

## **I PRIEDAS**

### **PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zomarist 50 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės  
Zomarist 50 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Zomarist 50 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg vildagliptino (*vildagliptinum*) ir 850 mg metformino hidrochlorido (*metformini hydrochloridum*) (atitinkančio 660 mg metformino).

Zomarist 50 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg vildagliptino (*vildagliptinum*) ir 1000 mg metformino hidrochlorido (*metformini hydrochloridum*) (atitinkančio 780 mg metformino).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Zomarist 50 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

Geltonos spalvos, ovali, nuožulniais kraštais plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „NVR“, o kitoje – „SEH“.

Zomarist 50 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės

Tamsiai geltonos spalvos, ovali, nuožulniais kraštais plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „NVR“, o kitoje – „FLO“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Zomarist skirtas 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems suaugusiems gydyti kartu su dieta ir fiziniais pratimais, siekiant geriau kontroliuoti glikemiją:

- pacientams, kuriems diabetas nėra tinkamai kontroliuojamas skiriant vien metformino hidrochlorido;
- pacientams, kuriems jau skiriamas gydymas atskirų vildagliptino ir metformino hidrochlorido tablečių deriniu;
- derinyje su kitais vaistiniais preparatais, skirtais diabetui gydyti, įskaitant insuliną, kai šių preparatų vartojimas neužtikrina tinkamos glikemijos kontrolės (turimi duomenys apie skirtingus derinius pateikiami 4.4, 4.5 ir 5.1 skyriuose).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Suaugusieji, kurių inkstų funkcija normali ( $GFG \geq 90$  ml/min.)

Skiriant glikemiją mažinantį gydymą, Zomarist dozę reikia parinkti individualiai, remiantis šiuo metu paciento vartojamais vaistiniais preparatais, veiksmingumu ir toleravimu bei neviršijant didžiausios

rekomenduojamos 100 mg vildagliptino paros dozės. Zomarist galima pradėti skirti po vieną 50 mg/850 mg arba 50 mg/1000 mg stiprumo tabletę du kartus per parą, vieną tabletę vartojant ryte ir kitą vakare.

- Pacientams, kuriems nepavyksta tinkamai kontroliuoti glikemijos vartojant didžiausią toleruojamą metformino monoterapijos dozę:

Pradinė Zomarist dozė turi atitikti po 50 mg du kartus skiriamą vildagliptino dozę (100 mg bendrąją paros dozę) ir paciento jau vartojamą metformino dozę.

- Atskiras vildagliptino ir metformino tabletes vartojantiems pacientams, kuriems keičiamas gydymas į Zomarist:

Reikia skirti tokią pradinę Zomarist dozę, kuri atitiktų jau vartojamas vildagliptino ir metformino dozes.

- Pacientams, kuriems nepavyksta tinkamai kontroliuoti glikemijos vartojant dvigubą metformino ir sulfonilurėjos derinį:

Zomarist dozė turi atitikti po 50 mg du kartus skiriamą vildagliptino dozę (100 mg bendrąją paros dozę) ir būti panaši į paciento jau vartojamą metformino dozę. Vartojant Zomarist kartu su sulfonilurėja, galima svarstyti mažesnės sulfonilurėjos dozės skyrimą, kad būtų sumažinta hipoglikemijos pasireiškimo rizika.

- Pacientams, kuriems nepavyksta tinkamai kontroliuoti glikemijos vartojant dvigubą insulino ir didžiausios toleruojamos metformino dozės derinį:

Zomarist dozė turi atitikti po 50 mg du kartus skiriamą vildagliptino dozę (100 mg bendrąją paros dozę) ir būti panaši į paciento jau vartojamą metformino dozę.

Vildagliptino ir metformino derinio su tiazolidindionu, kaip trijų preparatų vartojamų per burną derinio, saugumas ir veiksmingumas nenustatytas.

#### Specialios pacientų grupės

##### Senyvi pacientai (≥ 65 metų)

Kadangi metforminas išsiskiria pro inkstus, o senyvų pacientų inkstų funkcija linkusi silpnėti, Zomarist vartojantiems senyviems pacientams reikia reguliariai tirti inkstų funkciją (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

##### Inkstų funkcijos sutrikimas

Prieš pradedant gydymą vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra metformino, ir po to mažiausiai kasmet reikia vertinti GFG. Pacientams, kuriems yra padidėjusi inkstų funkcijos sutrikimo tolesnio progresavimo rizika, ir senyviems žmonėms inkstų funkciją reikia vertinti dažniau, pvz., kas 3-6 mėnesius.

Pageidautina didžiausią metformino paros dozę reikia dalyti į 2-3 paros dozes. Prieš svarstant galimybę pradėti gydymą metforminu pacientams, kurių GFG < 60 ml/min., reikia peržiūrėti veiksnius, kurie gali didinti pieno rūgšties acidozės riziką (žr. 4.4 skyrių).

Jei nėra tinkamo Zomarist stiprumo, vietoj fiksuotų dozių derinio reikia vartoti atskirus vieną veikliąją medžiagą turinčius komponentus.

| GFG ml/min. | Metforminas                                                                                                         | Vildagliptinas                   |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| 60-89       | Didžiausia paros dozė yra 3 000 mg.<br>Dėl silpnėjančios inkstų funkcijos galima apsvarstyti galimybę mažinti dozę. | Dozės koreguoti nereikia.        |
| 45-59       | Didžiausia paros dozė yra 2 000 mg.<br>Pradinė dozė yra ne daugiau kaip pusė didžiausios dozės.                     | Didžiausia paros dozė yra 50 mg. |
| 30-44       | Metformino vartoti negalima                                                                                         |                                  |
| < 30        | Metformino vartoti negalima.                                                                                        |                                  |

### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Zomarist negalima vartoti pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, taip pat tiems pacientams, kuriems, prieš pradedant gydymą, alaninaminotransferazės (ALT) ar aspartataminotransferazės (AST) aktyvumas daugiau nei 3 kartus viršija viršutinę normos ribą (VNR) (žr. 4.3, 4.4 ir 4.8 skyrius).

### *Vaikų populiacija*

Zomarist nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams (< 18 metų). Zomarist saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams (< 18 metų) neištirti. Duomenų nėra.

### Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Zomarist vartojant valgio metu ar iškart po valgio, galima sumažinti su metforminu susijusių nepageidaujamų virškinimo trakto sutrikimų pasireiškimą (taip pat žr. 5.2 skyrių).

## **4.3 Kontraindikacijos**

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Bet kokio tipo ūminė metabolinė acidozė (pvz., pieno rūgšties acidozė, diabetinė ketoacidozė).
- Diabetinė ketoacidozė.
- Diabetinė prekoma.
- Sunkus inkstų nepakankamumas (GFG < 30 ml/min.) (žr. 4.4 skyrių).
- Ūminės būklės, dėl kurių gali sutrikti inkstų funkcija, pvz.:
  - dehidracija,
  - sunki infekcija,
  - šokas,
  - kontrastinių medžiagų, kurių sudėtyje yra jodo, intravaskulinis skyrimas (žr. 4.4 skyrių).
- Ūminės ar lėtinės ligos, galinčios sukelti audinių hipoksiją, pvz.:
  - širdies ar kvėpavimo nepakankamumas,
  - neseniai įvykęs miokardo infarktas,
  - šokas.
- Kepenų nepakankamumas (žr. 4.2, 4.4 ir 4.8 skyrius).
- Ūminis apsinuodijimas alkoholiu, alkoholizmas.
- Žindymas (žr. 4.6 skyrių).

## **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

### Bendrosios pastabos

Zomarist nėra insulino pakaitalas pacientams, kuriems reikia gydymo insulinu. Todėl Zomarist negalima vartoti I tipo diabetu sergantiems pacientams.

### Pieno rūgšties acidozė

Pieno rūgšties acidozės, labai reta, bet sunki metabolinė komplikacija, dažniausiai pasireiškia esant ūminiam inkstų funkcijos susilpnėjimui, širdies ir plaučių ligai arba sepsiui. Esant ūminiam inkstų funkcijos susilpnėjimui, metforminas kaupiasi ir didina pieno rūgšties acidozės riziką.

Esant dehidracijai (sunkiam viduriavimui ar vėmimui, karščiavimui ar sumažėjusiam skysčių vartojimui), reikia laikinai nutraukti metformino vartojimą ir rekomenduojama kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą.

Vaistinius preparatus, kurie gali sukelti ūminį inkstų funkcijos sutrikimą (pvz., antihipertenzinius vaistinius preparatus, diuretikus ir NVNU), metforminu gydomiems pacientams reikia skirti atsargiai.

