

**PRILOG I**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Zomarist 50 mg/850 mg filmom obložene tablete  
Zomarist 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### Zomarist 50 mg/850 mg filmom obložene tablete

Svaka filmom obložena tableta sadrži 50 mg vildagliptina i 850 mg metforminklorida (što odgovara 660 mg metformina).

### Zomarist 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete

Svaka filmom obložena tableta sadrži 50 mg vildagliptina i 1000 mg metforminklorida (što odgovara 780 mg metformina).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

### Zomarist 50 mg/850 mg filmom obložene tablete

Žuta, ovalna filmom obložena tableta sa zaobljenim rubovima, s utisnutom oznakom „NVR” na jednoj strani i „SEH” na drugoj strani.

### Zomarist 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete

Tamnožuta, ovalna filmom obložena tableta sa zaobljenim rubovima, s utisnutom oznakom „NVR” na jednoj strani i „FLO” na drugoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Zomarist je indiciran kao dodatak dijete i tjelovježbi radi poboljšanja glikemijske kontrole u odraslih sa šećernom bolešću tipa 2:

- u bolesnika s nedostatnom kontrolom uz liječenje samo metforminkloridom.
- u bolesnika koji se već liječe kombinacijom odvojenih tableta vildagliptina i metforminklorida.
- u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti, uključujući inzulin, kad oni ne pružaju dostatnu glikemijsku kontrolu (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1 za dostupne podatke o različitim kombinacijama).

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

#### Odrasli s normalnom funkcijom bubrega ( $GFR \geq 90$ ml/min)

Doza antihyperglikemijske terapije Zomaristom mora biti individualizirana prema bolesnikovom postojećem režimu, učinkovitosti i podnošljivosti, ne prelazeći pritom najvišu preporučenu dnevnu dozu od 100 mg vildagliptina. Liječenje Zomaristom može se započeti s jačinom tablete ili od 50 mg/850 mg ili od 50 mg/1000 mg dvaput na dan, kao jedna tableta ujutro i druga navečer.

- U bolesnika u kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola pri najvišoj podnošljivoj dozi monoterapije metforminom:  
Uobičajena početna doza Zomariste mora biti 50 mg vildagliptina dvaput na dan (ukupna dnevna doza 100 mg) plus dosadašnja doza metformina.

- U bolesnika koji prelaze s istodobne primjene vildagliptina i metformina kao zasebnih tableta: Zomarist je potrebno započeti u dosadašnjim dozama vildagliptina i metformina.

- U bolesnika u kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola dvojnog terapijom, kombinacijom metformina i sulfonilureje:

Doza lijeka Zomarist mora biti 50 mg vildagliptina dvaput na dan (ukupna dnevna doza 100 mg) i doza metformina slična dosadašnjoj dozi. Kad se Zomarist primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom, može se razmotriti niža doza sulfonilureje kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije.

- U bolesnika u kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola dvojnog kombiniranom terapijom inzulinom i najvišom podnošljivom dozom metformina:

Doza lijeka Zomarist mora biti 50 mg vildagliptina dvaput na dan (ukupna dnevna doza 100 mg) i doza metformina slična dosadašnjoj dozi.

Nije ustanovljena sigurnost i djelotvornost vildagliptina i metformina kao trojne oralne terapije u kombinaciji s tiazolidindionom.

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe (≥ 65 godina)*

Budući da se metformin izlučuje putem bubrega, a stariji bolesnici imaju sklonost smanjenju bubrežne funkcije, u starijih bolesnika koji primaju Zomarist treba redovito pratiti funkciju bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

GFR treba procijeniti prije početka liječenja lijekovima koji sadrže metformin te najmanje jedanput godišnje nakon toga. U bolesnika s povećanim rizikom od daljnje progresije oštećenja funkcije bubrega i u starijih osoba, funkciju bubrega treba procjenjivati češće, npr. svakih 3-6 mjeseci.

Maksimalnu dnevnu dozu metformina treba po mogućnosti podijeliti u 2-3 dnevne doze. Čimbenike koji mogu povećati rizik od laktacidoze (vidjeti dio 4.4) potrebno je provjeriti prije nego što se počne razmatrati uvođenje metformina u bolesnika s GFR < 60 ml/min.

Ako nije dostupna odgovarajuća jačina lijeka Zomarist, potrebno je primijeniti pojedinačne komponente zasebno umjesto fiksne kombinacije.

GFR ml/min	Metformin	Vildagliptin
60-89	Maksimalna dnevna doza je 3000 mg. Može se razmotriti sniženje doze s obzirom na slabljenje funkcije bubrega.	Nema prilagodbe doze.
45-59	Maksimalna dnevna doza je 2000 mg. Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.	Maksimalna dnevna doza je 50 mg.
30-44	Maksimalna dnevna doza je 1000 mg. Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.	
< 30	Metformin je kontraindiciran.	

### *Oštećenje funkcije jetre*

Zomarist se ne smije primjenjivati u bolesnika s oštećenjem jetre, uključujući u kojih su vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST) prije početka liječenja bile > 3 vrijednosti gornje granice normale (GGN) (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.8).

### *Pedijatrijska populacija*

Zomarist se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata (< 18 godina). Sigurnost i djelotvornost Zomariste u djece i adolescenata (< 18 godina) nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

Peroralna primjena.

Uzimanje Zomariste uz obrok ili neposredno nakon njega može ublažiti gastrointestinalne simptome povezane s metforminom (vidjeti dio 5.2).

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Bilo koja vrsta akutne metaboličke acidoze (kao što je laktacidoza, dijabetička ketoacidoza)
- Dijabetička pretkoma
- Teško zatajenje bubrega (GFR < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.4)
- Akutna stanja koja mogu promijeniti funkciju bubrega, kao što su:
  - dehidracija,
  - teška infekcija,
  - šok,
  - intravaskularna primjena jodnih kontrasta (vidjeti dio 4.4).
- Akutna ili kronična bolest koja može uzrokovati hipoksiju tkiva, kao što je:
  - zatajivanje srca ili disanja,
  - nedavni infarkt miokarda,
  - šok.
- Oštećenje jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8)
- Akutna intoksikacija alkoholom, alkoholizam
- Dojenje (vidjeti dio 4.6).

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Općenito

Zomarist nije zamjena za inzulin u bolesnika koji trebaju inzulin i ne smije se primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1.

### Laktacidoza

Laktacidoza, vrlo rijetka, ali ozbiljna metabolička komplikacija, najčešće nastaje pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega ili kardiorespiratornoj bolesti ili sepsi. Pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega dolazi do nakupljanja metformina, što povećava rizik od laktacidoze.

U slučaju dehidracije (teški proljev ili povraćanje, vrućica ili smanjen unos tekućine), potrebno je privremeno prekinuti primjenu metformina i preporučuje se obratiti se zdravstvenom radniku.

U bolesnika liječenih metforminom potreban je oprez kad se započinje s primjenom lijekova koji mogu akutno oštetiti funkciju bubrega (kao što su antihipertenzivi, diuretici i NSAIL-ovi). Drugi čimbenici rizika za laktacidozu su prekomjerni unos alkohola, insuficijencija jetre, neodgovarajuće kontrolirana šećerna bolest, ketoza, dugotrajno gladovanje i svako stanje povezano s hipoksijom, kao i istodobna primjena lijekova koji mogu uzrokovati laktacidozu (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Bolesnici i/ili njegovatelji moraju biti informirani o riziku od laktacidoze. Značajke laktacidoze su acidozna dispneja, bol u abdomenu, grčevi u mišićima, astenija i hipotermija nakon koje slijedi koma. U slučaju sumnje na simptome, bolesnik treba prestati uzimati metformin i odmah potražiti pomoć liječnika. Dijagnostički laboratorijski nalazi pokazuju snižen pH krvi ( $< 7,35$ ), povišene razine laktata u plazmi ( $> 5$  mmol/l) i povećan anionski procjep te omjer laktata i piruvata.

#### Primjena jodiranih kontrastnih sredstava

Intravaskularna primjena jodiranih kontrastnih sredstava može dovesti do nefropatije izazvane kontrastom, što dovodi do nakupljanja metformina i povećanja rizika od laktacidoze. Primjenu metformina treba prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

#### Funkcija bubrega

GFR je potrebno procijeniti prije početka liječenja i redovito nakon toga (vidjeti dio 4.2). Metformin je kontraindiciran u bolesnika s GFR  $< 30$  ml/min i njegovu je primjenu potrebno privremeno prekinuti ako su prisutna stanja koja mijenjaju funkciju bubrega (vidjeti dio 4.3).

Istodobno primijenjeni lijekovi koji bi mogli utjecati na funkciju bubrega, dovesti do značajne hemodinamske promjene ili inhibirati bubrežni transport i povećati sistemsku izloženost metforminu, trebaju se koristiti oprezno (vidjeti dio 4.5).

#### Oštećenje funkcije jetre

Zomarist se ne smije primjenjivati u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, uključujući one u kojih su ALT ili AST prije početka liječenja bili  $> 3x$  GGN (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.8).

