiidi tekkeriskiga. Pärast metformiini kasutamist on teatatud laktatsidoosi tekkest, eriti kaasuva neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabeli kujul

Järgnevalt on organsüsteemi klassi ja absoluutse esinemissageduse järgi loetletud kõrvaltoimed, mida kirjeldati patsientidel, kes said topeltpimedates kliinilistes uuringutes vildagliptiini monoteeraapia ja täiendava ravimina. Esinemissagedus on määratletud kui väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1 Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed patsientidel, kes said vildagliptiini ja metformiini (kas eraldi toimeainetena või fikseeritud kombinatsioonannuses) või kombinatsioonis teiste diabeediravimitega

Organsüsteemi klass - kõrvaltoime	Esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Ülemiste hingamisteede infektsioon	Sage
Nasofarüngiit	Sage
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Hüpoglükeemia	Aeg-ajalt
Isutus	Aeg-ajalt
Vitamiin B ₁₂ vähenenud imendumine ja laktatsidoos	Väga harv*
Närvisüsteemi häired	
Pearinglus	Sage
Peavalu	Sage
Treemor	Sage
Metallimaitse suus	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	
Oksendamine	Sage
Kõhulahtisus	Sage
Iiveldus	Sage
Gastroösofageaalne reflukshaigus	Sage
Kõhupuhitus	Sage
Kõhukinnisus	Sage
Kõhuvalu, sh valu ülakõhus	Sage
Pankreatiit	Aeg-ajalt
Maksa ja sapiteede häired	
Hepatiit	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Liigihigistamine	Sage
Sügelus	Sage
Lööve	Sage
Dermatiit	Sage
Erüteem	Aeg-ajalt
Urtikaaria	Aeg-ajalt
Eksfoliatiiivsed ja villilised nahakahjustused, sealhulgas villiline pemfigoid	Teadmata [†]
Naha vaskuliit	Teadmata [†]
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Artralgia	Sage
Müalgia	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Asteenia	Sage
Väsimus	Aeg-ajalt
Külmavärinad	Aeg-ajalt
Perifeerne turse	Aeg-ajalt
Uuringud	
Ebanormaalsed maksafunktsiooni testide tulemused	Aeg-ajalt
* Kõrvaltoimed, millest teatati patsientidel, kes said metformiini monoteerapiana ja mida ei täheldatud patsientidel, kes said vildagliptiin+metformiini fikseeritud kombinatsioonannuses. Lisateabe saamiseks vaadake metformiini ravimi omaduste kokkuvõtet.	
† Vastavalt turuletulekujärgsele kogemusele.	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Vildagliptiin

Maksakahjustus

Harvadel juhtudel on vildagliptiini kasutamisel teatatud maksafunktsiooni häiretest (kaasa arvatud hepatiit). Sellistel juhtudel on patsiendid olnud üldjoontes asümptomaatilised ilma kliiniliste tagajärgedeta ja maksafunktsiooni testide tulemused on peale ravi katkestamist taas normaliseerunud. Kuni 24 nädalat kestnud kontrolliga monoterapia ja täiendava ravi uuringutes oli ≥ 3 korra ULN-i (normi ülemist piiri) ületavate ALAT või ASAT väärtuste (mis esinesid vähemalt kahel järjestikusel mõõtmisel või viimasel ravivisiidil) esinemissagedus vildagliptiini annuse 50 mg üks kord ööpäevas, vildagliptiini annuse 50 mg kaks korda ööpäevas ja platseebo puhul vastavalt 0,2%, 0,3% ja 0,2%. Need transaminaaside tõusud olid üldjoontes asümptomaatilised, olemuselt mitteprogresseeruvad ja sellega ei kaasunud kolestaasi ega kollatõbe.

Angioödeem

Harvadel juhtudel, kontrollgrupiga lähedase sagedusega, on vildagliptiini kasutamisel esinenud angioödeemi. Suurema sagedusega on angioödeemi juhtusid esinenud vildagliptiini manustamisel koos angiotensiinkonvertaasi inhibiitoriga (AKE inhibiitor). Enamikel kordadel oli tegemist kergekujuliste juhtudega, mis taandusid vildagliptiiniga ravi jätkamisel.

Hüpoglükeemia

Võrdlevates kontrolliga monoterapia uuringutes, kus vildagliptiini (0,4%) kasutati monoterapiiana koos aktiivse võrdlusravimi või platseeboga (0,2%), täheldati hüpoglükeemia juhtusid aeg-ajalt. Tõsiseid hüpoglükeemia episoode ei kirjeldatud. Koos metformiiniga kasutamisel esines hüpoglükeemiat 1%-l vildagliptiiniga ravitud patsientidel ning 0,4%-l platseebot saanud patsientidel. Pioglitasooni lisamisel esines hüpoglükeemiat 0,6%-l vildagliptiiniga ravitud patsientidel ning 1,9%-l platseebot saanud patsientidel. Sulfonüüluurea lisamisel esines hüpoglükeemiat 1,2%-l vildagliptiiniga ravitud patsientidel ning 0,6%-l platseebot saanud patsientidel. Sulfonüüluurea ja metformiini lisamisel esines hüpoglükeemiat 5,1%-l vildagliptiiniga ravitud patsientidel ning 1,9%-l platseebot saanud patsientidel. Patsientidel, kes kasutasid vildagliptiini kombinatsioonis insuliiniga, oli hüpoglükeemia tekkesagedus 14% vildagliptiinirühmas ning 16% platseeborühmas.

Metformiin

Vitamiin B₁₂ vähenenud imendumine

Vitamiin B₁₂ imendumise vähenemist koos vitamiini sisalduse vähenemisega seerumis on väga harva kirjeldatud patsientidel, kes saavad pikaajalist ravi metformiiniga. Selle etioloogiaga tuleks arvestada juhul, kui patsiendil esineb megaloblastiline aneemia.

Maksafunktsioon

Üksikjuhtudel on kirjeldatud kõrvalekaldeid maksafunktsiooni testides või hepatiiti, mis taanduvad pärast metformiiniga ravi lõpetamist.

Seedetrakti häired

Ravi alustamisel esineb kõige sagedamini seedetrakti kõrvaltoimeid, mis enamikel juhtudel taanduvad iseeneslikult. Nende vältimiseks soovitatakse metformiini võtta kaheks väiksemaks annuseks jagatuna söögi ajal või pärast sööki. Seedetrakti kõrvaltoimeid võib aidata vähendada ka annuse aeglane suurendamine.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Zomaristi üleannustamise kohta andmed puuduvad.

Vildagliptiin

Andmed vildagliptiini üleannustamise kohta on vähesed.

Sümptomid

Andmed vildagliptiini üleannustamise tõenäoliste sümptomite kohta saadi suureneva annuse talutavuse uuringust 10 päeva vältel vildagliptiini saanud tervetel isikutel. 400 mg kasutamisel täheldati kolme lihasvalu juhtu ning üksikjuhtudel kerget ja mööduvat paresteesiat, palavikku, turseid ja lipaasisalduse mööduvat suurenemist. 600 mg kasutamisel tekkis ühel isikul käte ja jalgade turse ning kreatiinfosfokinaasi (KFK), ASAT, C-reaktiivse valgu (CRV) ja müoglobiini sisalduse suurenemine. Kolmel muul isikul tekkis jalgade turse, millega kahel juhul kaasnes paresteesia. Kõik sümptomid ja laboratoorsed kõrvalekalded taandusid ilma ravita pärast uuringuravimi ärajätmist.