Kiti pieno rūgšties acidozės rizikos veiksniai yra piktnaudžiavimas alkoholiu, kepenų nepakankamumas, nepakankamai kontroliuojamas diabetas, ketonemija, ilgalaikis badavimas ir su hipoksija susijusios būklės, taip pat vaistinių preparatų, kurie gali sukelti pieno rūgšties acidozę, vartojimas kartu (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Pacientus ir (arba) globėjus reikia informuoti apie pieno rūgšties acidozės riziką. Pieno rūgšties acidozei būdingas acidozinis dusulys, pilvo skausmas, raumenų mėšlungis, astenija ir hipotermija, po kurių ištinka koma. Įtarus simptomus, pacientas turi nutraukti metformino vartojimą ir nedelsdamas kreiptis pagalbos į medikus. Diagnostiniai laboratorinių tyrimų duomenys yra sumažėjęs kraujo pH (< 7,35), padidėjusi laktatų koncentracija plazmoje (> 5 mmol/l) ir padidėjęs anijoninis tarpas bei laktatų / piruvatų santykis.

#### Jodo turinčių kontrastinių medžiagų skyrimas

Jodo turinčių kontrastinių medžiagų suleidus į kraujagysles, gali pasireikšti kontrastinių medžiagų sukeliama nefropatija, dėl to gali kauptis metforminas ir padidėti pieno rūgšties acidozės rizika. Prieš vizualizacijos procedūrą arba jos metu metformino vartojimą reikia nutraukti. Vėl vartoti galima tik praėjus ne mažiau kaip 48 valandoms po procedūros ir tik jei buvo atlikti tyrimai, kurie parodė stabilią inkstų funkciją (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

#### Pacientai, kuriems diagnozuotos arba įtariamos mitochondrinės ligos

Pacientams, kuriems diagnozuotos mitochondrinės ligos, pvz., mitochondrinės encefalopatijos su pieno rūgšties acidoze ir į insultą panašiais epizodais (angl. Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes, MELAS) sindromas ir iš motinos paveldėtas diabetas bei kurtumas (angl. Maternal inherited diabetes and deafness, MIDD), metformino vartoti nerekomenduojama dėl pieno rūgšties acidozės paūmėjimo ir neurologinių komplikacijų, dėl kurių gali pasunkėti liga, rizikos.

Jei pavartojus metformino atsiranda požymių ir simptomų, būdingų MELAS sindromui arba MIDD, reikia nedelsiant nutraukti gydymą metforminu ir greitai atlikti diagnostinį įvertinimą.

#### Inkstų funkcija

Prieš pradedant gydymą ir paskui reguliariai reikia vertinti GFG (žr. 4.2 skyrių). Metformino negalima vartoti pacientams, kurių GFG < 30 ml/min., jo vartojimą reikia laikinai nutraukti, esant būklėms, kurios sutrikdo inkstų funkciją (žr. 4.3 skyrių).

Kartu vartoti vaistinių preparatų, kurie gali pažeisti inkstų funkciją, sukelti reikšmingų hemodinamikos pokyčių ar slopinti inkstų transporto mechanizmus ir didinti sisteminę metformino ekspoziciją, reikia atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

#### Kepenų funkcijos sutrikimas

Zomarist negalima gydyti pacientų, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, taip pat tiems pacientams, kuriems, prieš pradedant gydymą, ALT ar AST aktyvumas daugiau nei 3 kartus viršija viršutinę normos ribą (VNR) (žr. 4.2, 4.3 ir 4.8 skyrių).

#### Kepenų fermentų koncentracijos stebėjimas

Nustatyta retų kepenų funkcijos sutrikimo (įskaitant hepatitą) atvejų vartojant vildagliptiną. Minėtais atvejais, pacientams paprastai nepasireiškė simptomų ir nebuvo klinikinių padarinių, o kepenų funkcija normalizavosi nutraukus gydymą. Prieš pradedant gydymą Zomarist, reikia atlikti kepenų funkcijos tyrimus (KFT), kad būtų žinomos pradinės jų vertės. Pirmaisiais gydymo Zomarist metais kepenų funkciją reikia tirti kas tris mėnesius ir reguliariai - vėlesniais gydymo metais. Pacientams, kuriems nustatoma padidėjusi transaminazių koncentracija, tyrimo rezultatui patvirtinti reikia atlikti antrąjį kepenų funkcijos tyrimą (KFT), vėliau šiuos tyrimus reikia dažnai kartoti, kol pakitęs rodiklis --iai) pasidarys normalus (-ūs). Jeigu AST ar ALT koncentracija išlieka padidėjusi 3 ar daugiau kartų

virš viršutinės normos ribos VNR, gydymą Zomarist rekomenduojama nutraukti. Pacientai, kuriems pasireiškia gelta ar kiti kepenų funkcijos sutrikimo simptomai, turi nutraukti Zomarist vartojimą.

Po to, kai nutraukus Zomarist vartojimą kepenų funkcija tampa normalia, negalima atnaujinti gydymo Zomarist.

### Odos sutrikimai

Ikiklinikinių toksiskumo tyrimų metu stebėtas beždžionių galūnių odos pažeidimas, įskaitant pūslių susidarymą ir išopėjimą (žr. 5.3 skyrių). Nors klinikinių tyrimų metu padidėjusio odos pažeidimo dažnio nebuvo stebėta, pacientų su diabetinėmis odos komplikacijomis gydymo patirties yra nedaug. Be to, vaistinių preparatų pateikus į rinką gauta pranešimų apie pūslineis ir eksfoliacinius odos pažeidimus. Todėl be įprastinės medicininės priežiūros diabetu sergančius pacientus rekomenduojama stebėti dėl galimų odos sutrikimų, pvz., pūslių susidarymo ir išopėjimo.

### Ūminis pankreatitas

Vildagliptino vartojimas buvo susijęs su ūminio pankreatito išsivystymo rizika. Pacientai turi būti informuoti apie ūminiam pankreatitui būdingą simptomą.

Įtarus pankreatitą, vildagliptino vartojimą reikia nutraukti; vildagliptino negalima pradėti vartoti jeigu yra patvirtintas ūminis pankreatitas. Reikia laikytis atsargumo gydant pacientus, kuriems yra buvęs ūminis pankreatitas.

### Hipoglikemija

Žinoma, kad sulfonilurėjos preparatai sukelia hipoglikemiją. Pacientams, vartojantiems vildagliptiną kartu su sulfonilurėja, gali pasireikšti hipoglikemija. Kad būtų sumažinta hipoglikemijos pasireiškimo rizika, galima svarstyti mažesnės sulfonilurėjos dozės skyrimą.

### Operacija

Operacijos metu taikant bendrąją, spinalinę arba epidurinę nejautrą, metformino vartojimą reikia nutraukti. Gydymą galima atnaujinti praėjus ne mažiau kaip 48 valandoms po operacijos arba po maitinimo per burną atnaujinimo ir tik jei buvo atlikti tyrimai, kurie parodė stabilią inkstų funkciją.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Zomarist sąveikos tyrimų neatlikta. Toliau pateikiama informacija atspindi turimus duomenis apie kiekvieną veikliąją medžiagą.

### Vildagliptinas

Vildagliptino sąveikos su kitais kartu vartojamais vaistiniais preparatais tikimybė nedidelė. Kadangi vildagliptinas nėra citochromo P (CYP) 450 fermentų sistemos substratas, neslopina ir neindukuoja CYP 450 fermentų, todėl nėra tikėtina, kad jis sąveikautų su veikliosiomis medžiagomis, kurios yra šių fermentų substratai, inhibitoriai ar induktoriai.

Klinikinių tikslinės populiacijos tyrimų, kuriuose kartu su vildagliptinu buvo vartojama geriamųjų vaistinių preparatų nuo diabeto pioglitazono, metformino ir gliburido, rezultatai neparodė jokios kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos.

Vaistinių preparatų sąveikos tyrimų, kai sveikiems savanoriams kartu su vildagliptinu buvo skiriama digoksino (P-glikoproteino substrato) ir varfarino (CYP2 C9 substrato), metu nenustatyta jokios kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos.

Sveikiems savanoriams buvo tirta sąveika su amlodipinu, ramiprilu, valsartanu ir simvastatinu. Tyrimų metu nenustatyta jokios kliniškai reikšmingos farmakokinetinės šių preparatų sąveikos su vildagliptinu. Tačiau tokia sąveika netirta tikslinėje populiacijoje.

#### Deriniai su AKF inhibitoriais

Gali būti padidinta angioneurozinės edemos rizika pacientams, kartu vartojantiems AKF inhibitorių (žr. 4.8 skyrių).

Kaip ir kitų geriamųjų vaistinių preparatų nuo diabeto, vildagliptino gliukozės koncentraciją kraujyje mažinantį poveikį gali slopinti tam tikros veikliosios medžiagos, pvz., tiazidai, kortikosteroidai, skydliaukės preparatai ir simpatomimetikai.

#### Metforminas

##### Nerekomenduojami deriniai

###### Alkoholis

Intoksikacija alkoholiu yra susijusi su padidėjusia pieno rūgšties acidozės rizika, ypač badavimo, prastos mitybos ar kepenų funkcijos sutrikimo atvejais.