#### Praćenje jetrenih enzima

Rijetko su bili prijavljeni slučajevi poremećaja jetrene funkcije (uključujući hepatitis) s vildagliptinom. U tim slučajevima bolesnici su općenito bili bez simptoma i kliničkih posljedica, a testovi jetrene funkcije su se vratili na normalu nakon prekida liječenja. Testove jetrene funkcije treba napraviti prije početka liječenja Zomaristom kako bi se utvrdile početne vrijednosti. Jetrenu funkciju treba pratiti tijekom liječenja Zomaristom u razmacima od tri mjeseca tijekom prve godine liječenja te povremeno nakon toga. Bolesnike u kojih se pojave povišene vrijednosti transaminaza treba pratiti provođenjem druge procjene jetrene funkcije s ciljem potvrđivanja nalaza te nakon toga kontrolirati čestim testovima jetrene funkcije sve dok se abnormalna(e) vrijednost(i) ne vrati(e) na normalu. Potraju li povišene vrijednosti AST-a ili ALT-a na razini od  $3x$  GGN ili većoj, preporučuje se prekinuti terapiju Zomaristom. U bolesnika koji razviju žuticu ili druge znakove koji upućuju na poremećaj jetrene funkcije treba prekinuti liječenje Zomaristom.

Nakon prekida liječenja sa Zomaristom i normalizacije testova jetrene funkcije, liječenje sa Zomaristom se ne smije ponovno započeti.

#### Kožni poremećaji

U nekliničkim toksikološkim ispitivanjima s vildagliptinom zabilježene su kožne lezije, uključujući pojavu mjehurića i ulceracija na ekstremitetima majmuna (vidjeti dio 5.3). Iako u kliničkim ispitivanjima nije uočena povećana incidencija kožnih lezija, postojalo je ograničeno iskustvo u bolesnika s dijabetičkim komplikacijama na koži. Nadalje, nakon stavljanja lijeka u promet postoje izvješća o buloznim i ekfolijativnim kožnim lezijama. Zbog toga se, provodeći rutinsku skrb za dijabetičkog bolesnika, preporučuje praćenje kožnih poremećaja, kao što je pojava mjehurića ili ulceracija.

### Akutni pankreatitis

Primjena vildagliptina bila je povezana s rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa. Bolesnike treba obavijestiti o karakterističnom simptomu akutnog pankreatitisa.

Ako postoji sumnja na pankreatitis, treba prestati uzimati vildagliptin; ako je akutni pankreatitis potvrđen, vildagliptin se ne smije ponovo uzimati. Potreban je oprez u bolesnika s anamnezom akutnog pankreatitisa.

### Hipoglikemija

Poznato je da sulfonilureje izazivaju hipoglikemiju. Bolesnici koji primaju vildagliptin u kombinaciji sa sulfonilurejom mogu biti izloženi riziku hipoglikemije. Stoga, niža doza sulfonilureje se može razmotriti kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije.

### Kirurški zahvat

Primjena metformina mora se prekinuti u vrijeme kirurškog zahvata pod općom, spinalnom ili epiduralnom anestezijom. S terapijom se smije ponovno započeti tek nakon što je od kirurškog zahvata ili ponovne uspostave peroralne prehrane prošlo najmanje 48 sati i pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija za Zomarist. Sljedeći navodi odražavaju informacije dostupne za svaku pojedinačnu djelatnu tvar.

### Vildagliptin

Vildagliptin ima nizak potencijal za interakcije s lijekovima s kojima se istodobno primjenjuje. S obzirom da vildagliptin nije supstrat enzima citokroma P (CYP) 450 i ne inhibira niti inducira CYP 450 enzime, nije vjerojatno da će ući u interakciju s djelatnim tvarima koje su supstrati, inhibitori ili induktori tih enzima.

Rezultati kliničkih ispitivanja provedenih s oralnim antidijabeticima pioglitazonom, metforminom i gliburidom u kombinaciji s vildagliptinom nisu pokazali klinički značajne farmakokinetičke interakcije u ciljnoj populaciji.

Ispitivanja interakcija među lijekovima s digoksinom (P-glikoproteinski supstrat) i varfarinom (CYP2C9 supstrat) na zdravim ispitanicima nisu pokazala klinički značajne farmakokinetičke interakcije nakon istodobne primjene s vildagliptinom.

Ispitivanja interakcija među lijekovima u zdravih ispitanika provedena su s amlodipinom, ramiprilom, valsartanom i simvastatinom. U ovim ispitivanjima nisu zapažene nikakve klinički značajne farmakokinetičke interakcije nakon istodobne primjene s vildagliptinom. Ovo, međutim, nije ustanovljeno u ciljnoj populaciji.

### Kombinacija s ACE inhibitorima

Može postojati povećani rizik od angioedema u bolesnika koji istodobno uzimaju ACE inhibitore (vidjeti dio 4.8).

Kao i s drugim oralnim antidijabetičkim lijekovima, određene djelatne tvari, uključujući tijazide, kortikosteroide, lijekove za liječenje štitnjače te simpatomimetike, mogu smanjiti hipoglikemijski učinak vildagliptina.

## Metformin

### Kombinacije koje se ne preporučuju

#### Alkohol

Intoksikacija alkoholom povezana je s povećanim rizikom od laktacidoze, osobito u slučajevima gladovanja, pothranjenosti ili oštećenja funkcije jetre.

#### Jodirana kontrastna sredstva

Primjena metformina se mora prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

### Kombinacije koje treba primjenjivati s oprezom

Neki lijekovi mogu štetno utjecati na funkciju bubrega, što može povećati rizik od laktacidoze, npr. NSAID-ovi, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze (COX) II, ACE inhibitore, antagonist receptora angiotenzina II i diuretike, osobito diuretike Henleove petlje. Kad se takvi lijekovi uvode ili primjenjuju u kombinaciji s metforminom, potrebno je pažljivo praćenje funkcije bubrega.

Glukokortikoidi, beta-2-agonisti i diuretici posjeduju intrinzičko hiperglikemijsko djelovanje. Bolesnike se mora informirati i češće im kontrolirati glukozu u krvi, posebno na početku liječenja. Ako je potrebno, dozu Zomariste treba prilagoditi za vrijeme istodobne primjene te nakon njenog završetka.

Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) mogu sniziti razinu glukoze u krvi. Ako je potrebno, dozu antihiperglikemijskog lijeka treba prilagoditi tijekom terapije s drugim lijekom te nakon njenog završetka.

Istodobna primjena lijekova koji ometaju zajedničke bubrežne tubularne transportne sustave uključene u eliminaciju metformina putem bubrega (npr. inhibitori transportera organskih kationa-2 [OCT2] / proteina za ekstruziju više lijekova i toksina [MATE] kao što su ranolazin, vandetanib, dolutegravir i cimetidin) mogla bi povećati sistemsku izloženost metforminu.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni Zomariste u trudnica. Ispitivanja vildagliptina na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost pri visokim dozama. Ispitivanja metformina na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost. Ispitivanja vildagliptina i metformina na životinjama nisu pokazala teratogenost, ali je toksični učinak na fetus dokazan pri dozama toksičnim za majku (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Zomarist se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće.

### Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se i metformin i vildagliptin izlučuju u mlijeko. Nije poznato izlučuje li se vildagliptin u majčino mlijeko, ali se metformin izlučuje u malim količinama u majčino mlijeko u ljudi. Zbog mogućeg rizika za hipoglikemiju u novorođenčeta vezanu uz metformin kao i zbog nedovoljno podataka u ljudi vezanih za vildagliptin, Zomarist se ne smije primjenjivati tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

### Plodnost

Nisu provedena nikakva ispitivanja o učinku Zomariste na plodnost u ljudi (vidjeti dio 5.3).

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena ispitivanja o učincima na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnici koji osjete omaglicu kao nuspojavu trebaju izbjegavati upravljanje vozilima ili rad sa strojevima.

#### **4.8 Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

Podaci o sigurnosti dobiveni su na ukupno 6197 bolesnika koji su bili izloženi vildagliptinu/metforminu u randomiziranim placebo kontroliranim ispitivanjima. Od tih je bolesnika njih 3698 primalo vildagliptin/metformin, a 2499 bolesnika je primalo placebo/metformin.

Nisu provedena terapijska klinička ispitivanja sa Zomaristom. Međutim, bioekvivalencija Zomariste s istodobno primijenjenim vildagliptinom i metforminom je dokazana (vidjeti dio 5.2).

Većina je nuspojava bila blaga i prolazna te nije bilo potrebno prekidati liječenje. Nije utvrđena povezanost između nuspojava i dobi, etničke pripadnosti, trajanja izloženosti ili dnevne doze. Primjena vildagliptina povezana je s rizikom od razvoja pankreatitisa. Zabilježena je laktacidoza nakon primjene metformina, pogotovo u bolesnika s podležućim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

##### Tablični popis nuspojava

Nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali vildagliptin u dvostruko slijepim kliničkim ispitivanjima kao monoterapiju i kao dodatnu terapiju navedene su niže za svaku indikaciju prema klasifikaciji organskih sustava i apsolutnoj učestalosti. Učestalost se definira kao vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.



**Tablica 1 Nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali vildagliptin i metformin (kao monokomponente ili fiksne kombinacije doza), ili u kombinaciji s drugim antidijabetičkim liječenjem, u kliničkim ispitivanjima i iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet**

<b>Klasifikacija organskih sustava - nuspojava</b>	<b>Učestalost</b>
<b>Infekcije i infestacije</b>	
Infekcija gornjih dišnih puteva	Često
Nazofaringitis	Često
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Hipoglikemija	Manje često
Gubitak apetita	Manje često
Smanjena apsorpcija vitamina B <sub>12</sub> i laktacidoza	Vrlo rijetko*
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
Omaglica	Često
Glavobolja	Često
Tremor	Često
Metalni okus	Manje često
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
Povraćanje	Često
Proljevanje	Često
Mučnina	Često
Gastroezofagealna refluksna bolest	Često
Flatulencija	Često
Konstipacija	Često
Bol u abdomenu uključujući gornji dio	Često
Pankreatitis	Manje često
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
Hepatitis	Manje često
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Hiperhidroza	Često
Svrbež	Često
Osip	Često
Dermatitis	Često
Eritem	Manje često
Urtikarija	Manje često
Eksfolijativne i bulozne kožne lezije, uključujući bulozni pemfigoid	Nepoznato <sup>†</sup>
Kožni vaskulitis	Nepoznato <sup>†</sup>
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
Artralgija	Često
Mijalgija	Manje često
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Astenija	Često
Umor	Manje često
Zimica	Manje često
Periferni edem	Manje često
<b>Pretrage</b>	
Poremećeni rezultati testova jetrene funkcije	Manje često
* Nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali metformin kao monoterapiju i koje nisu opažene u bolesnika koji su primali fiksne kombinacije doza vildagliptin+metformin. Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za metformin za dodatne informacije.	
† Temeljem iskustva nakon stavljanja lijeka u promet.	