Metformiin

Metformiini suur üleannustamine (või kui esineb kaasuv laktatsidoosi risk) võib viia laktatsidoosi tekkeni, mis on erakorraline seisund ja vajab haiglaravi.

Ravi

Metformiin on kõige efektiivsemalt eemaldatav hemodialüüsi teel. Ent vildagliptiin ei ole eemaldatav hemodialüüsi teel, kuigi hüdrolüüsil tekkiv põhimetaboliit (LAY 151) on eemaldatav hemodialüüsi teel. Soovitav on toetav ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Diabeediravimid, suukaudsete vere glükoosisisaldust vähendavate ainete kombinatsioonid, ATC-kood: A10BD08

Toimemehhanism

Zomarist sisaldab kahte antihüperglükeemilise toimega ravimit, millel on teineteist täiendav toimemehhanism veresuhkru taseme langetamisel II tüüpi diabeediga patsientidel: pankrease saarekeste stimulaatorite rühma kuuluv vildagliptiin ja biguaniidide rühma ravim metformiinväsinikkloriid.

Vildagliptiin, mis kuulub pankrease saarekeste stimulaatorite rühma, on tugevatoimeline ja selektiivne dipeptidüldipeptidaas-4 (DPP-4) inhibiitor. Metformiini põhitoime seisneb endogeense glükoosi produktsiooni vähendamises maksas.

Farmakodünaamilised toimed

Vildagliptiin

Vildagliptiin inhibeerib dipeptidüldipeptidaas-4 (DPP-4) ensüümi, mis tagab inkretiinhormoonide GLP-1 (glükagoonitaheline peptiid 1) ja GIP (glükoos-sõltuv insulinoosne polüpeptiid) lagundamise.

Vildagliptiini manustamise tulemuseks on DPP-4 aktiivsuse kiire ja täielik inhibeerimine, mille tulemusena suureneb inkretiinhormoonide GLP-1 ja GIP endogeenne sisaldus tühja kõhuga ja söömisjärgselt.

Suurendades nende inkretiinhormoonide endogeenset sisaldust, suurendab vildagliptiin beetarakkude tundlikkust glükoosi suhtes, mille tulemusena paraneb glükoosist sõltuv insuliini sekretsioon. II tüüpi diabeediga patsientide ravi vildagliptiiniga annuses 50...100 mg ööpäevas viis beetarakkude funktsiooni näitajate, sh HOMA- β (*Homeostasis Model Assessment*- β), proinsuliini ja insuliini suhte ning beetarakkude tundlikkusenäitajate olulise paranemiseni sagedase proovivõtuga toidutaluvuse testi põhjal. Mittediabeetikutel (normaalse veresuhkru tasemega isikutel) ei stimuleeri vildagliptiin insuliini sekretsiooni ega vähenda glükoosisisaldust.

Suurendades endogeense GLP-1 sisaldust, suurendab vildagliptiin ka alfarakkude tundlikkust glükoosi suhtes, mille tulemuseks on glükoosile sobivam glükagooni sekretsioon.

Insuliini/glükagooni suhte suurenemine hüperglükeemia ajal inkretiinhormoonide sisalduse suurenemise tõttu viib tühja kõhuga ja söömisjärgse glükoosi produktsiooni vähenemiseni maksas, mille tulemuseks on veresuhkru sisalduse langus.

Vildagliptiiniga ravi puhul ei ole täheldatud GLP-1 taseme tõusu teadaolevat mao tühjendamist aeglustavat toimet.

Metformiin

Metformiin on antihüperglükeemilise toimega biguniid, mis langetab nii basaalsel kui söögijärgset plasma glükoosisisaldust. Metformiin ei stimuleeri insuliini sekretsiooni ning seetõttu ei põhjusta ka hüperglükeemiat või kaalutõusu.

Metformiini vere glükoosisisaldust langetav toime avaldub kolme toimet mehhanismi kaudu:

- vähendab glükoosi produktsiooni maksas glükoneogeneesi ja glükogenolüüsi pärssimise teel;
- suurendades mõõdukalt lihaskoe insuliinitundlikkust, parandab glükoosi perifeerset omastamist ja utiliseerimist;
- aeglustab glükoosi imendumist seedetraktist.

Metformiin stimuleerib intratsellulaarset glükokeeni sünteesi, avaldades toimet glükokeensüntaasile ja suurendab spetsiifiliste membraani glükosikandurite (GLUT-1 ja GLUT-2) transpordivõimet.

Sõltumatult veresuhkru sisaldust langetavast toimest on metformiinil soodne toime lipiidide ainevahetusele. Seda on demonstreeritud raviannuste kasutamisel keskmise kestusega või pikaajalistes kontrollitud kliinilistes uuringutes: metformiin alandab vere üldkolesterooli, LDL-kolesterooli ja triglütseriidide taset.

Prospektiivses randomiseeritud uuringus UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*) leidis tõestust efektiivse veresuhkru kontrolli pikaajaline kasu II tüüpi diabeedi korral. Metformiiniga ravitud ülekaaluliste patsientide (kui ainult dieet ei osutunud piisavaks) ravitulemuste analüüs näitas järgmist:

- diabeedi tüsistuste absoluutne risk vähenes märkimisväärselt metformiini rühmas (29,8 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) võrreldes ainult dieedi (43,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, $p=0,0023$) ning sulfonüüluurea kombinatsioon- ja insuliini monoterapia rühmadega (40,1 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, $p=0,0034$);
- diabeediga seotud suremuse absoluutne risk vähenes märkimisväärselt: metformiini kasutamisel 7,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi puhul 12,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ($p=0,017$);
- üldise suremuse absoluutne risk vähenes märkimisväärselt: metformiini kasutamisel 13,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta võrreldes ainult dieedi (20,6 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, $p=0,011$) ning sulfonüüluurea kombinatsioon- ja insuliini monoterapia rühmadega (18,9 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, $p=0,021$);
- müokardiinfarkti absoluutne risk vähenes märkimisväärselt: metformiini kasutamisel 11 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi puhul 18 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ($p=0,01$).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Vildagliptiini lisamine patsientide raviskeemi, kelle glükeemiline kontroll ei olnud rahuldav vaatamata metformiini monoterapiale, saavutasid pärast 6-kuulise ravi järgselt statistiliselt märkimisväärse keskmise HbA_{1c} languse võrreldes platseeboga (gruppidevaheline erinevus -0,7%...-1,1% vastavalt vildagliptiini 50 mg ja 100 mg puhul). Patsientide protsent, kes saavutasid HbA_{1c} languse $\geq 0,7\%$ algväärtusest, oli statistiliselt märkimisväärselt suurem nii vildagliptiini kui vildagliptiini pluss metformiini rühmades (vastavalt 46% ja 60%) võrreldes metformiini pluss platseeboga rühmaga (20%).