###### Jodo turinčios kontrastinės medžiagos

Prieš vizualizacijos procedūrą arba jos metu metformino vartojimą reikia nutraukti. Vėl vartoti galima tik praėjus ne mažiau kaip 48 valandoms po procedūros ir tik jei buvo atlikti tyrimai, kurie parodė stabilią inkstų funkciją (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

##### Deriniai, kuriuos vartojant reikia imtis atsargumo priemonių

Kai kurie vaistiniai preparatai gali neigiamai veikti inkstų funkciją ir gali didinti pieno rūgšties acidozės riziką, pvz., NVNU, įskaitant selektyviuosius ciklooksigenazės (COX) II inhibitorius, AKF inhibitoriai, angiotenzino II receptorių blokatoriai ir diuretikai, ypač kilpiniai diuretikai. Pradedant vartoti arba vartojant tokius vaistinius preparatus kartu su metforminu, reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją.

Gliukokortikoidai, beta 2 adrenoreceptorių agonistai ir diuretikai pasižymi hiperglikeminiu poveikiu. Apie tai reikia informuoti pacientą bei dažniau tirti gliukozės kiekį jo kraujyje, ypač gydymo pradžioje. Skiriant kartu su minėtais preparatais ar nutraukiant šių derinių vartojimą, gali reikėti koreguoti Zomarist dozę.

Angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriai gali mažinti gliukozės kiekį kraujyje. Prireikus reikia koreguoti padidėjusį gliukozės kiekį kraujyje mažinančio preparato dozę, kai jo skiriama kartu su šiais vaistiniais preparatais ir baigus pastarųjų vartojimą.

Vaistinių preparatų, kurie sąveikauja su dažniausiomis inkstų kanalėlių transporto sistemomis, dalyvaujančiomis metformino eliminacijoje pro inkstus (pvz., organinių katijonų nešiklio-2 [angl. *organic cationic transporter-2*, OCT2] ar daugelio vaistinių preparatų ir toksinų šalinimo [angl. *multidrug and toxin extrusion*, MATE] inhibitorių, tokių kaip ranolazinas, vandetanibas, dolutegraviras ir cimetidinas), vartojimas kartu gali didinti sisteminę metformino ekspoziciją.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Nėštumas

Reikiamų duomenų apie Zomarist vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė didelių vildagliptino dozių toksinį poveikį reprodukcijai. Metformino tyrimai su gyvūnais toksinio poveikio reprodukcijai neparodė. Su gyvūnais atlikti vildagliptino ir metformino tyrimai neparodė teratogeninio poveikio, tačiau skiriant patelėms toksiškas dozes stebėtas toksinis poveikis vaisiui (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Zomarist nėštumo metu vartoti negalima.

### Žindymas

Tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad tiek metformino, tiek vildagliptino išsiskiria į gyvūnų pieną. Nežinoma, ar vildagliptino išsiskiria į motinos pieną, tačiau nedidelis metformino kiekis į pieną išskiriamas. Dėl galimo su metformino poveikiu susijusio hipoglikemijos pavojaus naujagimiui bei neturint duomenų apie vildagliptino išsiskyrimą į moters pieną, Zomarist negalima vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių).

#### Vaisingumas

Poveikio žmogaus vaisingumui, susijusio su Zomarist vartojimu, tyrimų neatlikta (žr. 5.3 skyrių).

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Pacientai, kuriems gali pasireikšti svaigulys, kaip nepageidaujama reakcija, turėtų vengti vairuoti automobilį ar valdyti mechanizmus.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

##### Santrauka apie saugumą

Saugumo duomenys buvo surinkti iš 6 197 pacientų, vartojusių vildagliptino ir metformino derinį atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu. Iš šių pacientų, 3 698 pacientai vartojo vildagliptino ir metformino derinį, o 2 499 pacientai vartojo placebo ir metforminą.

Klinikinių tyrimų su Zomarist gydomais pacientais neatlikta. Tačiau nustatytas Zomarist ir kartu skiriamų atskirų vildagliptino bei metformino preparatų biologinis ekvivalentiškumas (žr. 5.2 skyrių).

Dauguma nepageidaujamų reakcijų buvo nesunkios ir laikinos, dėl jų gydymo nutraukti nereikėjo. Nenustatyta priklausomybės tarp nepageidaujamų reakcijų ir amžiaus, etninės grupės, vaistinio preparato vartojimo trukmės ar paros dozės. Vildagliptino vartojimas yra susijęs su pankreatito išsivystymo rizika. Gauta pranešimų apie pieno rūgšties acidozės atvejus po metformino vartojimo, ypač pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi (žr. 4.4 skyrių).

##### Lentelės forma pateiktos nepageidaujamos reakcijos

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios pacientams, kurie dvigubai aklų klinikinių tyrimų metu vartojo vien vildagliptino arba šiuo vaistiniu preparatu papildant jau taikomą gydymą, išvardytos toliau pagal organų sistemų klases ir absoliutų pasireiškimo dažnį. Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\,000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\,000$  iki  $< 1/1\,000$ ), labai retas ( $< 1/10\,000$ ), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

**1 lentelė Nepageidaujamos reakcijos, registruotos pacientams, kurie klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką vartojo vildagliptino ir metformino (kaip atskirus vieną veikliąją medžiagą turinčius komponentus arba fiksuotų dozių derinį), arba kartu su kitais vaistiniais preparatais nuo diabeto**

| Organų sistemų klasė – nepageidaujama reakcija                           | Dažnis       |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>Infekcijos ir infestacijos</b>                                        |              |
| Viršutinių kvėpavimo takų infekcija                                      | Dažnas       |
| Nazofaringitas                                                           | Dažnas       |
| <b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>                                 |              |
| Hipoglikemija                                                            | Nedažnas     |
| Sumažėjęs apetitas                                                       | Nedažnas     |
| Sulėtėjusi vitamino B <sub>12</sub> rezorbcija ir pieno rūgšties acidozė | Labai retas* |

|                                                                                                                                                                                                                                                                              |                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Nervų sistemos sutrikimai</b>                                                                                                                                                                                                                                             |                               |
| Svaigulys                                                                                                                                                                                                                                                                    | Dažnas                        |
| Galvos skausmas                                                                                                                                                                                                                                                              | Dažnas                        |
| Tremoras                                                                                                                                                                                                                                                                     | Dažnas                        |
| Metalo skonis burnoje                                                                                                                                                                                                                                                        | Nedažnas                      |
| <b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>                                                                                                                                                                                                                                          |                               |
| Vėmimas                                                                                                                                                                                                                                                                      | Dažnas                        |
| Viduriavimas                                                                                                                                                                                                                                                                 | Dažnas                        |
| Pykinimas                                                                                                                                                                                                                                                                    | Dažnas                        |
| Gastroezofaginio reflukso liga                                                                                                                                                                                                                                               | Dažnas                        |
| Pilvo pūtimas                                                                                                                                                                                                                                                                | Dažnas                        |
| Vidurių užkietėjimas                                                                                                                                                                                                                                                         | Dažnas                        |
| Pilvo ir viršutinės pilvo dalies skausmas                                                                                                                                                                                                                                    | Dažnas                        |
| Pankreatitas                                                                                                                                                                                                                                                                 | Nedažnas                      |
| <b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>                                                                                                                                                                                                                           |                               |
| Hepatitis                                                                                                                                                                                                                                                                    | Nedažnas                      |
| <b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>                                                                                                                                                                                                                                   |                               |
| Hiperhidrozė                                                                                                                                                                                                                                                                 | Dažnas                        |
| Niežulys                                                                                                                                                                                                                                                                     | Dažnas                        |
| Išbėrimas                                                                                                                                                                                                                                                                    | Dažnas                        |
| Dermatitas                                                                                                                                                                                                                                                                   | Dažnas                        |
| Eritema                                                                                                                                                                                                                                                                      | Nedažnas                      |
| Dilgėlinė                                                                                                                                                                                                                                                                    | Nedažnas                      |
| Eksfoliaciniai ir bulioziniai (pūsliniai) odos pažeidimai, įskaitant buliozinį (pūslinį) pemfigoidą                                                                                                                                                                          | Dažnis nežinomas <sup>†</sup> |
| Odos vaskulitas                                                                                                                                                                                                                                                              | Dažnis nežinomas <sup>†</sup> |
| <b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>                                                                                                                                                                                                                     |                               |
| Artralgija                                                                                                                                                                                                                                                                   | Dažnas                        |
| Mialgija                                                                                                                                                                                                                                                                     | Nedažnas                      |
| <b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>                                                                                                                                                                                                                   |                               |
| Astenija                                                                                                                                                                                                                                                                     | Dažnas                        |
| Nuovargis                                                                                                                                                                                                                                                                    | Nedažnas                      |
| Drebulys                                                                                                                                                                                                                                                                     | Nedažnas                      |
| Periferinė edema                                                                                                                                                                                                                                                             | Nedažnas                      |
| <b>Tyrimai</b>                                                                                                                                                                                                                                                               |                               |
| Pakitę kepenų funkcijos tyrimų rodikliai                                                                                                                                                                                                                                     | Nedažnas                      |
| * Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos pacientams, kuriems buvo skirta metformino monoterapija ir nepastebėtos pacientams, kurie vartojo vildagliptino ir metformino fiksuotų dozių derinį. Daugiau informacijos pateikta metformino preparato charakteristikų santraukoje. |                               |
| <sup>†</sup> Duomenys, po vaistinio preparato pateikimo į rinką.                                                                                                                                                                                                             |                               |