## Opis odabranih nuspojava

### Vildagliptin

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Zabilježeni su rijetki slučajevi poremećaja jetrene funkcije (uključujući hepatitis) s vildagliptinom. U tim slučajevima, bolesnici su općenito bili bez simptoma i kliničkih posljedica, a jetrena funkcija se vratila na normalu nakon prekida liječenja. U podacima iz kontroliranih ispitivanja monoterapije i ispitivanja lijeka kao dodatne terapije u trajanju do 24 tjedna, incidencija povećanja ALT-a ili AST-a  $\geq 3x$  GGN (klasificirano kao prisutnost u najmanje 2 uzastopna mjerenja ili na završnoj posjeti tijekom liječenja) bila je 0,2 % za 50 mg vildagliptina jednom dnevno, 0,3 % za 50 mg vildagliptina dvaput dnevno i 0,2 % za sve komparatore. Ova povišenja transaminaza su općenito bila asimptomatska, neprogresivna i nisu bila povezana s kolestazom ili žuticom.

#### *Angioedem*

U bolesnika liječenih vildagliptinom zabilježeni su rijetki slučajevi angioedema sa sličnom stopom učestalosti kao u kontrolnim skupinama. Veći udio slučajeva je zabilježen kada se vildagliptin davao u kombinaciji s ACE inhibitorom. Većina je događaja bila blagog intenziteta i povukla se tijekom daljnjeg liječenja vildagliptinom.

#### *Hipoglikemija*

Učestalost hipoglikemije je bila manje često kad se vildagliptin (0,4 %) koristio kao monoterapija u usporednim kontroliranim ispitivanjima monoterapije s aktivnim komparatorom ili placebo (0,2 %). Nisu zabilježeni teški ili ozbiljni događaji hipoglikemije. Kad se koristio kao dodatak metforminu, hipoglikemija se pojavila u 1 % bolesnika liječenih vildagliptinom i u 0,4 % bolesnika liječenih placebo. Kad je dodan pioglitazon, hipoglikemija se pojavila u 0,6 % bolesnika liječenih vildagliptinom i u 1,9 % bolesnika liječenih placebo. Kad je dodana sulfonilureja, hipoglikemija se pojavila u 1,2 % bolesnika liječenih vildagliptinom i u 0,6 % bolesnika liječenih placebo. Kad su dodani sulfonilureja i metformin, hipoglikemija se pojavila u 5,1 % bolesnika liječenih vildagliptinom i u 1,9 % bolesnika liječenih placebo. U bolesnika koji su uzimali vildagliptin u kombinaciji s inzulinom, incidencija hipoglikemije je bila 14 % za vildagliptin i 16 % za placebo.

### Metformin

#### *Smanjena apsorpcija vitamina B<sub>12</sub>*

Smanjena apsorpcija vitamina B<sub>12</sub> uz pad razine u serumu vrlo je rijetko zamijećena u bolesnika koji su dugotrajno liječeni metforminom. Preporučuje se uzeti u obzir ovu etiologiju u bolesnika s megaloblastičnom anemijom.

#### *Jetrena funkcija*

Zabilježeni su izolirani slučajevi poremećaja rezultata testova jetrene funkcije ili hepatitisa koji su se povukli nakon prestanka primjene metformina.

#### *Poremećaji probavnog sustava*

Nuspojave probavnog sustava pojavljuju se najčešće na početku liječenja i spontano se povlače u većini slučajeva. Kako bi se spriječile, preporučuje se primjena metformina u 2 dnevne doze tijekom ili nakon obroka. Sporo povećavanje doze može također poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost.

## Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## 4.9 Predoziranje

Nema dostupnih podataka o predoziranju Zomaristom.

### Vildagliptin

Informacije o predoziranju vildagliptinom su ograničene.

### Simptomi

Informacije o mogućim simptomima predoziranja s vildagliptinom uzete su iz ispitivanja podnošljivosti povećanja doze u zdravih ispitanika koji su primali vildagliptin tijekom 10 dana. Pri dozi od 400 mg pojavila su se tri slučaja bolova u mišićima te pojedinačni slučajevi blage i prolazne parestezije, vrućice, edema i prolazno povećanje razina lipaze. Pri dozi od 600 mg u jednog je ispitanika došlo do edema stopala i šaka te porasta razina kreatin fosfokinaze (CPK), AST, C-reaktivnog proteina (CRP) i mioglobina. U druga je tri ispitanika došlo do edema stopala, s parestezijom u dva slučaja. Nakon ukidanja ispitivanog lijeka, svi su se simptomi i abnormalne laboratorijske vrijednosti povukli bez liječenja.

### Metformin

Znatno predoziranje metforminom (ili istodobno prisutan rizik za razvoj laktacidoze) može dovesti do laktacidoze, što je medicinski hitno stanje i mora se liječiti u bolnici.

### Liječenje

Najdjelotvornija metoda uklanjanjanja metformina je hemodijaliza. Međutim, vildagliptin se ne može ukloniti hemodijalizom premda se njegov glavni metabolit hidrolize (LAY 151) može. Preporučuje se suportivno liječenje.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje šećerne bolesti, kombinacije oralnih lijekova za snižavanje glukoze u krvi, ATK oznaka: A10BD08

### Mehanizam djelovanja

Zomarist sadrži kombinaciju dviju antihiperглиkemijskih tvari s komplementarnim mehanizmima djelovanja za poboljšanje kontrole glikemije u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2: vildagliptin, pripadnik skupine stimulatora Langerhansovih otočića gušterače i metforminklorid, pripadnik skupine bigvanida.

Vildagliptin, pripadnik skupine stimulatora Langerhansovih otočića gušterače, jaki je i selektivni inhibitor dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4). Metformin prvenstveno djeluje smanjenjem endogene hepaticke proizvodnje glukoze.

### Farmakodinamički učinci

#### Vildagliptin

Vildagliptin primarno djeluje inhibirajući DPP-4, enzim koji je odgovoran za razgradnju inkretinskih hormona GLP-1 (glukagonu sličan peptid 1) i GIP (inzulinotropni polipeptid ovisan o glukozi).

Primjena vildagliptina rezultira brзом i potpunom inhibicijom aktivnosti DPP-4 koja dovodi do povišene endogene razine inkretinskih hormona GLP-1 i GIP natašte i postprandijalno.

Povećavanjem endogenih razina ovih inkretinskih hormona vildagliptin povećava osjetljivost beta stanica na glukozu, što rezultira poboljšanjem sekrecije inzulina koja ovisi o glukozu. Liječenje vildagliptinom u dozi od 50 do 100 mg na dan u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 značajno je poboljšalo markere funkcije beta stanica, uključujući HOMA- $\beta$  (engl. *Homeostasis Model Assessment- $\beta$* ), omjer proinzulina prema inzulinu i pokazatelje odgovora beta stanica na temelju često uzimanih uzoraka testa tolerancije hrane. U pojedinaca koji nisu dijabetičari (normalne vrijednosti glukoze), vildagliptin ne stimulira sekreciju inzulina, niti snižava razine glukoze.

Povišenjem razina endogenog GLP-1, vildagliptin također povećava osjetljivost alfa stanica na glukozu što rezultira prikladnijom sekrecijom glukagona s obzirom na koncentraciju glukoze.

Pojačani porast omjera inzulina/glukagona tijekom hiperglikemije uslijed povišenih razina inkretinskih hormona rezultira smanjenjem produkcije glukoze u jetri natašte i postprandijalno, što dovodi do smanjene glikemije.

Pri liječenju vildagliptinom nije zapažen poznati učinak odgođenog pražnjenja želuca uslijed povišene razine GLP-1.

### Metformin

Metformin je bigvanid s antihiperglikemijskim učinkom koji smanjuje i bazalnu i postprandijalnu glukozu u plazmi. Ne potiče lučenje inzulina te tako ne dovodi do hipoglikemije ili povećanja tjelesne težine.

Metformin može vršiti svoj učinak na smanjenje glukoze putem tri mehanizma:

- smanjenjem hepatičke proizvodnje glukoze inhibicijom glukoneogeneze i glikogenolize;
- u mišićima umjerenim povećanjem osjetljivosti na inzulin, poboljšavajući periferni unos i korištenje glukoze;
- odgađanjem intestinalne apsorpcije glukoze.

Metformin potiče unutarstaničnu sintezu glikogena djelujući na glikogen sintazu i povećava prijenosni kapacitet specifičnih tipova membranskih prijenosnika za glukozu (GLUT-1 i GLUT-4).

Metformin ima korisne učinke na metabolizam lipida u ljudi, neovisno od svom učinku na glikemiju. To je dokazano uz terapijske doze u kontroliranim kliničkim ispitivanjima srednjeg i dugog trajanja: metformin smanjuje razine ukupnog kolesterola, LDL kolesterola i triglicerida u serumu.