24-nädalases uuringus võrreldi vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) pioglitazoniga (30 mg üks kord ööpäevas) patsientidel, kelle glükeemiline kontroll ainult metformiiniga oli ebapiisav (keskmine ööpäevane annus: 2020 mg). Metformiinile lisatuna vähenes HbA_{1c}, mille algväärtus oli 8,4%, vildagliptiini korral keskmiselt -0,9% ning pioglitazoni korral -1,0%. Keskmist kaalu suurenemist (+1,9 kg) täheldati metformiini koos pioglitazoniga saanutel, võrreldes nendega, kes said metformiini koos vildagliptiiniga (+0,3 kg).

2 aastat kestvas kliinilises uuringus võrreldi vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) glimepiriidiga (kuni 6 mg ööpäevas – keskmine annus 2-aastal: 4,6 mg) patsientidel, keda raviti metformiiniga (keskmine ööpäevane annus 1894 mg). Ühe aasta pärast oli vildagliptiini lisamisel metformiinile HbA_{1c} langus keskmiselt -0,4% ning glimepiriidi lisamisel metformiinile -0,5%, keskmisest HbA_{1c}-st algväärtusega 7,3%. Vildagliptiini korral oli kehakaalu muutus -0,2 kg vs +1,6 kg glimepiriidi korral. Hüpodükeemia esinemissagedus vildagliptiini grupis oli märkimisväärselt madalam (1,7%) kui glimepiriidi grupis (16,2%). Uuringu tulemusnäitajani jõudes (2 aasta lõpul) olid mõlemas ravigrupis HbA_{1c} väärtused sarnased algväärtustega ning kehakaalu muutused ja hüpodükeemia esinemissageduse erinevused jäid samaks.

52 nädala pikkusel uuringuperioodil võrreldi vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) gliklasiidiga (keskmine ööpäevane annus: 229,5 mg) patsientidel, kellel metformiiniga puudus adekvaatne glükeemiline kontroll (metformiini annuse algväärtus 1928 mg/ööpäevas). Ühe aasta möödudes oli keskmine HbA_{1c} väärtuse vähenemine uuringugrupis, kus metformiinile lisati juurde vildagliptiini, -0,81% (keskmine HbA_{1c} algväärtus oli 8,4%) ning uuringugrupis, kus metformiinile lisati juurde gliklasiidi, -0,85% (keskmine HbA_{1c} algväärtus oli 8,5%); saavutati statistiliselt mitteamalaväärne tulemus (95% CI -0,11 – 0,20). Kehakaalu muutus vildagliptiiniga oli +0,1 kg võrreldes +1,4 kg kaalutõusuga gliklasiidi puhul.

24-nädalases uuringus hinnati varem ravi mittesaanud patsientidel algravina kasutamisel vildagliptiini ja metformiini (raviannust suurendati järk-järgult 50 mg/500 mg-ni või 50 mg/1000 mg-ni kaks korda ööpäevas) fikseeritud annustega kombineeritud ravi efektiivsust. Vildagliptiin/metformiin 50 mg/1000 mg kaks korda ööpäevas alandas HbA_{1c} väärtust -1,82% võrra, vildagliptiin/metformiin 50 mg/500 mg kaks korda ööpäevas -1,61% võrra, metformiin 1000 mg kaks korda ööpäevas -1,36% võrra ja vildagliptiin 50 mg kaks korda ööpäevas -1,09% võrra HbA_{1c} keskmisest algväärtusest 8,6%. Uuringus osalejatel, kelle HbA_{1c} algväärtus oli $\geq 10,0\%$, oli alanemine suurem.

24-nädalane randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga uuring viidi läbi 318 patsiendil hindamaks vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis metformiini (≥ 1500 mg ööpäevas) ja glimepiriidiga (≥ 4 mg ööpäevas). Vildagliptiin kombinatsioonis metformiini ja glimepiriidiga alandas platseeboga võrreldes märkimisväärselt HbA_{1c} taset. Keskmine platseebokohandatud HbA_{1c} taseme alanemine võrreldes keskmise algväärtusega 8,8% oli -0,76%.

Viieaastane mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime uuring (VERIFY) viidi läbi II tüüpi diabeediga patsientidel, hindamaks vildagliptiini ja metformiini varajase kombinatsioonravi (N=998) toimet võrreldes konventsionaalse esmase metformiini monoterapiaga, millele järgneb kombinatsioonravi vildagliptiiniga (tsüklilise ravi rühm) (N=1003) esmaselt diagnoositud II tüüpi diabeediga patsientidel. Kaks korda ööpäevas võetava 50 mg vildagliptiini ja metformiini kombinatsioonraviga täheldati „aeg esmase ravi ebaõnnestumiseni“-tüüpi suhtelise riski statistilist ja kliiniliselt märkimisväärselt vähenemist (HbA_{1c} väärtus $\geq 7\%$) võrreldes metformiini monoterapiaga

ravi varem mittesaanud II tüüpi diabeediga patsientidel viie uuringuaasta jooksul (HR [95%CI]: 0,51 [0,45; 0,58]; $p < 0,001$). Esmane ravi ebaõnnestus (HbA_{1c} väärtus $\geq 7\%$) 429-l (43,6%) patsiendil kombinatsioonravi rühmas ja 614-l patsiendil (62,1%) tsüklilise ravi rühmas.

24-nädalane randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga uuring viidi läbi 449 patsiendil hindamaks vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis stabiilses annuses basaali- või seguinsuliiniga (keskmine päevane annus 41 toimeühikut) koos samaaegse metformiini kasutamisega ($N=276$) või ilma ($N=173$). Vildagliptiin kombinatsioonis insuliiniga alandas võrreldes platseeboga märkimisväärselt HbA_{1c} taset. Kogupopulatsioonis oli keskmine platseebokohandatud keskmise HbA_{1c} langus võrreldes 8,8% algväärtusest -0,72%. Alarühmades, keda raviti insuliiniga koos samaaegse metformiini manustamisega või ilma, oli keskmine platseebokohandatud HbA_{1c} taseme alanemine vastavalt -0,63% ja -0,84%. Hüpoglükeemia esinemine kogupopulatsioonis oli vildagliptiini- ja platseeborühmades vastavalt 8,4% ja 7,2%. Patsientidel, kes said vildagliptiini, ei esinenud kehakaalu tõusu (+0,2 kg) samal ajal kui platseebot saanud patsientidel esines kehakaalu langus (-0,7 kg).

Teises 24-nädalases uuringus kaugelearenenud II tüüpi diabeediga patsientidel, kellel ei olnud insuliiniga (lüh- ja pikatoimeline, keskmine insuliini annus 80 IU/ööpäevas) saavutatud adekvaatset kontrolli, oli vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) lisamisel insuliinile keskmine HbA_{1c} taseme alanemine statistiliselt oluliselt suurem kui platseebot lisamisel insuliinile (0,5% vs 0,2%). Hüpoglükeemia esinemine oli vildagliptiini rühmas väiksem kui platseeborühmas (22,9% vs 29,6%).