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

##### Vildagliptinas

##### Kepenų pažeidimas

Vartojant vildagliptino, nustatyta retų kepenų funkcijos sutrikimo (įskaitant hepatitą) atvejų. Minėtais atvejais, pacientams paprastai nepasireiškė simptomų ir nebuvo klinikinių padarinių, o kepenų funkcija normalizavosi nutraukus gydymą. Iki 24 savaičių trukmės kontroliuojamų gydymo vienu preparatu ar kombinuoto gydymo tyrimų duomenimis, ALT ar AST aktyvumo padidėjimas 3 ar daugiau kartų viršijantis VNR (nustatytas bent 2 iš eilės tyrimų metu arba paskutiniojo gydymo vizito metu) nustatytas, 0,2 %, po 50 mg vildagliptino vieną kartą per parą vartojusiems pacientams, 0,3 % po 50 mg vildagliptino du kartus per parą vartojusiems pacientams ir 0,2 % kitus palyginamuosius preparatus vartojusiems pacientams. Šis transaminazių aktyvumo padidėjimas paprastai buvo besimptomis, neprogresavo ir nebuvo susijęs su cholestaze ar gelta.

##### Angioedema

Skiriant vildagliptino retai pasireiškė angioedema, kurios dažnis buvo panašus kaip ir kontrolinių asmenų grupėje. Angioedemos atvejų pasireiškė dažniau, kai vildagliptino buvo skiriama kartu su AKF inhibitoriumi. Dauguma šių atvejų buvo nesunkūs ir praėjo savaime toliau vartojant vildagliptino.

#### Hipoglikemija

Hipoglikemija buvo nedažna, kai buvo skiriama vildagliptino monoterapija (0,4 %) palyginamuosiuose kontroliuojamuose monoterapijos tyrimuose su aktyviu palyginamuoju preparatu arba placebo (0,2 %). Nebuvo pranešta apie sunkius ar rimtus hipoglikemijos reiškinius. Skiriant kartu su metforminu, hipoglikemija pasireiškė 1 % vildagliptino ir 0,4 % placebo vartojusių pacientų. Pridėjus pioglitazoną, hipoglikemija pasireiškė 0,6 % vildagliptino ir 1,9 % placebo vartojusių pacientų. Pridėjus sulfonilurės darinio, hipoglikemija pasireiškė 1,2 % vildagliptino ir 0,6 % placebo vartojusių pacientų. Pridėjus sulfonilurės darinio ir metformino, hipoglikemija pasireiškė 5,1 % vildagliptino ir 1,9 % placebo vartojusių pacientų. Pacientams, vartojusiems vildagliptiną kartu su insulinu, hipoglikemijos dažnis buvo 14 % vildagliptino ir 16 % vartojusių placebo.

#### Metforminas

##### *Sulėtėjusi vitamino B<sub>12</sub> rezorbcija*

Ilgai gydant metforminu, labai retai gali sulėtėti vitamino B<sub>12</sub> rezorbcija ir sumažėti jo kiekis serume. Į tai reikia atsižvelgti, jei pacientas susergera megaloblastine anemija.

##### *Kepenų funkcija*

Pranešta pavienių pakitusių kepenų funkcijos rodiklių ar hepatito atvejų, šie reiškiniai išnyksta nutraukus metformino vartojimą.

##### *Virškinimo trakto sutrikimai*

Neigiamų virškinimo trakto reakcijų dažniausiai pasireiškia gydymo pradžioje ir daugeliu atveju jie išnyksta savaime. Norint išvengti šių sutrikimų, patariama metformino paros dozę vartoti per 2 kartus valgio metu arba po jo. Be to, vaistinis preparatas virškinimo trakte geriau toleruojamas, kai dozė didinama lėtai.

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas [naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

## **4.9 Perdozavimas**

Duomenų apie Zomarist perdozavimą nėra.

#### Vildagliptinas

Duomenų apie vildagliptino perdozavimą yra nedaug.

##### Simptomai

Informacija apie galimus vildagliptino perdozavimo simptomus gauta didėjančių dozių toleravimo tyrimo metu, kuriame dalyvavę sveiki savanoriai vildagliptino vartojo 10 dienų. Kai dozė buvo 400 mg, registruoti trys raumenų skausmo atvejai bei pavieniai nesunkios ir laikinos parestezijos, karščiavimo, edemos ir laikino lipazės aktyvumo padidėjimo atvejai. Kai dozė buvo 600 mg, vienam asmeniui pasireiškė pėdų ir rankų edema, padidėjo kreatinfosfokinazės (KFK), AST aktyvumas, C reaktyvaus baltymo (CRB) ir mioglobino koncentracija. Dar trims asmenims pasireiškė pėdų edema, dviem atvejais kartu buvo ir parestezija. Visi simptomai ir laboratorinių rodiklių pakitimai nutraukus tiriamojo vaistinio preparato vartojimą išnyko be gydymo.

## Metforminas

Didelė metformino dozė (ar kai yra papildomų rizikos veiksnių) gali sukelti laktatinę acidozę, kuriai pasireiškus būtina skubi medicininė pagalba, todėl ligonis turi būti gydomas ligoninėje.

## Gydymas

Metforminas veiksmingiausiai iš organizmo pašalinamas hemodializės būdu. Tačiau vildagliptino negalima pašalinti hemodializės būdu, nors šiuo būdu galima pašalinti pagrindinį hidrolizės metu susidariusį metabolitą (LAY 151). Perdozavimo atveju rekomenduojamas simptominis gydymas.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – vaistiniai preparatai, vartojami diabetui gydyti, geriamųjų gliukozės kiekį kraujyje mažinančių vaistinių preparatų deriniai, ATC kodas – A10BD08

### Veikimo mechanizmas

Zomarist sudėtyje yra dvi padidėjusį gliukozės kiekį kraujyje mažinančios veikliosios medžiagos, pasižyminčios panašiu veikimo mechanizmu gerinant 2 tipo diabetu sergančių pacientų glikemijos kontrolę: vildagliptinas, kasos saleles aktyvinantis preparatas, ir metformino hidrochloridas, biguanidų klasės atstovas.

Vildagliptinas, kasos saleles aktyvinantis preparatas, yra stiprus ir selektyvus dipeptidilpeptidazės-4 (DPP-4) inhibitorius. Metforminas pirmiausia veikia mažindamas endogeninę gliukozės gamybą kepenyse.

### Farmakodinaminis poveikis

#### Vildagliptinas

Vildagliptinas pirmiausia veikia slopindamas DPP-4. Šis fermentas atsakingas už hormonų inkretinų GPP-1 (į gliukagoną panašaus peptido-1) ir GIP (nuo gliukozės priklausomo insulinotropinio polipeptido) degradaciją.

Pavartojus vildagliptino, greitai ir visiškai nuslopinamas DPP-4 aktyvumas, todėl padidėja endogeninių hormonų inkretinų GPP-1 ir GIP kiekis nevalgius ir po valgio.

Didindamas šių endogeninių hormonų inkretinų kiekį, vildagliptinas padidina beta ląstelių jautrumą gliukozei, dėl to pagerėja nuo gliukozės priklausoma insulino sekrecija. 2 tipo diabetu sergančių pacientų gydymas 50-100 mg vildagliptino paros doze reikšmingai pagerino beta ląstelių funkcijos žymenis, įskaitant HOMA-β (Homeostazės modelio įvertinimas, angl. *Homeostasis Model Assessment-β*), proinsulino ir insulino santykį bei beta ląstelių atsaką į dažno maisto tolerancijos testą rodiklius. Diabetu nesergantiems asmenims (kurių gliukozės koncentracija normali), vildagliptinas nestimuliuoja insulino sekrecijos ir nemažina gliukozės koncentracijos.

Didindamas endogeninio GPP-1 kiekį, vildagliptinas taip pat padidina alfa ląstelių jautrumą gliukozei, dėl to gliukagono sekrecija labiau priklauso nuo gliukozės koncentracijos.

Kadangi dėl padidėjusio hormonų inkretinų kiekio padidėja insulino ir gliukagono santykis hiperglikemijos metu, sumažėja gliukozės gamyba kepenyse nevalgius ir po valgio, todėl sumažėja gliukozės koncentracija.

Žinoma, kad padidėjęs GPP-1 kiekis lėtina skrandžio ištuštinimą, bet gydymo vildagliptinu metu šis poveikis nepasireiškia.

### Metforminas

Metforminas yra padidėjęs gliukozės kiekį kraujyje mažinantis biguanidas; jis mažina tiek bazinį, tiek padidėjusį po valgio (postprandinį) gliukozės kiekį kraujo plazmoje. Preparatas nestimuliuoja insulino sekrecijos ir todėl nesukelia hipoglikemijos bei nedidina kūno svorio.