Prospektivno randomizirano ispitivanje UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) potvrdilo je dugotrajnu korist intenzivne kontrole glukoze u krvi u šećernoj bolesti tipa 2. Analiza rezultata u bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom liječenih metforminom nakon neuspjeha same dijeta je pokazala:

- značajno smanjenje apsolutnog rizika za bilo koju dijabetičku komplikaciju u skupini liječenoj metforminom (29,8 događaja/1000 bolesnik-godina) u usporedbi sa skupinom koja je liječena samo dijetom (43,3 događaja/1000 bolesnik-godina),  $p=0,0023$ , te u usporedbi sa skupinama liječenim kombinacijom uz sulfonilureju i monoterapijom inzulinom (40,1 događaja/1000 bolesnik-godina),  $p=0,0034$ ;
- značajno smanjenje apsolutnog rizika mortaliteta vezanog uz šećernu bolest: metformin 7,5 događaja/1000 bolesnik-godina, samo dijeta 12,7 događaja/1000 bolesnik-godina,  $p=0,017$ ;
- značajno smanjenje apsolutnog rizika ukupnog mortaliteta: metformin 13,5 događaja/1000 bolesnik-godina u usporedbi sa skupinom koja je liječena samo dijetom 20,6 događaja/1000 bolesnik-godina ( $p=0,011$ ) te u usporedbi sa skupinama liječenim kombinacijom uz sulfonilureju i monoterapijom inzulinom (18,9 događaja/1000 bolesnik-godina ( $p=0,021$ );
- značajno smanjenje apsolutnog rizika za infarkt miokarda: metformin 11 događaja/1000 bolesnik-godina, samo dijeta 18 događaja/1000 bolesnik-godina ( $p=0,01$ ).

## Klinička djelotvornost i sigurnost

Dodatak vildagliptina bolesnicima u kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola glikemije usprkos monoterapiji metforminom rezultirao je nakon 6-mjesečnog liječenja dodatnom statistički značajnom srednjom vrijednosti smanjenja HbA<sub>1c</sub> u usporedbi s placebom (razlika između skupina od -0,7 % do -1,1 % za vildagliptin u dozi od 50 mg i 100 mg). Udio bolesnika koji su postigli smanjenje HbA<sub>1c</sub>  $\geq 0,7$  % u odnosu na početnu vrijednost bio je statistički značajno veći u obje skupine koje su primale vildagliptin uz metformin (46 % odnosno 60 %) naspram skupine koja je primala metformin uz placebo (20 %).

U ispitivanju koje je trajalo 24 tjedna uspoređivao se vildagliptin (50 mg dva puta na dan) s pioglitazonom (30 mg jedanput na dan) u bolesnika u kojih nije bila postignuta dovoljna kontrola metforminom (srednja dnevna doza: 2020 mg). Srednja sniženja HbA<sub>1c</sub> u odnosu na početnu vrijednost od 8,4 % bila su -0,9 % uz dodatak vildagliptina metforminu i -1,0 % uz dodatak pioglitazona metforminu. Srednja vrijednost dobitka na težini od +1,9 kg bila je zapažena u bolesnika koji su primali pioglitazon kao dodatak metforminu u usporedbi s +0,3 kg u onih bolesnika koji su primali vildagliptin kao dodatak metforminu.

U kliničkom ispitivanju koje je trajalo 2 godine uspoređivan je vildagliptin (50 mg dva puta na dan) s glimepiridom (do 6 mg/dan – srednja doza nakon 2 godine: 4,6 mg) u bolesnika liječenih metforminom (srednja dnevna doza: 1894 mg). Nakon 1 godine srednje vrijednosti sniženja HbA<sub>1c</sub> bila su -0,4 % uz dodatak vildagliptina metforminu i -0,5 % uz dodatak glimepirida metforminu, od početne srednje vrijednosti HbA<sub>1c</sub> od 7,3 %. Promjena tjelesne težine uz vildagliptin bila je -0,2 kg u odnosu na +1,6 kg uz glimepirid. Incidencija hipoglikemije bila je značajno manja u skupini liječenih vildagliptinom (1,7 %) nego u skupini liječenih glimepiridom (16,2 %). Na ishodu ispitivanja (2 godine) HbA<sub>1c</sub> je bio sličan početnim vrijednostima u obje skupine liječenih uz održane promjene tjelesne težine i razlike u hipoglikemiji.

U ispitivanju koje je trajalo 52 tjedna uspoređivao se vildagliptin (50 mg dva puta na dan) s gliklazidom (srednja dnevna doza: 229,5 mg) u bolesnika u kojih nije bila postignuta dovoljna kontrola metforminom (početna doza metformina od 1928 mg/dan). Nakon 1 godine srednje vrijednosti sniženja HbA<sub>1c</sub> bila su -0,81 % uz dodatak vildagliptina metforminu (srednja početna vrijednost HbA<sub>1c</sub> 8,4 %) i -0,85 % uz dodatak gliklazida metforminu (srednja početna vrijednost HbA<sub>1c</sub> 8,5 %). Postignuta je statistički značajna neinferiornost (95 % CI -0,11 – 0,20). Promjena tjelesne težine uz vildagliptin bila je +0,1 kg u usporedbi s dobitkom na težini od +1,4 kg uz gliklazid.

U ispitivanju koje je trajalo 24 tjedna ocijenjena je djelotvornost fiksne kombinacije doza vildagliptina i metformina (s postupnom titracijom doze do 50 mg/500 mg dva puta na dan ili 50 mg/1000 mg dva puta na dan) kao početne terapije u bolesnika koji do tada nisu primili lijekove za šećernu bolest. Kombinacija vildagliptin/metformin u dozi od 50 mg/1000 mg dva puta na dan snizila je HbA<sub>1c</sub> za -1,82 %, kombinacija vildagliptin/metformin u dozi od 50 mg/500 mg dva puta na dan za -1,61 %, metformin 1000 mg dva puta na dan za -1,36 %, a vildagliptin 50 mg dva puta na dan za -1,09 % od početne srednje vrijednosti HbA<sub>1c</sub> od 8,6 %. Uočeno je veće sniženje HbA<sub>1c</sub> u bolesnika s početnom vrijednosti  $\geq 10,0$  %.

24-tjedno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje provedeno je u 318 bolesnika kako bi se ocijenila djelotvornost i sigurnost primjene vildagliptina (50 mg dvaput na dan) u kombinaciji s metforminom ( $\geq 1500$  mg na dan) i glimepiridom ( $\geq 4$  mg na dan). Vildagliptin u kombinaciji s metforminom i glimepiridom značajno je snizio HbA<sub>1c</sub> u usporedbi s placebom. Srednja vrijednost sniženja, prilagođena s obzirom na placebo, od početne srednje vrijednosti HbA<sub>1c</sub> od 8,8 % bilo je -0,76 %.

Petogodišnje multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje (VERIFY) provedeno je u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 radi ocjenjivanja učinka rane kombinirane terapije vildagliptinom i metforminom (N = 998) u odnosu na standard liječenja, tj. inicijalnu monoterapiju metforminom nakon koje slijedi kombinacija s vildagliptinom (skupina sa sekvencijskom terapijom) (N = 1003) u novodijagnosticiranih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Kombinirani režim s vildagliptinom 50 mg dvaput na dan plus metformin rezultirao je statistički i klinički značajnim relativnim smanjenjem hazarda za „vrijeme do potvrđenog neuspjeha početnog liječenja” (HbA<sub>1c</sub> vrijednost  $\geq 7\%$ ) u odnosu na monoterapiju metforminom u prethodno neliječenih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 tijekom 5-godišnjeg trajanja ispitivanja (HR [95 % CI]: 0,51 [0,45; 0,58];  $p < 0,001$ ). Incidencija neuspjeha početnog liječenja (HbA<sub>1c</sub> vrijednost  $\geq 7\%$ ) bila je 429 (43,6 %) bolesnika u skupini s ranom kombiniranom terapijom i 614 (62,1 %) bolesnika u skupini sa sekvencijskom terapijom.

24-tjedno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje provedeno je u 449 bolesnika kako bi se ocijenila djelotvornost i sigurnost primjene vildagliptina (50 mg dvaput na dan) u kombinaciji sa stabilnom dozom bazalnog ili predmiješanog inzulina (srednja dnevna doza od 41 jedinice) uz istodobnu primjenu metformina (N=276) ili bez istodobne primjene metformina (N=173). Vildagliptin u kombinaciji s inzulinom značajno je snizio HbA<sub>1c</sub> u usporedbi s placebo. U sveukupnoj populaciji srednje sniženje, prilagođeno s obzirom na placebo, u odnosu na prosječnu početnu vrijednost HbA<sub>1c</sub> 8,8 % bilo je -0,72 %. U podskupinama liječenim inzulinom sa ili bez istodobne primjene metformina prosječno sniženje HbA<sub>1c</sub>, prilagođeno s obzirom na placebo, bilo je -0,63 % odnosno -0,84 %. Incidencija hipoglikemije u ukupnoj populaciji bila je 8,4 % u skupini liječenoj vildagliptinom odnosno 7,2 % u skupini liječenoj placebo. U bolesnika koji su primali vildagliptin nije došlo do povećanja tjelesne težine (+0,2 kg), dok je u onih bolesnika koji su primali placebo došlo do smanjenja tjelesne težine (-0,7 kg).