Kardiovaskulaarne risk

Viidi läbi sõltumatult ja prospektiivselt hinnatud kardiovaskulaarsete sündmuste riski metaanalüüs, mis hõlmas 37 III ja IV faasi monoterapia ja kombinatsioonravi kliinilist uuringut kestusega kuni üle 2 aasta (ravimiga kokkupuute keskmine aeg vildagliptiini puhul 50 nädalat ja võrdlusravimi puhul 49 nädalat) ja analüüs näitas, et vildagliptiin ei suurenda kardiovaskulaarset riski vs võrdlusravi. Olulise kardiovaskulaarse sündmuse, sealhulgas äge müokardi infarkt, insult või kardiovaskulaarne surm, liit-tulemusnäitaja oli vildagliptiinil sarnane võrreldes kombineeritud aktiivse võrdlusravimi ja platseeboga [Mantel–Haenszel (M-H) riski suhe 0,82 (95% CI 0,61...1,11)]. Oluline kardiovaskulaarne sündmus esines 83 patsiendil 9599-st (0,86%), keda raviti vildagliptiiniga, ning 85 patsiendil 7102-st (1,20%), kes said võrdlusravi. Olulise kardiovaskulaarse sündmuse üksikute komponentide hindamisel ei täheldatud riski suurenemist (sarnane M-H riski suhe). Südamepuudulikkuse kinnitatud juhtudest ehk haiglaravi vajanud või esmastest südamepuudulikkuse juhtudest teatati 41 (0,43%) vildagliptiiniga ravitud patsiendil ning 32 (0,45%) võrdlusravi saanud patsiendil, M-H riski suhe 1,08 (95% CI 0,68...1,70).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama vildagliptiini ja metformiini kombinatsiooniga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta II tüüpi diabeedi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Zomarist

Imendumine

Bioekvivalentsust on demonstreeritud Zomaristi kolme annusetugevuse (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg ja 50 mg/1000 mg) ning vildagliptiini ja metformiinväikeannete tablettide vaba kombinatsiooni vahel samades annustes.

Toit ei mõjuta vildagliptiini imendumise ulatust ja kiirust preparaadist Zomarist. Koos toiduga manustamisel vähenes metformiini imendumise kiirus ja ulatus preparaadist Zomarist 50 mg/1000 mg, mida näitas C_{max} vähenemine 26%, AUC vähenemine 7% ja T_{max} pikenemine (2,0...4,0 t).

Järgnevalt on toodud Zomaristis sisalduvate üksikute toimeainete farmakokineetilised omadused.

Vildagliptiin

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist tühja kõhuga imendub vildagliptiin kiiresti, maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 1,7 tunni möödudes. Toit aeglustab vähesel määral maksimaalse plasmakontsentratsiooni sabumise aega 2,5 tunnini, kuid ei muuda üldist ekspositsiooni (AUC). Vildagliptiini manustamisel koos toiduga vähenes $C_{\max}$ (19%) võrreldes tühja kõhuga manustamisega. Kuid muutus ei olnud kliiniliselt märkimisväärne, mistõttu vildagliptiini võib manustada koos toiduga või ilma. Absoluutne biosaadavus on 85%.

Jaotumine

Vildagliptiini seonduvus plasmavalkudega on väike (9,3%) ning ravim jaotub võrdselt plasma ja erütrotsüütide vahel. Pärast intravenooset manustamist tasakaalukontsentratsiooni faasis on vildagliptiini keskmine jaotusruumala (V_{ss}) 71 liitrit, mis näitab ekstravaskulaarset jaotumist.

Biotransformatsioon

Ainevahetus on põhiline vildagliptiini eliminatsiooni tee inimestel (69% annusest). Põhimetaboliit (LAY 151) on farmakoloogiliselt inaktiivne ja tekib tsüanorühma hüdroolüüsil, moodustades 57% annusest, ning hüdroolüüsib edasi amiidiks (4% annusest). *In vivo* uuringu põhjal, kus kasutati DPP-4 vaegusega rotte, osaleb DPP-4 osaliselt vildagliptiini hüdroolüüsil. Vildagliptiin ei metaboliseeru olulisel määral CYP 450 ensüümide kaudu ning sellest tulenevalt ei mõjuta vildagliptiini metaboolset kliirensit CYP 450 ensüüme inhibeervate ja/või indutseervate ravimite samaaegne manustamine. *In vitro* uuringud näitasid, et vildagliptiin ei inhibeeri/indutseeri CYP 450 ensüüme. Seetõttu ei mõjuta vildagliptiin tõenäoliselt CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 või CYP 3A4/5 kaudu metaboliseeruvate samaaegselt manustatud ravimite metaboolset kliirensit.

Eritumine

Pärast [14 C]-vildagliptiini suukaudset manustamist eritus ligikaudu 85% annusest uriiniga ja 15% väljaheitega. Pärast suukaudset manustamist eritus neerude kaudu muutumatul kujul 23% vildagliptiini annusest. Pärast intravenooset manustamist tervetele isikutele on vildagliptiini kogu plasma- ja neerukliirens vastavalt 41 ja 13 l/t. Keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast intravenooset manustamist oli ligikaudu 2 tundi. Eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast suukaudset manustamist oli ligikaudu 3 tundi.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Vildagliptiini $C_{\max}$ ja kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) suurenesid ligikaudu proportsionaalselt annusega kogu terapeutilise annusevahemiku lõikes.

Patsientide erirühmad

Sugu: Tervete mees- ja naissoost isikute vahel ei täheldatud vildagliptiini farmakokineetika kliiniliselt olulisi erinevusi laias vanuse- ja kehamassi indeksi (KMI) vahemikus. Sugu ei mõjuta DPP-4 inhibeermist vildagliptiini poolt.

Vanus: Tervetel eakatel isikutel (≥ 70 -aastased) suurenes vildagliptiini (100 mg üks kord ööpäevas) üldine ekspositsioon 32% ning maksimaalne plasmakontsentratsioon 18% noorte tervete isikutega (18...40-aastased) võrreldes. Neid muutusi ei loeta kliiniliselt märkimisväärseteks. Vanus ei mõjuta DPP-4 inhibeermist vildagliptiini poolt.

Maksakahjustus: kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega (Child-Pugh A-C) isikutel ei täheldatud vildagliptiini ekspositsiooni kliiniliselt märkimisväärsed muutusi (maksimaalselt ~30%).

Neerukahjustus: Kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega isikutel suurenes vildagliptiini süsteemne ekspositsioon ($C_{\max}$ 8...66%; AUC 32...134%) ja vähenes üldkliirens normaalse neerufunktsiooniga isikutega võrreldes.

Etniline kuuluvus: Piiratud andmed viitavad sellele, et rass ei mõjuta oluliselt vildagliptiini farmakokineetikat.

Metformiin

Imendumine

Metformiini suukaudse annuse manustamise järgselt saabub maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) 2,5 t jooksul. Tervetel isikutel on 500 mg metformiini tableti absoluutne biosaadavus ligikaudu 50...60%. Pärast suukaudse annuse manustamist oli imendumata ravimi osakaal roojas 20...30%.