Metforminas gali mažinti gliukozės koncentraciją trimis būdais:

- mažinti gliukozės susidarymą kepenyse, slopindamas gliukoneogenezę ir glikogenolizę,
- gerinti periferinį gliukozės įsisavinimą ir suvartojimą raumenyse, nedaug didindamas raumenų jautrumą insulinui,
- lėtinti gliukozės rezorbciją žarnyne.

Metforminas stimuliuoja glikogeno sintezę ląstelėse, aktyvindamas glikogeno sintetazę bei didina specifinių tipų gliukozės transporto mechanizmų ląstelės membranoje (GLUT-1 ir GLUT-4) pajėgumą.

Nepriklausomai nuo poveikio glikemijai, metforminas pasižymi palankiu poveikiu žmogaus organizmo lipidų apykaitai. Tai įrodyta kontroliuojamųjų vidutinės ir ilgos trukmės klinikinių tyrimų metu, skiriant terapines metformino dozes: metforminas sumažina bendrojo cholesterolio, mažo tankio lipoproteinų cholesterolio ir trigliceridų kiekį kraujyje serume.

Prospektyvinio randomizuoto UKPDS (Jungtinės Karalystės prospektyvinio diabeto tyrimo, angl. *UK Prospective Diabetes Study*) tyrimo metu nustatyta ilgalaikė intensyvaus gliukozės kontroliavimo kraujyje nauda sergantiesiems 2 tipo diabetu. Viršsvorio turinčių pacientų, kuriems tik dieta buvo neveiksminga, gydymo metforminu rezultatų analizė įrodė, kad:

- metformino vartojusių pacientų grupėje reikšmingai sumažėjo absoliuti visų su cukriniu diabetu susijusių komplikacijų pasireiškimo rizika (29,8 atvejo/1 000 pacientų per metus), palyginus su tik dieta gydytų pacientų grupe (43,3 atvejo/1 000 pacientų per metus,  $p = 0,0023$ ) ir palyginus su sulfonilurės preparatais ar tik insulinu gydytų pacientų grupėmis (40,1 atvejo/1 000 pacientų per metus,  $p = 0,0034$ );
- reikšmingai sumažėjo su diabetu susijusio mirtingumo absoliuti rizika: 7,5 atvejo/1 000 pacientų per metus metformino vartojusių pacientų grupėje, lyginant su 12,7 atvejo/1 000 pacientų per metus tik dieta gydytų pacientų grupėje ( $p = 0,017$ );
- reikšmingai sumažėjo bendrojo mirtingumo absoliuti rizika: 13,5 atvejo/1 000 pacientų per metus metformino vartojusių pacientų grupėje, lyginant su 20,6 atvejo/1 000 pacientų per metus tik dieta gydytų pacientų grupėje ( $p = 0,011$ ) ir 18,9 atvejo/1 000 pacientų per metus sulfonilurės preparatais ar tik insulinu gydytų pacientų grupėmis ( $p = 0,021$ );
- reikšmingai sumažėjo miokardo infarkto absoliuti rizika: 11 atvejų/1 000 pacientų per metus metformino vartojusių pacientų grupėje, lyginant su 18 atvejų/1 000 pacientų per metus tik dieta gydytų pacientų grupėje ( $p = 0,01$ ).

### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Pacientams, kurių glikemijos kontrolė nepaisant vartojamos metformino monoterapijos buvo nepakankama, pridėjus vildagliptino, po 6 gydymo mėnesių statistiškai reikšmingai sumažėjo vidutinis HbA<sub>1c</sub> kiekis, lyginant su placebo (atitinkamai - 0,7 % ir - 1,1 % vildagliptino 50 mg ir 100 mg grupėse). Pacientų, kuriems pasiektas  $\geq 0,7$  % HbA<sub>1c</sub> sumažėjimas lyginant su pradiniu, dalis buvo statistiškai reikšmingai didesnė abiejose gydymo vildagliptinu ir metforminu grupėse (atitinkamai 46 % ir 60 %), palyginus su metformino ir placebo grupe (20 %).

24 savaičių tyrimo metu palygintas vildagliptino (vartojant po 50 mg du kartus per parą) ir pioglitazono (vartojant po 30 mg kartą per parą) poveikis pacientams, kuriems, vartojant metformino (vidutinė paros dozė 2020 mg), kontrolė buvo nepakankama. Prie metformino pridėjus vildagliptiną, vidutinis pradinio HbA<sub>1c</sub> kiekio (8,4 %) sumažėjimas buvo - 0,9 %, o pridėjus pioglitazoną prie metformino – 1,0 %. Pacientų, kurie vartojo pioglitazoną kartu su metforminu, svoris padidėjo vidutiniškai 1,9 kg, lyginant su pacientų, kurie vartojo vildagliptiną kartu su metforminu, svoris padidėjo vidutiniškai 0,3 kg.

Klinikinio tyrimo, trukusio 2 metus, metu palygintas vildagliptino (vartojant po 50 mg per parą) ir glimepirido (vartojant iki 6 mg per parą, vidutinė dozė antraisiais metais 4,6 mg) poveikis metforminą (vidutinė paros dozė 1894 mg) vartojantiems pacientams. Po 1-ųjų tyrimo metų prie metformino pridėjus vildagliptiną, HbA<sub>1c</sub> kiekio (nuo pradinio 7,3 %) sumažėjimas buvo - 0,4 %, o pridėjus glimepiridą prie metformino - - 0,5 %. Vartojančiųjų vildagliptiną kūno svorio pokytis buvo - 0,2 kg lyginant su + 1,6 kg tarp vartojančiųjų glimepiridą. Hipoglikemijos atvejų reikšmingai mažiau nustatyta vildagliptino grupėje (1,7 %), nei glimepirido grupėje (16,2 %). Tyrimo pabaigoje (po 2 metų) abiejose gydymo grupėse HbA<sub>1c</sub> kiekis buvo panašus į pradinį ir kūno svorio bei hipoglikemijos atvejų skaičiaus skirtumas išliko.

52 savaičių trukmės klinikinio tyrimo metu palygintas vildagliptino (vartojant po 50 mg du kartus per parą) ir gliklazido (vidutinė paros dozė: 229,5 mg) poveikis pacientams, kuriems vartojant metformino (didžiausia metformino dozė 1928 mg per parą) ligos kontrolė buvo nepakankama. Po 1-ųjų tyrimo metų vidutinis HbA<sub>1c</sub> kiekio sumažėjimas, prie metformino pridėjus vildagliptino, buvo - 0,81 % (vidutinis pradinis HbA<sub>1c</sub> kiekis buvo 8,4 %), o prie metformino pridėjus gliklazido - - 0,85 % (vidutinis pradinis HbA<sub>1c</sub> kiekis buvo 8,5 %); pasiektas statistinis ne prastesnio poveikio rodiklis (95 % CI - 0,11 - 0,20). Vartojančiųjų vildagliptino kūno svorio pokytis buvo + 0,1 kg, lyginant su kūno svorio padidėjimu + 1,4 kg vartojantiems gliklazido.

24 savaičių trukmės klinikinio tyrimo metu buvo tirtas fiksuotų dozių vildagliptino ir metformino derinio (dozė laipsniškai didinant iki po 50 mg/500 mg du kartus per parą arba iki po 50 mg/1000 mg du kartus per parą) veiksmingumas, skiriant kaip pradinį gydymą anksčiau negydytiems pacientams. Gydant vildagliptino ir metformino deriniu po 50 mg/1000 mg du kartus per parą, HbA<sub>1c</sub> kiekis sumažėjo - 1,82 %, o gydant vildagliptino ir metformino deriniu po 50 mg/500 mg du kartus per parą, - - 1,61 %, metformino 1000 mg du kartus per parą - 1,36 % ir vildagliptino 50 mg du kartus per parą - 1,09 % (nuo vidutinio pradinio HbA<sub>1c</sub> kiekio, kuris buvo 8,6 %). Pacientams, kurių pradinis HbA<sub>1c</sub> kiekis buvo ≥ 10,0 %, šio rodiklio sumažėjimas buvo didesnis.

Buvo atliktas 24 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 318 pacientų, siekiant įvertinti vildagliptino (po 50 mg du kartus per parą dozės) veiksmingumą ir saugumą, skiriant kartu su metforminu (≥ 1500 mg per parą) ir glimepiridu (≥ 4 mg per parą). Vildagliptino kartu su metforminu ir glimepiridu vartojusiųjų grupėje, palyginus su placebo poveikiu, reikšmingai sumažėjo HbA<sub>1c</sub> kiekis. Su placebo palygintas vidutinio pradinio HbA<sub>1c</sub> kiekio (kuris buvo 8,8 %) sumažėjimas buvo vidutiniškai - 0,76 %.