U drugom 24-tjednom ispitivanju s bolesnicima s uznapredovalom šećernom bolešću tipa 2 u kojih terapijom inzulinom nije postignuta odgovarajuća kontrola (prosječna doza inzulina kratkog ili dugog djelovanja 80 IU/dan), prosječno sniženje HbA<sub>1c</sub> kad je vildagliptin (50 mg dvaput na dan) bio pridodan inzulinu bilo je statistički značajno veće nego kad je inzulinu bio pridodan placebo (0,5 % u odnosu na 0,2 %). Incidencija hipoglikemije bila je niža u skupini liječenoj vildagliptinom nego u skupini liječenoj placebo (22,9 % u odnosu na 29,6 %).

#### Kardiovaskularni rizik

Provedena je meta-analiza neovisno i prospektivno utvrđenih kardiovaskularnih događaja iz 37 kliničkih ispitivanja faze III i IV s monoterapijom i kombiniranom terapijom, trajanja do više od 2 godine (srednja izloženost 50 tjedana za vildagliptin i 49 tjedana za komparatore) koja je pokazala da liječenje vildagliptinom nije bilo povezano s povećanjem kardiovaskularnog rizika u usporedbi s komparatorima. Kompozitna mjera ishoda utvrđenih velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja (engl. *major adverse cardiovascular events*, MACE), koja uključuje akutni infarkt miokarda, moždani udar ili kardiovaskularnu smrt, bila je slična za vildagliptin u usporedbi s kombiniranim aktivnim i placebo komparatorima [omjer rizika po Mantel–Haenszelovoj metodi (M-H RR) 0,82 (95 % interval pouzdanosti 0,61-1,11)]. MACE se javio u 83 od 9599 (0,86 %) bolesnika liječenih vildagliptinom i u 85 od 7102 (1,20 %) bolesnika liječenih komparatorom. Ocjena svake pojedinačne MACE komponente pokazala je da nema povećanog rizika (sličan M-H RR). Potvrđeni događaji zatajenja srca, definirani kao zatajenje srca koje zahtijeva hospitalizaciju ili nova pojava zatajenja srca, bili su prijavljeni u 41 (0,43 %) bolesnika liječenog vildagliptinom i 32 (0,45 %) bolesnika liječena komparatorom s M-H RR 1,08 (95 % interval pouzdanosti 0,68-1,70).

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka vildagliptin u kombinaciji s metforminom u svim podskupinama pedijatrijske populacije za šećernu bolest tipa 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Zomarist

#### Apsorpcija

Potvrđena je bioekvivalencija triju jačina doza Zomariste (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg i 50 mg/1000 mg) u usporedbi sa slobodnom kombinacijom tableta vildagliptina i metforminklorida u odgovarajućim dozama.

Hrana ne utječe na opseg i brzinu apsorpcije vildagliptina iz Zomariste. Brzina i opseg apsorpcije metformina iz Zomariste 50 mg/1000 mg se smanjuju kada se daje s hranom što se odražava sniženjem  $C_{\max}$  za 26 %, AUC za 7 % i odođenim  $T_{\max}$  (2,0 do 4,0 h).

Izjave u nastavku odražavaju farmakokinetička svojstva pojedinih djelatnih tvari u Zomaristi.

### Vildagliptin

#### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene natašte vildagliptin se brzo apsorbira pri čemu su vršne koncentracije u plazmi zapažene nakon 1,7 sati. Hrana neznatno odgađa vrijeme do postizanja vršne koncentracije u plazmi na 2,5 sata, ali ne mijenja ukupnu izloženost (AUC). Primjena vildagliptina s hranom rezultira smanjenim  $C_{\max}$  (19 %) u usporedbi s primjenom natašte. Međutim, stupanj promjene nije klinički značajan pa se vildagliptin može primjenjivati s hranom ili bez nje. Apsolutna bioraspoloživost je 85 %.

#### Distribucija

Vežanje vildagliptina na proteine plazme je nisko (9,3 %) i vildagliptin se jednako raspodjeljuje između plazme i eritrocita. Srednji volumen distribucije vildagliptina u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primjene ( $V_{ss}$ ) je 71 litru, što upućuje na ekstravaskularnu raspodjelu.

#### Biotransformacija

Glavni put eliminacije vildagliptina u ljudi je metaboliziranje, na koje otpada 69 % doze. Glavni metabolit (LAY 151) je farmakološki neaktivan i produkt je hidrolize cijano- dijela molekule, na što otpada 57 % doze, nakon čega slijedi produkt hidrolize amida (4 % doze). Na osnovu *in vivo* ispitivanja u kojem su korišteni štakori s manjkom DPP-4 otkriveno je da DPP-4 djelomično doprinosi hidrolizi vildagliptina. Vildagliptin se ne metabolizira enzimima CYP 450 do bilo kojeg mjerljivog opsega i zbog toga se ne očekuje da na metabolički klirens vildagliptina utječe istodobna primjena lijekova koji su inhibitori i/ili induktori CYP 450. Studije *in vitro* pokazale su da vildagliptin ne inhibira/inducira CYP 450 enzime. Zbog toga nije vjerojatno da će vildagliptin utjecati na metabolički klirens istodobno primijenjenih lijekova koji se metaboliziraju putem CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 ili CYP 3A4/5.

#### Eliminacija

Nakon peroralne primjene [<sup>14</sup>C] vildagliptina oko 85 % doze se izlučuje u mokraću, a 15 % doze pronađeno je u stolici. Nakon peroralne primjene 23 % doze izlučuje se putem bubrega kao nepromijenjeni vildagliptin. Nakon intravenske primjene u zdravih ispitanika ukupni plazmatski i bubrežni klirens vildagliptina je 41, odnosno 13 l/h. Srednja vrijednost poluvremena eliminacije nakon intravenske primjene iznosi oko 2 sata. Poluvrijeme eliminacije nakon peroralne primjene iznosi oko 3 sata.

#### Linearnost/nelinearnost

$C_{\max}$  vildagliptina i površina ispod krivulja koncentracija - vrijeme (AUC) povećali su se približno proporcionalno dozi unutar terapijskog raspona doza.

### Karakteristike u bolesnika

Spol: u farmakokinetici vildagliptina nisu zapažene klinički značajne razlike između zdravih ispitanika muškog i ženskog spola unutar širokog raspona dobi i indeksa tjelesne mase (BMI). Spol ne utječe na inhibiciju DPP-4 vildagliptinom.

Dob: u zdravih starijih ispitanika ( $\geq 70$  godina) ukupna izloženost vildagliptinu (100 mg jedanput na dan) bila je povećana za 32 %, uz 18 %-tni porast vršne koncentracije u plazmi u usporedbi s mladim zdravim ispitanicima (18-40 godina). Ove se promjene ne smatraju klinički značajnim, međutim dob ne utječe na inhibiciju DPP-4 vildagliptinom.

Oštećenje funkcije jetre: nije bilo klinički značajnih promjena (najviše ~30 %) u izloženosti vildagliptinu u ispitanika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh A-C).

Oštećenje funkcije bubrega: u ispitanika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega sustavna je izloženost vildagliptinu bila povećana ( $C_{max}$  8-66 %; AUC 32-134 %), a ukupan tjelesni klirens smanjen u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega.

Etnička skupina: ograničeni podaci navode na zaključak da rasa nema nikakav značajniji utjecaj na farmakokinetiku vildagliptina.

### Metformin

#### Apsorpcija

Nakon oralne doze metformina najveća koncentracija u plazmi ( $C_{max}$ ) se postiže nakon otprilike 2,5 sata. Apsolutna bioraspoloživost tablete od 500 mg metformina je približno 50-60 % u zdravih ispitanika. Neapsorbirana frakcija otkrivena u stolici nakon oralne doze je bila 20-30 %.

Nakon peroralne primjene apsorpcija metformina je nepotpuna i odvija se do zasićenja. Pretpostavlja se da farmakokinetika apsorpcije metformina nije linearna. Pri uobičajenim dozama i shemama doziranja metformina koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 24-48 sati i općenito su manje od 1  $\mu\text{g/ml}$ . U kontroliranim kliničkim ispitivanjima najviše razine metformina u plazmi ( $C_{max}$ ) nisu prelazile 4  $\mu\text{g/ml}$ , čak i pri najvišim dozama.

Hrana neznatno odgađa i smanjuje opseg apsorpcije metformina. Nakon primjene doze od 850 mg vršna koncentracija u plazmi je bila 40 % niža, AUC je bio smanjen za 25 %, a vrijeme do postizanja vršne koncentracije u plazmi je bilo produženo za 35 minuta. Nije poznat klinički značaj ovog smanjenja.

#### Distribucija

Vežanje na proteine plazme je zanemarivo. Metformin se raspodjeljuje u eritrocite. Srednji volumen raspodjele ( $V_d$ ) je između 63-276 litara.

#### Biotransformacija

Metformin se izlučuje nepromijenjen u mokraći. Nisu pronađeni metaboliti u ljudi.

#### Eliminacija

Metformin se eliminira putem bubrega. Bubrežni klirens metformina je  $> 400$  ml/min što upućuje da se metformin uklanja glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Nakon oralne doze prividno poluvrijeme eliminacije je približno 6,5 sati. Ako je bubrežna funkcija oštećena, bubrežni klirens se smanjuje razmjerno smanjenju klirensa kreatinina i stoga se poluvrijeme eliminacije produžuje što dovodi do povećanih razina metformina u plazmi.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Ispitivanja kombinacije tvari iz Zomariste provedena su na životinjama u trajanju do 13 tjedana. Nisu utvrđene nove toksičnosti povezane s kombinacijom. Sljedeći podaci odnose se na nalaze ispitivanja provedenih posebno s vildagliptinom i metforminom.