Suukaudsel manustamisel on metformiini imendumine küllastuv ja mittetäielik. Arvatakse, et metformiini imendumise farmakokineetika on mittelineaarne. Metformiini tavaliste annuste ja manustamisskeemide kasutamisel saabub püsikontsentratsioon plasmas 24...48 tunni jooksul ning jääb üldjuhul alla 1 µg/ml. Kontrollitud kliinilistes uuringutes ei ületanud metformiini maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) 4 µg/ml, isegi maksimaalsete annuste puhul.

Toit vähendab ja vähesel määral ka aeglustab metformiini imendumist. Pärast 850 mg annuse manustamist täheldati maksimaalse plasmakontsentratsiooni 40% langust, AUC 25% vähenemist ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni sabumise aja pikenemist 35 minuti võrra. Selle languse kliiniline tähtsus on teadmata.

Jaotumine

Metformiin seondub plasmavalkudega ebaolulisel määral. Ravim tungib erütrotsüütidesse. Keskmise jaotusruumala (V_d) on vahemikus 63...276 l.

Biotransformatsioon

Metformiin eritub muutumatul kujul uriiniga. Inimestel ei ole metaboliite leitud.

Eritumine

Metformiin eritub neerude kaudu. Metformiini renaalne kliirens on > 400 ml/min, mis näitab, et metformiin elimineerub glomerulaarfiltratsiooni ja tubulaarsekretsiooni teel. Suukaudse annuse manustamisel on terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg u 6,5 t. Neerufunktsiooni häire korral väheneb renaalne kliirens võrdeliselt kreatiini kliirensiga ning pikeneb eliminatsiooni poolväärtusaeg, põhjustades metformiinisalduse suurenemist plasmas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Zomaristis sisalduvate toimeainete kombinatsiooniga on läbi viidud kuni 13-nädalase kestusega loomkatsed. Toimeainete kombinatsiooniga seotud uusi toksilisuse ilminguid ei leitud. Järgevalt toodud andmed on saadud ainult vildagliptiini või metformiiniga teostatud uuringutest.

Vildagliptiin

Südamesisese impulsi juhtivuse viivitusi täheldati koertel toimeta annuse 15 mg/kg puhul (7-kordne inimesel saavutatav ekspositsioon C_{max} põhjal).

Rottidel ja hiirtel täheldati alveolaarmakrofaagide kuhjumist kopsudes. Toimeta annus rottidel oli 25 mg/kg (5-kordne inimesel saavutatav ekspositsioon AUC põhjal) ja hiirtel 750 mg/kg (142-kordne inimesel saavutatav ekspositsioon).

Koertel täheldati seedetrakti sümptomeid, eriti pehmet väljaheidet, limast väljaheidet, kõhulahtisust ja suuremate annuste puhul verd väljaheites. Toimeta annust kindlaks ei tehtud.

Vildagliptiin ei olnud mutageenne tavapäraustes genotoksilisuse *in vitro* ja *in vivo* testides.

Fertiilsuse ja varajase embrüonaalse arengu uuringus rottidel ei ilmnenud vildagliptiinist tingitud viljakuse langust, reproduktiivsuse või varajase embrüonaalse arengu häireid. Rottidel ja küülikutel

uuriti embrüo/loote toksilisust. Rottidel täheldati laineliste ribide esinemissageduse suurenemist seoses emaslooma kehamassi parameetrite langusega, kui toimeta annus oli 75 mg/kg (10-kordne inimesel saavutatav ekspositsioon). Kүүлikutel täheldati arengupeatusele viitavat loote madalat kehakaalu ja skeleti muutusi ainult tõsise mürgistuse korral emasloomadel, toimeta annuse 50 mg/kg puhul (9-kordne inimesel saavutatav ekspositsioon). Pre- ja postnataalse arengu uuring viidi läbi rottidega. Leide täheldati ainult seoses emaslooma mürgistusega annuste ≥ 150 mg/kg puhul ning nendeks olid ajutine kaalulangus ja vähenenud motoorne aktiivsus F1 põlvkonnas.

Kaheaastane kartsinogeensuse uuring viidi läbi rottidel suukaudsete annustega kuni 900 mg/kg (ligikaudu 200 korda suurem inimesel saavutatavast ekspositsioonist maksimaalse soovitatava annuse kasutamisel). Vildagliptiinist tingitud kasvajate esinemissageduse suurenemist ei täheldatud. Teine kaheaastane kartsinogeensuse uuring viidi läbi hiirtel suukaudsete annustega kuni 1000 mg/kg. Rinnanäärme adenokartsinoomide ja hemangiosarkoomide esinemissageduse suurenemist täheldati vastavalt toimeta annuse 500 mg/kg (59-kordne inimesel saavutatav ekspositsioon) ja 100 mg/kg (16-kordne inimesel saavutatav ekspositsioon) puhul. Nende kasvajate suurem esinemissagedus hiirtel ei kujuta endast märkimisväärset ohtu inimestele, kuna vildagliptiinil ja tema põhimetaboliidil puudub genotoksiline toime, kuna kasvajaid täheldati ainult ühel liigil ja suurte süsteemse ekspositsiooni väärtuste puhul.

13-nädalases toksilisuse uuringus makaakidel on nahakahjustusi täheldatud annuste ≥ 5 mg/kg/päevas kasutamisel. Kahjustuskolled paiknesid väljaulatuvatel kehaosadel (kätel, jalgadel, kõrvadel ja sabal). Annuse 5 mg/kg/päevas manustamisel (ligikaudu samaväärne inimesel saavutatava AUC ekspositsiooniga 100 mg annuse kasutamisel) täheldati ainult villide teket. Need olid pöörduvad hoolimata ravi jätkumisest ning ei olnud seotud patohistoloogiliste muutustega. Naha ketendust, irdumist, koorikuid ja haavandeid sabal koos vastavate patohistoloogiliste muutustega täheldati annuste ≥ 20 mg/kg/päevas puhul (ligikaudu 3 korda suurem inimesel saavutatavast AUC ekspositsioonist 100 mg annuse kasutamisel). Nekrootilisi koldeid sabal täheldati annuste ≥ 80 mg/kg/päevas kasutamisel. Nahakahjustused ei olnud pöörduvad ahvidel, kes said 160 mg/kg/päevas 4-nädalase paranemisperioodi jooksul.

Metformiin

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud metformiini kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Hüdroksüpropüültselluloos
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E 171)
Kollane raudoksiid (E 172)
Makrogool 4000
Talk

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

PA/alu/PVC/alu 2 aastat

PVC/PE/PVDC/alu 18 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis (blistris) niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/Alumiinium (PA/alu/PVC/alu) blister

Pakendis on 10, 30, 60, 120, 180 või 360 õhukese polümeerikattega tabletti ja mitmikpakendis 120 (2 karpi, mis sisaldavad 60), 180 (3 karpi, mis sisaldavad 60) või 360 (6 karpi, mis sisaldavad 60) õhukese polümeerikattega tabletti.