Atliktas penkerių metų trukmės, daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas tyrimas (VERIFY) 2 tipo diabetu sergantiems pacientams, siekiant įvertinti gydymo efektyvumą pacientams, kuriems buvo pirmą kartą nustatyta 2 tipo diabeto diagnozė, anksti paskyrus vildagliptino ir metformino derinio (N = 998), lyginant su įprastiniu gydymu paskyrus pradinę metformino monoterapiją bei vėliau pridėjus vildagliptino (nuoseklaus gydymo grupė) (N = 1 003). Pacientams, kuriems anksčiau nebuvo skirtas gydymas nuo 2 tipo diabeto, paskyrus gydymą vildagliptino po 50 mg du kartus per parą ir metformino deriniu, per 5 metų trukmės tyrimo laikotarpį (RS [95 % PI]: 0,51 [0,45; 0,58]; p < 0,001) buvo nustatytas statistiškai patikimas ir kliniškai reikšmingas „laiko iki pradinio gydymo nesėkmės“ (kai HbA<sub>1c</sub> kiekis tampa ≥ 7 %) rodmenų santykinės rizikos sumažėjimas, lyginant su metformino monoterapija. Pradinio gydymo nesėkmės (kai HbA<sub>1c</sub> kiekis ≥ 7 %) dažnis buvo 429 (43,6 %) pacientai derinio vartojimo grupėje ir 614 (62,1 %) pacientų nuoseklaus gydymo grupėje.

Buvo atliktas 24 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 449 pacientai, siekiant įvertinti vildagliptino (po 50 mg du kartus per parą dozės) veiksmingumą ir saugumą, skiriant kartu su stabilia bazinio ar mišraus poveikio insulino doze (vidutinė paros dozė buvo 41 vienetas) bei kartu su metforminu (N = 276) arba be metformino (N = 173). Vildagliptino kartu su insulinu vartojusiųjų grupėje, palyginus su placebo poveikiu, reikšmingai sumažėjo HbA<sub>1c</sub> kiekis. Bendrojoje tyrimo populiacijoje nustatytas su placebo palygintas vidutinio pradinio HbA<sub>1c</sub> kiekio (kuris buvo 8,8 %) sumažėjimas buvo vidutiniškai - 0,72 %. Tyrimo pogrupiuose skiriant kartu su insulinu bei kartu su metforminu arba be jo nustatytas su placebo palygintas vidutinis HbA<sub>1c</sub> kiekio sumažėjimas buvo atitinkamai - 0,63 %

ir - 0,84 %. Hipoglikemijos pasireiškimo dažnis bendrojoje tyrimo populiacijoje buvo 8,4 % ir 7,2 % atitinkamai vildagliptino vartojusiųjų grupėje ir placebo grupėje. Vildagliptino vartojusiems pacientams kūno svoris nepadidėjo (+ 0,2 kg pokytis), tuo tarpu placebo vartojusiems pacientams kūno svoris sumažėjo (- 0,7 kg pokytis).

Kito 24 savaičių trukmės klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo labiau pažengusių 2 tipo diabetu sergantys pacientai, kai jiems skiriant insulino (trumpo ir ilgesnio poveikio, vidutinė insulino paros dozė buvo 80 TV) glikemija buvo nepakankamai kontroliuojama, duomenimis, kartu su insulinu paskyrus vildagliptino (po 50 mg dozę du kartus per parą) vidutinis HbA<sub>1c</sub> kiekio sumažėjimas buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei vartojusiems placebo ir insulino (atitinkamai 0,5 % ir 0,2 %). Vildagliptino vartojusiems pacientams hipoglikemijos pasireiškimo dažnis buvo mažesnis nei placebo grupėje (atitinkamai 22,9 % ir 29,6 %).

#### Širdies ir kraujagyslių sutrikimų pasireiškimo rizika

Atlikta nepriklausomai ir prospektyviu būdu atrinktų širdies ir kraujagyslių sutrikimų, pasireiškusių 37 daugiau kaip 2 metus trukusių (vidutinė vildagliptino ekspozicija 50 savaičių ir palyginamųjų preparatų 49 savaitės) III fazės klinikinio ir IV fazės monoterapinės ir kombinuotos terapijos tyrimų metu, metaanalizė bei nustatyta, kad vildagliptino vartojimas nebuvo susijęs su padidėjusia širdies ir kraujagyslių sutrikimų pasireiškimo rizika, lyginant su palyginamaisiais preparatais. Sudėtinė vertinamoji baigtis, t. y., pagrindiniai nepageidaujami širdies ir kraujagyslių reiškiniai (MACE), įskaitant ūminį miokardo infarktą, insultą ar mirties atvejus, susijusius su širdies ir kraujagyslių ligomis, buvo panaši tiek vartojusiųjų vildagliptino, tiek palyginamųjų veikliųjų preparatų ar placebo vartojusiųjų pacientų grupėse [Mantel–Haenszel rizikos santykis (M-H RS) 0,82 (95 % PI 0,61-1,11)]. MACE pasireiškė 83 iš 9599 (0,86 %) vildagliptino vartojusiųjų pacientų ir 85 iš 7102 (1,20 %) palyginamąjį vaistinių preparatų vartojusiųjų pacientų grupėse. Vertinant kiekvieną konkretų MACE reiškinį, rezultatai padidintos rizikos (panašios į M-H RS) neparodė. Patvirtinti širdies nepakankamumo (ŠN) atvejai, ŠN atvejai, kuriems reikalingas hospitalizavimas arba naujai atsiradęs ŠN buvo pastebėti 41 (0,43 %) vildagliptino vartojusiajam pacientui ir 32 (0,45 %) palyginamųjų preparatų vartojusiųjų pacientų grupėse, M-H RS 1,08 (95 % PI 0,68-1,70).

#### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti vildagliptino kartu su metforminu tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis antrojo tipo diabetui gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

#### Zomarist

##### Absorbcija

Įrodytas trijų stiprumų Zomarist dozių (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg ir 50 mg/1000 mg) bei atitinkamų atskirų vildagliptino ir metformino hidrochlorido preparatų dozių biologinis ekvivalentiškumas.

Maistas neįtakoja vildagliptino absorbcijos iš Zomarist apimties ir greičio. Vartojant kartu su maistu, sumažėjo metformino absorbcijos iš Zomarist 50 mg/1000 mg apimtis ir greitis: C<sub>max</sub> sumažėjo 26 %, AUC – 7 %, o T<sub>max</sub> pailgėjo 2,0-4,0 val.

Toliau nurodytos kiekvienos Zomarist veikliosios medžiagos farmakokinetinės savybės.

#### Vildagliptinas

##### Absorbcija

Jei vildagliptino išgeriama nevalgius, jis greitai absorbuojamas ir didžiausia koncentracija plazmoje susidaro po 1,7 valandos. Maistas šiek tiek pailgina laiką, per kurį susidaro didžiausia koncentracija plazmoje, iki 2,5 valandos, bet neįtakoja bendrosios ekspozicijos (AUC). Vildagliptino vartojant su

maistu, 19 % sumažėjo  $C_{max}$ , palyginus su vartojimu nevalgius. Tačiau šis pokytis nėra kliniškai reikšmingas, todėl vildagliptino galima vartoti nevalgius ir valgio metu. Absolūtus biologinis prieinamumas yra 85 %.

#### Pasiskirstymas

Nedaug vildagliptino jungiasi su plazmos baltymais (9,3 %), jis tolygiai pasiskirsto plazmoje ir raudonosiose kraujo ląstelėse. Po injekcijos į veną, kai nusistovi pusiausvyrinė koncentracija, vidutinis vildagliptino pasiskirstymo tūris ( $V_{ss}$ ) yra 71 litras, tai rodytų, kad vaistinis preparatas pasiskirsto ekstravaskuliariai.

#### Biotransformacija

Žmogui pagrindinis vildagliptino eliminavimo būdas yra metabolizmas, šiuo būdu pašalinama 69 % dozės. Pagrindinis metabolitas (LAY 151) yra farmakologiškai neaktyvus ciano grupės hidrolizės darinys, kuris sudaro 57 % dozės, vėliau susidaro amido grupės hidrolizės darinys (4 % dozės). *In vivo* tyrimų metu su žiurkėmis, kurioms trūko DPP-4, nustatyta, kad DPP-4 iš dalies dalyvauja vildagliptino hidrolizėje. Vildagliptino metabolizme CYP 450 fermentai nedalyvauja tiek, kad tai būtų galima išmatuoti. Todėl kartu vartojami vaistiniai preparatai, kurie yra CYP 450 fermentų inhibitoriai ir (ar) induktoriai, neturėtų įtakoti vildagliptino metabolinio klirensa. *In vitro* tyrimai rodo, kad vildagliptinas neslopina ir neindukuoja CYP 450 fermentų. Todėl vildagliptinas neturėtų įtakoti kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurių biotransformacijoje dalyvauja CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 ar CYP 3A4/5 fermentai, metabolinio klirensa.