## Vildagliptin

Zastoji intrakardijalnog provođenja impulsa zapaženi su u pasa, pri čemu doza koja ne izaziva učinak iznosi 15 mg/kg (7-struka izloženost u ljudi na temelju  $C_{max}$ ).

U štakora i miševa zapaženo je nakupljanje pjenastih alveolarnih makrofaga u plućima. U štakora je doza bez učinka bila 25 mg/kg (5-struka izloženost u ljudi na temelju AUC-a), a u miševa 750 mg/kg (142-struka izloženost u ljudi).

Gastrointestinalni simptomi, osobito mekana stolica, sluzava stolica, proljev i pri višim dozama, krv u stolici zapaženi su u pasa. Nije ustanovljena doza koja ne izaziva učinak.

U konvencionalnim *in vitro* i *in vivo* testovima genotoksičnosti vildagliptin nije bio mutagen.

Ispitivanje plodnosti i ranog embrionalnog razvoja u štakora nije pokazalo da dolazi do oštećenja plodnosti, reproduktivne sposobnosti ili ranog embrionalnog razvoja zbog vildagliptina. Embrio-fetalna toksičnost je ispitivana u štakora i kunića. Povećana incidencija valovitih rebara zapažena je u štakora, a povezana je sa smanjenim parametrima tjelesne težine majke, pri čemu doza koja ne izaziva učinak iznosi 75 mg/kg (10-struka izloženost u ljudi). U kunića su smanjena težina fetusa i promjene na skeletu, koje upućuju na zastoje u razvoju, bile zapažene samo u prisutnosti teške toksičnosti po majku, pri čemu doza bez učinka iznosi 50 mg/kg (9-struka izloženost u ljudi). Na štakorima je provedena studija prenatalnog i postnatalnog razvoja. Učinci su zapaženi samo u vezi s toksičnošću po majku pri  $\geq 150$  mg/kg, a uključivali su prolazno smanjenje tjelesne težine i smanjenu motoričku aktivnost u generaciji F1.

Dvogodišnje ispitivanje kancerogenosti provedeno je na štakorima s oralnim dozama do 900 mg/kg (oko 200 puta veća izloženost od izloženosti u ljudi pri maksimalno preporučenoj dozi). Nisu zapažena povećanja incidencije tumora koja bi se mogla pripisati vildagliptinu. Druga je dvogodišnja studija kancerogenosti provedena na miševima s oralnim dozama do 1000 mg/kg. Zapažena je povećana incidencija adenokarcinoma dojke, pri čemu doza bez učinka iznosi 500 mg/kg (59-struka izloženost u ljudi) i hemangiosarkoma, pri čemu doza bez učinka iznosi 100 mg/kg (16-struka izloženost u ljudi). Smatra se da povećana incidencija tih tumora u miševa ne predstavlja značajan rizik za ljude na temelju nepostojanja genotoksičnosti vildagliptina i njegovog glavnog metabolita, zbog pojave tumora samo u jedne vrste te velikih omjera sustavne izloženosti kod kojih su tumori zapaženi.

U toksikološkom ispitivanju u trajanju od 13 tjedana u cynomolgus majmuna zabilježene su kožne lezije pri dozama  $\geq 5$  mg/kg/dan. Bile su dosljedno smještene na ekstremitetima (šake, stopala, uši i rep). Pri dozi od 5 mg/kg/dan (otprilike odgovara AUC izloženosti u ljudi pri dozi od 100 mg), zapaženi su samo mjehurići. Oni su bili reverzibilni unatoč nastavljenom liječenju te nisu bili povezani s histopatološkim abnormalnostima. Ljuskanje kože, ljuštenje kože, kraste i rane na repu s histopatološkim promjenama koje su bile s time povezane, zabilježene su kod doza  $\geq 20$  mg/kg/dan (približno 3-struka AUC izloženost u ljudi pri dozi od 100 mg). Nekrotične lezije repa zapažene su pri dozi  $\geq 80$  mg/kg/dan. Kožne lezije nisu bile reverzibilne u majmuna liječenih dozom od 160 mg/kg/dan tijekom 4-tjednog razdoblja oporavka.

## Metformin

Neklinički podaci o metforminu ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

hidroksipropilceluloza  
magnezijev stearat

#### Film-ovojnica

hipromeloza  
titanijev dioksid (E 171)  
željezov oksid, žuti (E 172)  
makrogol 4000  
talk

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

PA/Al/PVC/Al 2 godine  
PCTFE/PVC/Al 18 mjeseci  
PVC/PE/PVDC/Al 18 mjeseci

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.  
Čuvati u originalnom pakiranju (blisteru) radi zaštite od vlage.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Aluminij/Aluminij (PA/Al/PVC/Al) blister  
Dostupno u pakiranjima koja sadrže 10, 30, 60, 120, 180 ili 360 filmom obloženih tableta i u višestrukim pakiranjima koja sadrže 120 (2 pakiranja od 60), 180 (3 pakiranja od 60) ili 360 (6 pakiranja od 60) filmom obloženih tableta.

Poliklorotrifluoroetilen (PCTFE/PVC/Al) blister  
Dostupno u pakiranjima od 10, 30, 60, 120, 180 ili 360 filmom obloženih tableta i u višestrukim pakiranjima od 120 (2 pakiranja od 60), 180 (3 pakiranja od 60) ili 360 (6 pakiranja od 60) filmom obloženih tableta.

Polivinilklorid/Polietilen/Polivinilidenklorid/Aluminij (PVC/PE/PVDC/Al) blister  
Dostupno u pakiranjima od 10, 30, 60, 120, 180 ili 360 filmom obloženih tableta i u višestrukim pakiranjima od 120 (2 pakiranja od 60), 180 (3 pakiranja od 60) ili 360 (6 pakiranja od 60) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja i jačine tableta.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### Zomarist 50 mg/850 mg filmom obložene tablete

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 filmom obložene tablete

EU/1/07/425/007–012  
EU/1/07/425/016–018  
EU/1/07/425/025–030  
EU/1/07/425/034–036  
EU/1/08/483/046–054

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja : 01.prosinac 2008.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 31. srpnja 2013.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>

## **PRILOG II**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Njemačka

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovškova ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovenija

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-ovi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), a koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera koristi/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimalizacije rizika).

**PRILOG III**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA ZA JEDINIČNO PAKIRANJE****1. NAZIV LIJEKA**

Zomarist 50 mg/850 mg filmom obložene tablete  
vildagliptin/metforminklorid

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 50 mg vildagliptina i 850 mg metforminklorida (što odgovara 660 mg metformina).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI****4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

10 filmom obloženih tableta  
30 filmom obloženih tableta  
60 filmom obloženih tableta  
120 filmom obloženih tableta  
180 filmom obloženih tableta  
360 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.  
Čuvati u originalnom pakiranju (blisteru) radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Zomarist 50 mg/850 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTERI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Zomarist 50 mg/850 mg filmom obložene tablete  
vildagliptin/metforminklorid

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novartis Europharm Limited

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**MEĐUPAKIRANJE VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Zomarist 50 mg/850 mg filmom obložene tablete  
vildagliptin/metforminklorid

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 50 mg vildagliptina i 850 mg metforminklorida (što odgovara 660 mg metformina).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

60 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne prodaje se zasebno.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.  
Čuvati u originalnom pakiranju (blisteru) radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/08/483/013	120 filmom obloženih tableta (PA/Al/PVC/Al)
EU/1/08/483/014	180 filmom obloženih tableta (PA/Al/PVC/Al)
EU/1/08/483/015	360 filmom obloženih tableta (PA/Al/PVC/Al)
EU/1/08/483/031	120 filmom obloženih tableta (PCTFE/PVC/Al)
EU/1/08/483/032	180 filmom obloženih tableta (PCTFE/PVC/Al)
EU/1/08/483/033	360 filmom obloženih tableta (PCTFE/PVC/Al)
EU/1/08/483/043	120 filmom obloženih tableta (PVC/PE/PVDC/Al)
EU/1/08/483/044	180 filmom obloženih tableta (PVC/PE/PVDC/Al)
EU/1/08/483/045	360 filmom obloženih tableta (PVC/PE/PVDC/Al)

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Zomarist 50 mg/850 mg

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Zomarist 50 mg/850 mg filmom obložene tablete  
vildagliptin/metforminklorid

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 50 mg vildagliptina i 850 mg metforminklorida (što odgovara 660 mg metformina).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

Višestruko pakiranje: 120 (2 pakiranja od 60) filmom obloženih tableta.

Višestruko pakiranje: 180 (3 pakiranja od 60) filmom obloženih tableta.