Polüvinüülkloriid/Polüetüleen/Polüvinülideenkloriid/Alumiinium (PVC/PE/PVDC/alu) blister

Pakendis on 10, 30, 60, 120, 180 või 360 õhukese polümeerikattega tabletti ja mitmikpakendis 120 (2 karpi, mis sisaldavad 60), 180 (3 karpi, mis sisaldavad 60) või 360 (6 karpi, mis sisaldavad 60) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ja tugevused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Zomarist 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/08/483/001-006

EU/1/08/483/013-015

EU/1/08/483/037-045

Zomarist 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/08/483/007-012

EU/1/08/483/016-018

EU/1/08/483/046-054

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01. detsember 2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31. juuli 2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Sloveenia

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Hispaania

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED –VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusuanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zomarist 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
vildagliptinum/metformini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 50 mg vildagliptiini ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi (vastab 660 mg metformiinile).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

10 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
120 õhukese polümeerikattega tabletti
180 õhukese polümeerikattega tabletti
360 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida originaalpakendis (blistris) niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/483/001	10 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/002	30 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/003	60 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/004	120 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/005	180 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/006	360 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/037	10 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/483/038	30 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/483/039	60 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/483/040	120 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/483/041	180 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/483/042	360 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Zomarist 50 mg/850 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTRID
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zomarist 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
vildagliptinum/metformini hydrochloridum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HULGIKPAKENDI SISEKARP („BLUE BOX“ITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zomarist 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
vildagliptinum/metformini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 50 mg vildagliptiini ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi (vastab 660 mg metformiinile).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

60 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi osa. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida originaalpakendis (blistris) niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merriem Road
Dublin 4
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/483/013	120 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/014	180 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/015	360 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/043	120 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/483/044	180 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/483/045	360 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Zomarist 50 mg/850 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HULGIPAKENDI VÄLISKARP („BLUE BOX“IGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zomarist 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
vildagliptinum/metformini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 50 mg vildagliptiini ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi (vastab 660 mg metformiinile).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Mitmikpakend: 120 (2 karpi, mis sisaldavad 60) õhukese polümeerikattega tabletti.

Mitmikpakend: 180 (3 karpi, mis sisaldavad 60) õhukese polümeerikattega tabletti.

Mitmikpakend: 360 (6 karpi, mis sisaldavad 60) õhukese polümeerikattega tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis (blistris) niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merriion Road
Dublin 4
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/483/013	120 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/014	180 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/015	360 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/043	120 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/483/044	180 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/483/045	360 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Zomarist 50 mg/850 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zomarist 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
vildagliptinum/metformini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 50 mg vildagliptiini ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi (vastab 780 mg metformiinile).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

10 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
120 õhukese polümeerikattega tabletti
180 õhukese polümeerikattega tabletti
360 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida originaalpakendis (blistris) niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/483/007	10 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/008	30 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/009	60 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/010	120 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/011	180 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/012	360 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/046	10 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/483/047	30 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/483/048	60 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/483/049	120 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/483/050	180 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/483/051	360 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Zomarist 50 mg/1000 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTRID
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zomarist 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
vildagliptinum/metformini hydrochloridum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**HULGIPAKENDI SISEKARP („BLUE BOX“ITA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zomarist 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
vildagliptinum/metformini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 50 mg vildagliptiini ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi (vastab 780 mg metformiinile).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

60 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi osa. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida originaalpakendis (blistris) niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merriem Road
Dublin 4
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/483/016	120 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/017	180 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/018	360 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/052	120 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/483/053	180 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/483/054	360 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Zomarist 50 mg/1000 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HULGIPAKENDI VÄLISKARP („BLUE BOX“IGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zomarist 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
vildagliptinum/metformini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 50 mg vildagliptiini ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi (vastab 780 mg metformiinile).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Mitmikpakend: 120 (2 karpi, mis sisaldavad 60) õhukese polümeerikattega tabletti
Mitmikpakend: 180 (3 karpi, mis sisaldavad 60) õhukese polümeerikattega tabletti.
Mitmikpakend: 360 (6 karpi, mis sisaldavad 60) õhukese polümeerikattega tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida originaalpakendis (blistris) niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merlion Road
Dublin 4
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/483/016	120 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/017	180 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/018	360 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/052	120 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/483/053	180 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/483/054	360 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Zomarist 50 mg/1000 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale
Zomarist 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Zomarist 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
vildagliptiin/metformiinvēsiniikkloriid (*Vildagliptinum/Metformini hydrochloridum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Zomarist ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zomaristi võtmist
3. Kuidas Zomaristi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zomaristi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Zomarist ja milleks seda kasutatakse

Zomaristis sisalduvad toimeained vildagliptiin ja metformiin kuuluvad ravimite rühma, mida nimetatakse „suukaudseteks diabeediravimiteks”.

Zomaristi kasutatakse 2. tüüpi suhkurtõve raviks täiskasvanutel. Seda suhkurtõve vormi nimetatakse ka insuliinsõltumatuks suhkurtõveks. Zomaristi kasutatakse siis, kui suhkurtõbe ei saa ainult dieedi ja füüsilise koormusega ega/või teiste suhkurtõveravimitega (insuliin või sulfonüüluuread) kontrolli all hoida.

II tüüpi suhkurtõbi tekib siis, kui organism ei tooda piisavalt insuliini või kui toodetav insuliin ei toimi nii hästi kui vaja. Haigus võib tekkida ka juhul, kui organism toodab liiga palju glükagooni.

Nii insuliini kui glükagooni toodab kõhunääre. Insuliin aitab langetada veresuhkru taset, eriti pärast söömist. Glükagoon vallandab suhkru tootmise maksas, mille tulemusena tõuseb veresuhkru tase.

Kuidas Zomarist toimib

Mõlemad toimeained vildagliptiin ja metformiin aitavad kontrollida veresuhkru taset. Toimeaine vildagliptiin suurendab insuliini ja vähendab glükagooni tootmist kõhunäärmes. Toimeaine metformiin aitab organismil insuliini paremini ära kasutada. See ravim vähendab veresuhkru taset, mis võib aidata ennetada diabeedist põhjustatud tüsistusi.