#### Eliminacija

Išgėrus [ $^{14}C$ ] vildagliptino, su šlapimu išsiskyrė maždaug 85 % dozės, su išmatomis – 15 %. Išgėrus vaistinio preparato, per inkstus išsiskyrė maždaug 23 % nepakitusio vildagliptino. Sveikiems savanoriams sušvirkštus į veną, vildagliptino bendrasis plazmos ir inkstų klirensai yra, atitinkamai, 4 l/val. ir 13 l/val. Po injekcijos į veną, vidutinis pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 2 valandos. Išgėrus vaistinio preparato, pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 3 valandos.

#### Tiesinis / netiesinis pobūdis

Vildagliptino  $C_{max}$  ir plotas po koncentracijos plazmoje ir laiko kreivė (AUC) didėja maždaug proporcingai dozei, jei dozė yra terapinė.

#### Farmakokinetika specifinėse pacientų grupėse

Lytis: jokių kliniškai reikšmingų vildagliptino farmakokinetikos skirtumų tarp vyriškosios ir moteriškosios lyties sveikų savanorių, kai buvo platus amžiaus ir kūno masės indeksų (KMI) spektras, nestebėta. Lytis neįtakoja vildagliptino sukeliama DPP-4 slopinimo.

#### Senyvi pacientai

Amžius: sveikiems senyviems asmenims ( $\geq 70$  metų) bendra vildagliptino (100 mg kartą per parą) ekspozicija buvo 32 % didesnė, o didžiausia koncentracija plazmoje 18 % didesnė, lyginant su jaunais sveikais asmenimis (18-40 metų). Tačiau šie skirtumai nėra laikomi kliniškai reikšmingais. Amžius neįtakoja vildagliptino sukeliama DPP-4 slopinimo.

Kepenų funkcijos sutrikimas: skiriant pacientams, kuriems yra nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (A–C klasės pagal Child-Pugh), kliniškai reikšmingo vildagliptino ekspozicijos pokyčio nenustatyta (didžiausias pokytis buvo  $\sim 30$  %).

Inkstų funkcijos sutrikimas: pacientams, kuriems buvo nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, sisteminė vildagliptino ekspozicija buvo didesnė ( $C_{max}$  8-66 %; AUC 32-134 %), o bendrasis kūno klirensas – mažesnis, lyginant su asmenimis, kurių inkstų funkcija normali.

Etninės grupės: turimi riboti duomenys rodo, kad rasė neturi reikšmingos įtakos vildagliptino farmakokinetikai.

## Metforminas

### Absorbcija

Išgėrus metformino, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje ( $C_{max}$ ) pasiekama maždaug po 2,5 val. Absoliutus 500 mg metformino tabletės biologinis prieinamumas sveikų asmenų organizme yra maždaug 50-60 %. Su išmatomis išsiskiria 20-30 % nerezorbuoto išgerto metformino.

Išgerto metformino absorbcija yra įsotinamojo pobūdžio ir nevysiška. Manoma, kad metformino absorbcijos farmakokinetika yra nelinijinio pobūdžio. Vartojant įprastinę dozę ir įprastiniais intervalais, pusiausvyrinė metformino koncentracija kraujo plazmoje susidaro per 24-48 valandas ir paprastai būna mažesnė nei 1  $\mu\text{g/ml}$ . Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu skiriant didžiausią dozę, didžiausia metformino koncentracija kraujo plazmoje ( $C_{max}$ ) neviršijo 4 mikrogramų/ml.

Kartu vartojamas maistas nedaug lėtina ir mažina metformino absorbciją. Po valgio išgėrus 850 mg metformino dozę, didžiausia jo koncentracija kraujo plazmoje buvo 40 % mažesnė, AUC – 25 % mažesnis, o laikas iki didžiausios koncentracijos plazmoje susidarymo pailgėjo 35 min. Šių rodiklių pokyčio klinikinė reikšmė nežinoma.

### Pasiskirstymas

Metforminas su kraujo plazmos baltymais beveik nesijungia. Jis prasiskverbia į eritrocitus. Vidutinis tariamasis pasiskirstymo tūris ( $V_d$ ) yra 63-276 litrai.

### Biotransformacija

Metforminas išskiriamas su šlapimu nepakitęs. Žmogaus organizme metformino metabolitų nenustatyta.

### Eliminacija

Metforminas eliminuojamas inkstų ekskrecijos būdu. Metformino inkstų klirensas yra  $> 400 \text{ ml/min.}$ ; tai rodo, kad preparatas eliminuojamas glomerulų filtracijos ir inkstų kanalėlių sekrecijos būdu. Išgerto vaistinio preparato tariamas galutinis pusinės eliminacijos laikas yra apie 6,5 val. Sutrikus inkstų funkcijai, inkstų klirensas mažėja proporcingai kreatinino klirensui, todėl pailgėja pusinės eliminacijos laikas ir didėja metformino koncentracija kraujo plazmoje.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Atlikti iki 13 savaičių trukmės Zomarist veikliųjų medžiagų derinio tyrimai su gyvūnais. Tyrimų metu jokio naujo su šiuo deriniu susijusio toksinio poveikio nenustatyta. Toliau nurodyti duomenys, nustatyti atliekant tyrimus atskirai su vildagliptinu ir metforminu.

### Vildagliptinas

Šunims stebėtas intrakardinio impulso laidumo sulėtėjimas, tokio poveikio nesukėlusi dozė buvo 15 mg/kg (7 kartus didesnė už ekspoziciją žmogaus organizme pagal  $C_{max}$ ).

Žiurkėms ir pelėms stebėtas putotų alveolinių makrofagų kaupimasis plaučiuose. Tokio poveikio žiurkėms nesukėlė 25 mg/kg dozė (5 kartus didesnė už ekspoziciją žmogaus organizme pagal AUC), o pelėms – 750 mg/kg dozė (142 kartus didesnė už ekspoziciją žmogaus organizme).

Šunims pasireiškė virškinimo trakto simptomų, t. y. minkštos išmatos, gleivingos išmatos, viduriavimas ir, skiriant didesnes dozes, kraujas išmatose. Tokio poveikio nesukeliančios dozės nebuvo nustatytos.

Įprastinių *in vitro* ir *in vivo* genotoksiškumo tyrimų metu vildagliptinas nebuvo mutageniškas.

Žiurkių vislumo ir ankstyvojo embriono vystymosi tyrimų metu nenustatyta, kad dėl vildagliptino skyrimo mažėtų vislumas, reprodukcinė funkcija ar būtų pažeistas ankstyvas embriono vystymasis. Toksinis poveikis embrionui ir vaisiui vertintas žiurkėms ir triušiams. Žiurkėms stebėtas padidėjęs

banguotų šonkaulių dažnis, susijęs su tuo, kad mažėjo patelių kūno svoris; tokio poveikio nebuvo skiriant 75 mg/kg dozę (10 kartų didesnę už ekspoziciją žmogaus organizme). Tik tada, kai pasireiškė stiprus toksinis poveikis patelei, triušiams stebėtas sumažėjęs vaisiaus svoris ir skeleto pakitimai, rodantys vystymosi sulėtėjimą; tokio poveikio nestebėta skiriant 50 mg/kg dozę (9 kartus didesnę už ekspoziciją žmogaus organizme). Prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimai atlikti su žiurkėmis. Pakitimų, t. y. laikinai sumažėjęs kūno svoris ir sulėtėjęs motorinis aktyvumas F1 kartoje, stebėta tik tada, kai skiriant  $\geq 150$  mg/kg dozę pasireiškė toksinis poveikis patelei.

Dvejų metų trukmės kancerogeniškumo tyrimas atliktas su žiurkėmis, kurioms buvo skiriama geriamoji iki 900 mg/kg dozė (maždaug 200 kartų didesnė už ekspoziciją žmogaus organizme, skiriant didžiausią rekomenduojamą dozę). Padidėjusio navikų dažnio dėl vildagliptino skyrimo nestebėta. Kitas dvejų metų trukmės kancerogeniškumo tyrimas atliktas su pelėmis, kurioms buvo skiriama geriamoji iki 1000 mg/kg dozė. Stebėtas padidėjęs pieno liaukų adenokarcinomų ir hemangiosarkomų dažnis, tokio poveikio nesukėlė, atitinkamai, 500 mg/kg dozė (59 kartus didesnė už ekspoziciją žmogaus organizme) ir 100 mg/kg dozė (16 kartų didesnė už ekspoziciją žmogaus organizme). Manoma, kad padidėjęs šių navikų dažnis pelėms nerodo reikšmingos rizikos žmogui, nes vildagliptinas ir jo pagrindinis metabolitas nėra genotoksiški, be to, navikai vystėsi tik vienai gyvūnų rūšiai, kai buvo didelė sisteminė ekspozicija.