Višestruko pakiranje: 360 (6 pakiranja od 60) filmom obloženih tableta.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju (blisteru) radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/08/483/013	120 filmom obloženih tableta (PA/Al/PVC/Al)
EU/1/08/483/014	180 filmom obloženih tableta (PA/Al/PVC/Al)
EU/1/08/483/015	360 filmom obloženih tableta (PA/Al/PVC/Al)
EU/1/08/483/031	120 filmom obloženih tableta (PCTFE/PVC/Al)
EU/1/08/483/032	180 filmom obloženih tableta (PCTFE/PVC/Al)
EU/1/08/483/033	360 filmom obloženih tableta (PCTFE/PVC/Al)
EU/1/08/483/043	120 filmom obloženih tableta (PVC/PE/PVDC/Al)
EU/1/08/483/044	180 filmom obloženih tableta (PVC/PE/PVDC/Al)
EU/1/08/483/045	360 filmom obloženih tableta (PVC/PE/PVDC/Al)

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Zomarist 50 mg/850 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA ZA JEDINIČNO PAKIRANJE**

**1. NAZIV LIJEKA**

Zomarist 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete  
vildagliptin/metforminklorid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 50 mg vildagliptina i 1000 mg metforminklorida (što odgovara 780 mg metformina).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

10 filmom obloženih tableta  
30 filmom obloženih tableta  
60 filmom obloženih tableta  
120 filmom obloženih tableta  
180 filmom obloženih tableta  
360 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.  
Čuvati u originalnom pakiranju (blisteru) radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Zomarist 50 mg/1000 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTERI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Zomarist 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete  
vildagliptin/metforminklorid

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novartis Europharm Limited

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**MEĐUPAKIRANJE VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Zomarist 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete  
vildagliptin/metforminklorid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 50 mg vildagliptina i 1000 mg metforminklorida (što odgovara 780 mg metformina).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

60 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne prodaje se zasebno.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.  
Čuvati u originalnom pakiranju (blisteru) radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/08/483/016	120 filmom obloženih tableta (PA/Al/PVC/Al)
EU/1/08/483/017	180 filmom obloženih tableta (PA/Al/PVC/Al)
EU/1/08/483/018	360 filmom obloženih tableta (PA/Al/PVC/Al)
EU/1/08/483/034	120 filmom obloženih tableta (PCTFE/PVC/Al)
EU/1/08/483/035	180 filmom obloženih tableta (PCTFE/PVC/Al)
EU/1/08/483/036	360 filmom obloženih tableta (PCTFE/PVC/Al)
EU/1/08/483/052	120 filmom obloženih tableta (PVC/PE/PVDC/Al)
EU/1/08/483/053	180 filmom obloženih tableta (PVC/PE/PVDC/Al)
EU/1/08/483/054	360 filmom obloženih tableta (PVC/PE/PVDC/Al)

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Zomarist 50 mg/1000 mg

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Zomarist 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete  
vildagliptin/metforminklorid

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 50 mg vildagliptina i 1000 mg metforminklorida (što odgovara 780 mg metformina).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

Višestruko pakiranje: 120 (2 pakiranja od 60) filmom obloženih tableta.

Višestruko pakiranje: 180 (3 pakiranja od 60) filmom obloženih tableta.

Višestruko pakiranje: 360 (6 pakiranja od 60) filmom obloženih tableta.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju (blisteru) radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/08/483/016	120 filmom obloženih tableta (PA/Al/PVC/Al)
EU/1/08/483/017	180 filmom obloženih tableta (PA/Al/PVC/Al)
EU/1/08/483/018	360 filmom obloženih tableta (PA/Al/PVC/Al)
EU/1/08/483/034	120 filmom obloženih tableta (PCTFE/PVC/Al)
EU/1/08/483/035	180 filmom obloženih tableta (PCTFE/PVC/Al)
EU/1/08/483/036	360 filmom obloženih tableta (PCTFE/PVC/Al)
EU/1/08/483/052	120 filmom obloženih tableta (PVC/PE/PVDC/Al)
EU/1/08/483/053	180 filmom obloženih tableta (PVC/PE/PVDC/Al)
EU/1/08/483/054	360 filmom obloženih tableta (PVC/PE/PVDC/Al)

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Zomarist 50 mg/1000 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN



## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Zomarist 50 mg/850 mg filmom obložene tablete Zomarist 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete vildagliptin/metforminklorid

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Zomarist i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zomarist
3. Kako uzimati Zomarist
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Zomarist
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Zomarist i za što se koristi

Djelatne tvari Zomariste, vildagliptin i metformin pripadaju skupini lijekova koji se nazivaju „oralni antidijabetici“.

Zomarist se primjenjuje za liječenje bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Ovaj tip šećerne bolesti je također poznat kao dijabetes melitus neovisan o inzulinu. Zomarist se koristi kad se šećerna bolest ne može kontrolirati samo dijetom i tjelovježbom i/ili ostalim lijekovima koji se koriste za liječenje šećerne bolesti (inzulin ili sulfonilureja).

Šećerna bolest tipa 2 razvija se ako tijelo ne stvara dovoljno inzulina ili ako inzulin što ga stvara tijelo ne radi onako kako bi trebao. Bolest se također može razviti ako tijelo stvara previše glukagona.

I inzulin i glukagon stvara gušterača. Inzulin pomaže u snižavanju razine šećera u krvi, osobito poslije obroka. Glukagon potiče stvaranje šećera u jetri, što uzrokuje porast razine šećera u krvi.

#### Kako Zomarist djeluje

Obje djelatne tvari, vildagliptin i metformin, pomažu u kontroliranju razine šećera u krvi. Djelatna tvar vildagliptin djeluje tako da gušterača stvara više inzulina, a manje glukagona. Djelatna tvar metformin djeluje pomažući tijelu da bolje iskoristi inzulin. Ovaj lijek dokazano snižava razinu šećera u krvi, što može pomoći spriječiti komplikacije povezane s Vašom šećernom bolešću.

## 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zomarist

### Nemojte uzimati Zomarist

- ako ste alergični na vildagliptin, metformin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6). Ako mislite da biste mogli biti alergični na bilo što od navedenog, razgovarajte sa svojim liječnikom prije uzimanja Zomariste.
- ako imate nekontroliranu šećernu bolest, uz, primjerice, tešku hiperglikemiju (visoka razina glukoze u krvi), mučninu, povraćanje, proljev, brz gubitak tjelesne težine, laktacidozu (pogledajte „Rizik od laktacidoze” niže) ili ketoacidozu. Ketoacidoza je stanje u kojem se tvari koje se nazivaju ketonska tijela“nakupljaju u krvi i mogu dovesti do dijabetičke predkome. Simptomi uključuju bol u trbuhu, ubrzano i duboko disanje, pospanost ili Vam dah ima neobičan voćni miris.
- ako ste nedavno imali srčani udar ili imate zatajivanje srca ili ozbiljne probleme s cirkulacijom krvi ili poteškoće pri disanju koje mogu biti znak srčanih problema.
- ako imate jako smanjenu funkciju bubrega.
- ako imate tešku infekciju ili ste ozbiljno dehidrirali (izgubili ste mnogo tekućine iz Vašeg tijela).
- ako trebate napraviti kontrastno rendgensko snimanje (poseban rendgenski pregled koji uključuje injekciju kontrastnog sredstva). Također molimo pogledajte informacije o tome u dijelu „Upozorenja i mjere opreza”.
- ako imate problema s jetrom.
- ako pijete velike količine alkohola (bilo svaki dan ili samo s vremena na vrijeme).
- ako dojite (pogledajte također dio „Trudnoća i dojenje”).

### Upozorenja i mjere opreza

#### Rizik od laktacidoze

Zomarist može uzrokovati vrlo rijetku, ali vrlo ozbiljnu nuspojavu koja se naziva laktacidoza, osobito ako Vam bubrezi ne rade ispravno. Rizik od razvoja laktacidoze također je povećan uz nekontroliranu šećernu bolest, ozbiljne infekcije, dugotrajno gladovanje ili uzimanje alkohola, dehidraciju (dodatne informacije pogledajte niže), tegobe s jetrom i sva zdravstvena stanja u kojima dio tijela ima smanjenu opskrbu kisikom (kao što je akutna teška srčana bolest).

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas, obratite se liječniku za daljnje upute.

**Prestanite nakratko uzimati Zomarist ako imate stanje koje može biti povezano s dehidracijom** (značajan gubitak tjelesnih tekućina) kao što je jako povraćanje, proljev, vrućica, izloženost toplini ili ako pijete manje tekućine nego obično. Obratite se liječniku za daljnje upute.

**Prestanite uzimati Zomarist i odmah se obratite liječniku ili otidite u najbližu bolnicu ako osjetite neke od simptoma laktacidoze**, jer to stanje može dovesti do kome.

Simptomi laktacidoze uključuju:

- povraćanje
- bol u trbuhu (bol u abdomenu)
- grčevi u mišićima
- opće loše osjećanje uz jaki umor
- otežano disanje
- smanjena tjelesna temperatura i usporen rad srca

Laktacidoza je hitno stanje i mora se liječiti u bolnici.

Zomarist nije zamjena za inzulin. Stoga ne smijete uzimati Zomarist za liječenje šećerne bolesti tipa 1.

Ako imate ili ste imali bolest gušterače, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Zomarist.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Zomarist ako uzimate antidijabetički lijek iz skupine sulfonilureja. Da bi izbjegao nisku koncentraciju glukoze u krvi (hipoglikemija), Vaš će liječnik možda htjeti smanjiti Vašu dozu sulfonilureje kad je uzimate zajedno s Zomaristom.

Ako ste prethodno uzimali vildagliptin, ali ste ga morali prestati uzimati zbog jetrene bolesti, ne smijete uzimati ovaj lijek.

Česta komplikacija šećerne bolesti su dijabetičke kožne lezije. Savjetuje Vam se da se pridržavate preporuka za njegu kože i stopala koje Vam je dao liječnik ili medicinska sestra. Također Vam se savjetuje da posvetite posebnu pozornost novoj pojavi mjehurića ili čireva dok uzimate Zomarist. Ako se oni pojave, trebate se odmah obratiti liječniku.

Ako se morate podvrgnuti velikom kirurškom zahvatu, morate prestati uzimati lijek Zomarist tijekom i još neko vrijeme nakon zahvata. Liječnik će odlučiti kada morate prekinuti i kada ćete nastaviti s liječenjem lijekom Zomarist.