2. Mida on vaja teada enne Zomaristi võtmist

Zomaristi ei tohi võtta

- kui olete vildagliptiini, metformiini või selle ravimi mõne koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te arvate, et võite olla allergiline mõne nimetatud aine suhtes, siis pidage enne Zomaristi võtmist nõu oma arstiga;
- kui teil on kontrollimata diabeet, millega kaasneb nt raske hüperglükeemia (kõrge veresuhkru sisaldus veres), iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kiire kehakaalu langus, laktatsidoos (vt lõik allpool „Laktatsidoosi risk“) ketoatsidoos. Ketoatsidoos on seisund, kui „ketokehad“ veres kuhjuvad; see võib viia diabeetilise prekooma tekkeni. Sümptomiteks on kõhuvalu, kiire ja sügav hingamine, unisus või ebatavaline puuviljalõhnaline hingeõhk;

- kui teil on hiljuti olnud südamelihase infarkt või kui teil on südamepuudulikkus või teised tõsised vereringehäired või hingamisraskused, mis võivad olla südameprobleemide tunnuseks;
- kui teie neerufunktsioon on oluliselt langenud;
- kui teil on tõsine infektsioon või te olete tõsiselt veetustunud (teie organism on kaotanud palju vedelikku);
- kui teile on plaanis teha röntgenkontrastuuring (spetsiifiline röntgenuuring, millega kaasneb värvaine süstimine). Vaata ka sellekohast informatsiooni lõigus „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“;
- kui teil on probleeme maksaga;
- kui te tarvitate liiga palju alkoholi (kas iga päev või ainult aeg-ajalt);
- kui te toidate last rinnaga (vt ka „Rasedus ja imetamine“).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Laktatsidoosi risk

Zomarist võib põhjustada väga harva, kuid väga tõsist kõrvaltoimet, mida nimetatakse laktatsidoosiks, eriti juhul, kui teie neerud ei funktsioneerigi hästi. Laktatsidoosi tekkeriski suurendab kontrollimata diabeet, rasked infektsioonid, pikaajaline paastumine või alkoholi tarbimine, dehüdratsioon (vt lisateave allpool), maksaprobleemid ja mistahes meditsiinilised seisundid, mille puhul on mõne kehaosa hapnikuga varustatus vähenenud (nt äge raske südamehaigus). Kui mõni eelpool nimetatust kehtib teie kohta, rääkige oma arstiga lisateabe saamiseks.

Katkestage Zomaristi võtmine lühiajaliselt, kui teil on seisund, mis võib põhjustada dehüdratsiooni (märkimisväärne kehavedelike kadu) nagu tugev oksendamine, kõhulahtisus, palavik, kuuma käes viibimine või kui te tarbite normaalsest vähem vedelikku. Lisateabe saamiseks rääkige oma arstiga.

Katkestage Zomaristi võtmine ja võtke ühendust oma arsti või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga, kui teil tekivad mõned laktatsidoosi sümptomid, kuna see võib viia koorma tekkeni.

Laktatsidoosi sümptomid on:

- oksendamine;
- kõhuvalu;
- lihaskrambid;
- üldine halb enesetunne koos tugeva väsimusega;
- hingamisraskused;
- kehatemperatuuri ja südamerütmi langus.

Laktatsidoos on meditsiiniliselt raske seisund, mida tuleb ravida haiglas.

Järgmistel juhtudel pidage kohe nõu oma arstiga edasiste juhiste saamiseks:

- kui teil on teadaolev geneetiliselt pärilik haigus, mis mõjutab mitokondreid (energiat tootvaid komponente rakkudes), nagu MELAS-e sündroom (*Mitochondrial Encephalopathy, myopathy, Lactic acidosis and Stroke-like episodes*; mitokondriaalne entsefalopaatia, müopaatia, laktatsidoos ja insuldilaadsed episoodid) või ema päritud diabeet ja kurtus (*Maternal inherited diabetes and deafness, MIDD*);
- kui teil tekib pärast metformiiniga ravi alustamist ükskõik milline järgmistest sümptomitest: krambid, vaimsete võimete langus, raskused kehaliigutuste tegemisel, närvikahjustusele viitavad sümptomid (nt valu või tuimus), migreen ja kurtus.

Zomarist ei asenda insuliini. Seetõttu te ei tohiks Zomaristi kasutada I tüüpi diabeedi raviks.

Enne Zomaristi võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teil on või on olnud kõhunäärme haigus.

Enne Zomaristi võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui te võtate diabeediravimit, mida nimetatakse sulfonüüluureaks. Kui te võtate seda koos Zomaristiga, võib teie arst pidada vajalikuks sulfonüüluurea annuse vähendamist, et vältida madalat veresuhkru taset (hüpoglükeemia).

Kui te olete varem võtnud vildagliptiini), aga olete pidanud võtmise lõpetama maksahaiguse tõttu, ei soovitata seda ravimit võtta.

Diabeetilised nahakahjustused on suhkurtõve sage tüsistus. Teil soovitatakse järgida arstilt või õelt saadud naha- ja jalahoolduse soovitusi. Samuti soovitatakse Zomaristi võtmise ajal pöörata erilist tähelepanu villide või haavandite esmakordsele tekkimisele. Nende tekkimisel tuleb viivitamatult nõu pidada oma arstiga.

Kui teil seisab ees suurem operatsioon, peate te lõpetama Zomaristi võtmise operatsiooni ajaks ja mõneks ajaks pärast protseduuri. Teie arst otsustab, millal te peate lõpetama ja millal tohite uuesti alustada ravi Zomaristiga.

Maksafunktsiooni test tehakse enne Zomaristiga ravi alustamist, esimesel aastal kolmekuuliste intervallide tagant ning seejärel perioodiliselt. See on vajalik selleks, et maksaensüümide aktiivsuse suurenemine oleks võimalik avastada nii varakult kui võimalik.

Ravi ajal Zomaristiga kontrollib arst teie neerufunktsiooni vähemalt üks kord aastas või sagedamini, kui te olete eakas ja/või teie neerufunktsioon halveneb.

Arst teeb teile regulaarselt vere- ja uriinianalüüsid suhkruisalduse kontrollimiseks.

Lapsed ja noorukid

Zomaristi ei soovitata kasutada lastel ja kuni 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Zomarist

Kui teile on vaja süstida kontrastainet, mis sisaldab joodi, nt röntgenuuringu või skaneerimise ajal, peate te lõpetama Zomaristi võtmise enne süstimist või selle ajaks. Teie arst otsustab, millal te peate lõpetama ja tohite uuesti alustada ravi Zomaristiga.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Teile võib olla vajalik teostada sagedamini veresuhkru sisalduse ja neerufunktsiooni analüüse või kohandada Zomaristi annust. Eriti oluline on rääkida:

- glükokortikosteroididest (hormoonid), mida tavaliselt kasutatakse põletiku raviks;
- beeta-2 agonistidest, mida tavaliselt kasutatakse hingamishäirete raviks;
- teistest suhkurtõve raviks kasutatavatest ravimitest;
- ravimitest, mis suurendavad uriini eritumist (diureetikumid);
- valu ja põletiku ravimitest (MSPVA-d ja COX-2 inhibiitorid nagu ibuprofeen ja tselekoksiib);
- teatud kõrge vererõhu ravimitest (AKE-inhibiitorid ja angiotensiin II retseptori antagonistid);
- kilpnääret mõjutavatest ravimitest;
- närvisüsteemi mõjutavatest ravimetest;
- stenokardia (rinnakutaguse valu) ravimiseks mõeldud ravimitest (nt ranolasiin);
- HIV-infektsiooni vastastest ravimitest (nt dolutegraviir);
- ühe kilpnäärmevähi alatüübi (medullaarne kilpnäärmevähk) ravimiseks mõeldud ravimitest (nt vandetaniib);
- kõrvetiste ja maohaavandi ravimitest (nt tsimetidiin).

Zomaristi koos alkoholiga

Vältige liigset alkoholi tarbimist Zomaristi võtmise ajal, kuna see võib suurendada laktatsidoosi riski (vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Rasedus ja imetamine

- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Arst arutab teiega Zomaristi raseduse ajal võtmisega seotud võimalikke riske.
- Ärge kasutage Zomaristi, kui te olete rase või toidate last rinnaga (vt ka „Ärge võtke Zomaristi“).

Enne ravimi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui teil tekib Zomaristi võtmise ajal peapööritus, ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

3. Kuidas Zomaristi võtta

Zomaristi annus sõltub haiguse raskusest. Arst ütleb teile täpse Zomaristi annuse.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav annus on üks õhukese polümeerkattega tablett kas 50 mg/850 mg või 50 mg/1000 mg kaks korda ööpäevas.

Kui teie neerufunktsioon on halvenenud, võib arst määrata teile väiksema annuse. Kui te kasutate suhkurtõveravimit, mida nimetatakse sulfonüüluureaks, võib teie arst samuti määrata väiksema annuse.

Teie arst võib määrata ainult selle ravimi või selle ravimi koos teatud teiste ravimitega, mis langetavad teil suhkrusisaldust veres.

Millal ja kuidas Zomaristi võtta

- Neelake tabletid tervelt koos klaasi veega.
- Võtke üks tablett hommikul ja teine õhtul koos toiduga või vahetult pärast sööki. Vahetult pärast sööki võtmine vähendab maoärrituse tekkeriski.

Järgige arstilt saadud dieedisoovitusi. Eriti kui te olete diabeetiku kaalulangetamise dieedil, jätkake seda Zomaristi võtmise ajal.

Kui te võtate Zomaristi rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate liiga palju Zomaristi tablette või keegi teine võtab teie tablette, **rääkige otsekohe oma arsti või apteekriga**. Te võite vajada arstiabi. Võtke ravimi pakend ja käesolev infoleht endaga kaasa, kui te peate arsti juurde või haiglasse minema.

Kui te unustate Zomaristi võtta

Kui te unustate tableti võtmata, võtke see järgmise toidukorra ajal, kui ei ole juba käes järgmise tableti võtmise aeg. Ärge võtke kahekordset annust (kahte tabletti korraga), kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Zomaristi võtmise

Jätkake selle ravimi võtmist seni kuni arst seda välja kirjutab, et see saaks jätkuvalt hoida teie veresuhkru taset kontrolli all. Ärge lõpetage Zomaristi võtmist enne, kui arst seda soovib. Kui teil on küsimusi selle kohta, kui kaua seda ravimit võtta, rääkige oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Te peate lõpetama Zomaristi võtmise ja pöörduma koheselt arsti poole kui te märkate järgmisi kõrvaltoimeid:

- **Laktatsidoos** (väga harv: võib esineda kuni 1-l inimesel 10 000-st): Zomarist võib põhjustada väga harva esinevat, kuid väga tõsist kõrvaltoimet, mida nimetatakse laktatsidoosiks (vt lõik “Hoiatused ja ettevaatusabinõud”). Kui see juhtub, peate te lõpetama **Zomaristi võtmise ja võtma ühendust arsti või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga**, kuna laktatsidoos võib viia kooma tekkeni;
- **Angioödeem** (harv: võivad esineda kuni 1-l inimesel 1000-st): Sümptomiteks on näo-, keele- või kõriturse, neelamisraskus, hingamisraskus, järsku tekkiv lööve või nõgestõbi, mis võivad viidata reaktsioonile nimetusega „angioödeem“;
- **Maksahaigus (hepatiit)** (aeg-ajalt: võib esineda kuni 1-l inimesel 100-st): sümptomiteks on kollane nahk ja silmad, iiveldus, isutus või värvuselt tumenenud uriin, mis võivad viidata maksahaigusele (hepatiit);
- **Kõhunäärme põletik (pankreatiit)** (aeg-ajalt: võib esineda kuni 1-l inimesel 100-st): sümptomitena tugev ja kestev kõhuvalu (mao piirkonnas), mis võib kiirguda selga, samuti iiveldus ja oksendamine.

Muud kõrvaltoimed

Mõnedel patsientidel on Zomaristi võtmise ajal tekkinud järgmised kõrvaltoimed:

- **Sage** (võivad esineda kuni 1-l inimesel 10-st): kurguvalu, vesine eritis ninast, palavik, sügelev lööve, liigne higistamine, liigesevalu, pearinglus, peavalu, kontrollimatu värisemine, kõhukinnisus, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhupuhitus, kõrvetised, kõhuvalu;
- **Aeg-ajalt** (võivad esineda kuni 1-l inimesel 100-st): väsimus, nõrkus, metallimaitse suus, madal veresuhkru tase, isutus, käte, pahklude või jalalabade turse, külmavärinad, kõhunäärme põletik, lihasevalu;
- **Väga harv** (võivad esineda kuni 1-l inimesel 10 000-st): piimhappe kuhjumise (nimetatakse laktatsidoosiks) nähud, nagu uimasus või peapööritus, tugev iiveldus või oksendamine, kõhuvalu, ebakorrapärane südametegevus või sügav kiire hingamine, naha punetus, sügelus, B12-vitamiini taseme langus (kahvatus, väsimus, psüühikahäired nagu segasus või mäluhäired).

Alates ravimi turustamisest on kirjeldatud järgnevaid kõrvaltoimeid:

- **Esinemissagedus teadmata** (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel): lokaliseerunud naha koorumine või villid, veresoonte põletik (vaskuliit), mis võib põhjustada nahalöövet või teravaid, lamedaid, punaseid ümaraid laike naha all või verevalumeid.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Zomaristi säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
- Hoida originaalpakendis (blistris) niiskuse eest kaitstult.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Zomarist sisaldab

- Toimeained on vildagliptiin ja metformiinvesinikkloriid.
- Iga Zomarist 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg vildagliptiini ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi (vastab 660 mg metformiinile).
- Iga Zomarist 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg vildagliptiini ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi (vastab 780 mg metformiinile).
- Teised koostisosad on hüdroksüpropüültselluloos, magneesiumstearaat, hüpromelloos, titaandioksiid (E 171), kollane raudoksiid (E 172), makrogool 4000 ja talk.

Kuidas Zomarist välja näeb ja pakendi sisu

Zomarist 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollased, ovaalsed tabletid, mille ühel küljel on kiri „NVR” ja teisel „SEH”.

Zomarist 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid on tumekollased, ovaalsed tabletid, mille ühel küljel on kiri „NVR” ja teisel „FLO”.

Zomarist õhukese polümeerikattega tablette on pakendis 10, 30, 60, 120, 180 või 360 tk ja mitmikpakendis 120 (2x60), 180 (3x60) või 360 (6x60) õhukese polümeerikattega tabletti. Kõik pakendi suurused ja tabletitugevused ei pruugi olla teie riigis müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Lek d.d, PE PROIZVODNJA LENDAVAL
Trimlini 2D
Lendava, 9220
Sloveenia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Sloveenia

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Hispaania

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Bialport-Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 22 986 61 00

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics

Tel: +371 67 887 070

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>