Testovi jetrene funkcije će se napraviti prije početka liječenja Zomaristom, potom tijekom prve godine u razmacima od tri mjeseca te poslije toga periodički. Razlog tome je nastojanje da se znakovi povišenih vrijednosti jetrenih enzima uoče što je moguće ranije.

Tijekom liječenja lijekom Zomarist, liječnik će Vam provjeravati funkciju bubrega najmanje jedanput godišnje ili češće ako ste starija osoba i/ili ako Vam se funkcija bubrega pogoršava.

Vaš će liječnik redovito provjeravati razinu šećera u krvi i urinu.

### **Djeca i adolescenti**

Zomarist se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata ispod 18 godina.

### **Drugi lijekovi i Zomarist**

Ako trebate dobiti injekciju kontrastnog sredstva koje sadrži jod u krvnu žilu, na primjer, u sklopu rendgenskog snimanja ili skeniranja, morate prestati uzimati lijek Zomarist prije ili u vrijeme injekcije. Liječnik će odlučiti kada morate prekinuti i kada ćete nastaviti s liječenjem lijekom Zomarist.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Možda ćete češće morati raditi pretrage glukoze u krvi ili testove funkcije bubrega ili će Vam liječnik trebati prilagoditi dozu lijeka Zomarist. Osobito je važno spomenuti sljedeće:

- glukokortikoide koji se obično koriste za liječenje upala
- beta-2 agoniste koji se obično koriste za liječenje poremećaja disanja
- druge lijekove koji se koriste za liječenje šećerne bolesti
- lijekove koji povećavaju stvaranje mokraće (diuretici)
- lijekove koji se primjenjuju za liječenje boli i upale (NSAIL i COX-2-inhibitori, kao što su ibuprofen i celekoksib)
- određene lijekove za liječenje povišenog krvnog tlaka (ACE inhibitori i antagonisti receptora angiotenzina II)
- neke lijekove koji utječu na štitnjaču
- neke lijekove koji utječu na živčani sustav
- neke lijekove koji se koriste za liječenje angine (npr. ranolazin)
- neke lijekove koji se koriste za liječenje HIV infekcije (npr. dolutegravir)
- neke lijekove koji se koriste za liječenje specifične vrste raka štitnjače (medularni rak štitnjače) npr. vandetanib)
- neke lijekove koji se koriste za liječenje žgaravice i peptičkog ulkusa (npr. cimetidin)

### **Zomarist s alkoholom**

Izbjegavajte prekomjerni unos alkohola dok uzimate Zomarist jer to može povećati rizik od laktacidoze (pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza”).

### **Trudnoća i dojenje**

- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Vaš liječnik će s Vama razgovarati o mogućim rizicima uzimanja Zomarist tijekom trudnoće.
- Nemojte uzimati Zomarist ako ste trudni ili dojite (također pogledajte „Nemojte uzimati Zomarist“).

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ako osjećate omaglicu dok uzimate Zomarist, nemojte upravljati vozilima niti raditi s alatima ili strojevima.

## **3. Kako uzimati Zomarist**

Količina Zomariste koju ljudi moraju uzimati ovisi o njihovu stanju. Liječnik će Vam reći točno koliko tableta Zomariste trebate uzimati.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna filmom obložena tableta od 50 mg/850 mg ili 50 mg/1000 mg koja se uzima dvaput na dan.

Ako imate smanjenu funkciju bubrega, liječnik Vam može propisati nižu dozu. Isto tako, ako uzimate lijek za šećernu bolest koji se zove sulfonilureja, liječnik Vam može propisati nižu dozu.

Liječnik Vam može propisati ovaj lijek sam ili zajedno s određenim drugim lijekovima koji snižavaju razinu šećera u krvi.

### **Kada i kako uzimati Zomarist**

- Tablete progutajte cijele sa čašom vode,
- Uzmite jednu tabletu ujutro i drugu navečer s obrokom ili odmah nakon obroka. Uzimanje tablete odmah nakon obroka smanjuje rizik od želučanih tegoba.

Nastavite slijediti svaki savjet o prehrani koji ste dobili od svog liječnika. Ako se trebate pridržavati dijabetičke dijeta za kontrolu tjelesne težine, onda svakako nastavite s njom i za vrijeme uzimanja Zomariste.

### **Ako uzmete više Zomariste nego što ste trebali**

Ako uzmete previše tableta Zomariste, ili ako je netko drugi uzeo Vaše tablete, **odmah se obratite liječniku ili ljekarniku**. Možda će biti potrebna medicinska pomoć. Ako trebate otići liječniku ili u bolnicu, pakiranje i ovu uputu o lijeku ponesite sa sobom.

### **Ako ste zaboravili uzeti Zomarist**

Ako ste zaboravili uzeti tabletu, uzmite ju uz sljedeći obrok, osim ako već nije vrijeme za uzimanje nove tablete. Nemojte uzeti dvostruku dozu (dvije tablete odjednom) kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

### **Ako prestanete uzimati Zomarist**

Nastavite uzimati ovaj lijek dok god Vam ga liječnik propisuje tako da može nastaviti kontrolirati Vaš šećer u krvi. Nemojte prestati uzimati Zomarist ako Vam to nije rekao Vaš liječnik. Ako imate pitanja o tome koliko dugo uzimati lijek, obratite se svom liječniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

## 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**Prestanite uzimati Zomarist i odmah otidite svom liječniku** ako osjetite sljedeće nuspojave:

- **Laktacidoza** (vrlo rijetko: može se javiti u do 1 na 10 000 osoba): Zomarist može uzrokovati vrlo rijetku, ali vrlo ozbiljnu nuspojavu koja se naziva laktacidoza (pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza”). Ako Vam se to dogodi, morate **prestati uzimati lijek Zomarist i odmah se obratiti liječniku ili otići u najbližu bolnicu**, jer laktacidoza može dovesti do kome.
- **Angioedem** (rijetko: može se javiti u do 1 na 1000 osoba): simptomi uključuju otečeno lice, jezik ili grlo, otežano gutanje, otežano disanje, iznenadno izbijanje osipa ili koprivnjače, što može upućivati na reakciju zvanu „angioedem”.
- **Bolest jetre (hepatitis)** (manje često: može se javiti u do 1 na 100 osoba): simptomi uključuju žutu boju kože i očiju, mučninu, gubitak apetita ili tamno obojenu mokraću, što može upućivati na bolest jetre (hepatitis).
- **Upala gušterače (pankreatitis)** (manje često: može se javiti u do 1 na 100 osoba): simptomi uključuju jaku i upornu bol u trbuhu (područje trbuha), koja bi se mogla proširiti do leđa te mučninu i povraćanje.

### Ostale nuspojave

Neki su bolesnici imali sljedeće nuspojave kada su uzimali Zomarist:

- Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba): grlobolja, curenje nosa, vrućica, osip koji svrbi, pojačano znojenje, bol u zglobovima, omaglica, glavobolja, nekontrolirano drhtanje, zatvor, mučnina, povraćanje, proljev, nadutost, žgaravica, bol u želucu i oko želuca (bol u trbuhu).
- Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba): umor, slabost, metalni okus, niska razina šećera u krvi, gubitak apetita, otečene šake, gležnjevi ili stopala (edem), zimica, upala gušterače, bol u mišićima.
- Vrlo rijetko (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba): znakovi visoke razine mliječne kiseline u krvi (poznato kao laktacidoza), kao što su omamljenost ili omaglica, jaka mučnina ili povraćanje, bol u trbuhu, nepravilni otkucaji srca ili duboko, ubrzano disanje; crvenilo kože, svrbež; snižena razina vitamina B12 (bljedilo, umor, psihički simptomi kao što su smetenost ili poremećaji pamćenja).

Nakon što je lijek stavljen u promet, prijavljene su i sljedeće nuspojave:

- Učestalost nije poznata (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka): lokalizirano ljuštenje kože ili mjehurići, upala krvnih žila (vaskulitis) koja može rezultirati kožnim osipom ili uzdignutim, plosnatim, crvenim, okruglim mrljama ispod površine kože ili stvaranjem modrica.

### Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#)**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati Zomarist

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
- Čuvati u originalnom pakiranju (blisteru) radi zaštite od vlage.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Zomarist sadrži

- Djelatne tvari su vildagliptin i metforminklorid.
- Jedna Zomarist 50 mg/850 mg filmom obložena tableta sadrži 50 mg vildagliptina i 850 mg metforminklorida (što odgovara 660 mg metformina).
- Jedna Zomarist 50 mg/1000 mg filmom obložena tableta sadrži 50 mg vildagliptina i 1000 mg metforminklorida (što odgovara 780 mg metformina).
- Drugi sastojci su: hidroksipropilceluloza, magnezijev stearat, hipromeloza, titanijev dioksid (E 171), žuti željezov oksid (E 172), makrogol 4000 i talk.

### Kako Zomarist izgleda i sadržaj pakiranja

Zomarist 50 mg/850 mg filmom obložene tablete su žute, ovalne tablete s oznakom „NVR” na jednoj strani i „SEH” na drugoj strani.

Zomarist 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete su tamnožute, ovalne tablete s oznakom „NVR” na jednoj strani i „FLO” na drugoj strani.

Zomarist je dostupan u pakiranjima od 10, 30, 60, 120, 180 ili 360 filmom obloženih tableta i u višestrukim pakiranjima od 120 (2x60), 180 (3x60) ili 360 (6x60) filmom obloženih tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja i jačine tableta.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

### Proizvođač

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nuremberg  
Njemačka

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovškova ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovenija

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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



**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>