13 savaičių trukmės toksiškumo tyrimų su cynomolgus beždžionėmis metu skiriant  $\geq 5$  mg/kg per parą dozę, stebėtas odos pažeidimas. Šių pažeidimų buvo tik galūnėse (letenose, pėdose, ausyse ir uodegoje). Skiriant 5 mg/kg per parą dozę (maždaug atitinka žmogaus organizme susidarančią AUC ekspoziciją, kai vartojama 100 mg dozė), atsirado tik pūslių. Net ir tęsiant gydymą, jos išnyko savaime ir nebuvo susijusios su jokiais histopatologiniais sutrikimais. Besisluoksniuojanti oda, besilupanti oda, šašai ir opelės ant uodegos su būdingais histopatologiniais pakitimais stebėtos skiriant  $\geq 20$  mg/kg per parą dozę (maždaug 3 kartus didesnę už žmogaus organizme susidarančią AUC ekspoziciją, kai vartojama 100 mg dozė). Uodegos nekroziniai pažeidimai stebėti skiriant  $\geq 80$  mg/kg per parą dozę. Odos pažeidimai buvo negrįžtami per 4 savaičių gijimo periodą beždžionėms, kurioms buvo skiriama 160 mg/kg per parą.

### Metforminas

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ikiklinikinių metformino tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės branduolys

Hidroksipropilceliuliozė  
Magnio stearatas

#### Tabletės plėvelė

Hipromeliozė  
Titano dioksidas (E 171)  
Geltonasis geležies oksidas (E 172)  
Makrogolis 4000  
Talkas

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

PA/Al/PVC/Al 2 metai

PCTFE/PVC/Al 18 mėnesių

PVC/PE/PVDC/Al 18 mėnesių

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje (lizdinėje plokštelėje), kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

### **6.5 Talpyklės pobūdis, jos turinys**

Aliuminio/Aluminio (PA/Al/PVC/Al) lizdinė plokštelė

Tiekiamos pakuotės po 10, 30, 60, 120, 180 ar 360 plėvele dengtų tablečių ir sudėtinės pakuotės, kuriose yra po 120 (2 pakuotės po 60), 180 (3 pakuotės po 60) ar 360 (6 pakuotės po 60) plėvele dengtų tablečių.

Polichlorotrifluoretileno (PCTFE/PVC/Al) lizdinė plokštelė

Tiekiamos pakuotės po 10, 30, 60, 120, 180 ar 360 plėvele dengtų tablečių ir sudėtinės pakuotės, kuriose yra po 120 (2 pakuotės po 60), 180 (3 pakuotės po 60) ar 360 (6 pakuotės po 60) plėvele dengtų tablečių.

Polivinilchlorido/Polietileno/Polivinilideno chlorido/Aluminio (PVC/PE/PVDC/Al) lizdinė plokštelė

Tiekiamos pakuotės po 10, 30, 60, 120, 180 ar 360 plėvele dengtų tablečių ir sudėtinės pakuotės, kuriose yra po 120 (2 pakuotės po 60), 180 (3 pakuotės po 60) ar 360 (6 pakuotės po 60) plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės ir ne visų stiprumų tabletės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Airija

## **8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)**

Zomarist 50 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/08/483/001-006

EU/1/08/483/013-015

EU/1/07/425/019-024

EU/1/07/425/031-033

EU/1/07/425/037-045

Zomarist 50 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės

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/1/07/425/046–054

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2008 m. gruodžio 1 d.

Paskutinio perregistravimo data 2013 m. liepos 31 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu/>

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR  
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI  
UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Vokietija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovškova ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovėnija

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Receptinis vaistinis preparatas.

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **SULANKSTOMA DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zomarist 50 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės  
*vildagliptinum/metformini hydrochloridum*

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 50 mg vildagliptino ir 850 mg metformino hidrochlorido (atitinkančio 660 mg metformino).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

10 plėvele dengtų tablečių  
30 plėvele dengtų tablečių  
60 plėvele dengtų tablečių  
120 plėvele dengtų tablečių  
180 plėvele dengtų tablečių  
360 plėvele dengtų tablečių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje (lizdinėje plokštelėje), kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

|                 |                                              |
|-----------------|----------------------------------------------|
| EU/1/08/483/001 | 10 plėvele dengtų tablečių (PA/Al/PVC/Al)    |
| EU/1/08/483/002 | 30 plėvele dengtų tablečių (PA/Al/PVC/Al)    |
| EU/1/08/483/003 | 60 plėvele dengtų tablečių (PA/Al/PVC/Al)    |
| EU/1/08/483/004 | 120 plėvele dengtų tablečių (PA/Al/PVC/Al)   |
| EU/1/08/483/005 | 180 plėvele dengtų tablečių (PA/Al/PVC/Al)   |
| EU/1/08/483/006 | 360 plėvele dengtų tablečių (PA/Al/PVC/Al)   |
| EU/1/07/425/019 | 10 plėvele dengtų tablečių (PCTFE/PVC/Al)    |
| EU/1/07/425/020 | 30 plėvele dengtų tablečių (PCTFE/PVC/Al)    |
| EU/1/07/425/021 | 60 plėvele dengtų tablečių (PCTFE/PVC/Al)    |
| EU/1/07/425/022 | 120 plėvele dengtų tablečių (PCTFE/PVC/Al)   |
| EU/1/07/425/023 | 180 plėvele dengtų tablečių (PCTFE/PVC/Al)   |
| EU/1/07/425/024 | 360 plėvele dengtų tablečių (PCTFE/PVC/Al)   |
| EU/1/07/425/037 | 10 plėvele dengtų tablečių (PVC/PE/PVDC/Al)  |
| EU/1/07/425/038 | 30 plėvele dengtų tablečių (PVC/PE/PVDC/Al)  |
| EU/1/07/425/039 | 60 plėvele dengtų tablečių (PVC/PE/PVDC/Al)  |
| EU/1/07/425/040 | 120 plėvele dengtų tablečių (PVC/PE/PVDC/Al) |
| EU/1/07/425/041 | 180 plėvele dengtų tablečių (PVC/PE/PVDC/Al) |
| EU/1/07/425/042 | 360 plėvele dengtų tablečių (PVC/PE/PVDC/Al) |

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Zomarist 50 mg/850 mg

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS</b> |
|------------------------------------------------------------|

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zomarist 50 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės  
*vildagliptinum/metformini hydrochloridum*

**2. REGISTRUOTOJO**

Novartis Europharm Limited

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (BE MĖLYNOJO LANGELIO)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zomarist 50 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės  
*vildagliptinum/metformini hydrochloridum*

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 50 mg vildagliptino ir 850 mg metformino hidrochlorido (atitinkančio 660 mg metformino).

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

60 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinės pakuotės dalis. Atskirai nebus parduodama.

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.  
Laikyti gamintojo pakuotėje (lizdinėje plokštelėje), kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

|                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS</b> |
|-------------------------------------------------|

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

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)</b> |
|----------------------------------------------------|

|                 |                                              |
|-----------------|----------------------------------------------|
| EU/1/08/483/013 | 120 plėvele dengtų tablečių (PA/Al/PVC/Al)   |
| EU/1/08/483/014 | 180 plėvele dengtų tablečių (PA/Al/PVC/Al)   |
| EU/1/08/483/015 | 360 plėvele dengtų tablečių (PA/Al/PVC/Al)   |
| EU/1/07/425/031 | 120 plėvele dengtų tablečių (PCTFE/PVC/Al)   |
| EU/1/07/425/032 | 180 plėvele dengtų tablečių (PCTFE/PVC/Al)   |
| EU/1/07/425/033 | 360 plėvele dengtų tablečių (PCTFE/PVC/Al)   |
| EU/1/07/425/043 | 120 plėvele dengtų tablečių (PVC/PE/PVDC/Al) |
| EU/1/07/425/044 | 180 plėvele dengtų tablečių (PVC/PE/PVDC/Al) |
| EU/1/07/425/045 | 360 plėvele dengtų tablečių (PVC/PE/PVDC/Al) |

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. SERIJOS NUMERIS</b> |
|----------------------------|

Lot

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA</b> |
|----------------------------------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA</b> |
|----------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU</b> |
|--------------------------------------|

Zomarist 50 mg/850 mg

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SU DĖTINEI PAKUOTEI (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zomarist 50 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės  
*vildagliptinum/metformini hydrochloridum*

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 50 mg vildagliptino ir 850 mg metformino hidrochlorido (atitinkančio 660 mg metformino).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

Sudėtinė pakuotė: 120 (2 pakuotės po 60) plėvele dengtų tablečių.  
Sudėtinė pakuotė: 180 (3 pakuotės po 60) plėvele dengtų tablečių.  
Sudėtinė pakuotė: 360 (6 pakuotės po 60) plėvele dengtų tablečių.

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.  
Laikyti gamintojo pakuotėje (lizdinėje plokštelėje), kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

|                 |                                              |
|-----------------|----------------------------------------------|
| EU/1/08/483/013 | 120 plėvele dengtų tablečių (PA/Al/PVC/Al)   |
| EU/1/08/483/014 | 180 plėvele dengtų tablečių (PA/Al/PVC/Al)   |
| EU/1/08/483/015 | 360 plėvele dengtų tablečių (PA/Al/PVC/Al)   |
| EU/1/07/425/031 | 120 plėvele dengtų tablečių (PCTFE/PVC/Al)   |
| EU/1/07/425/032 | 180 plėvele dengtų tablečių (PCTFE/PVC/Al)   |
| EU/1/07/425/033 | 360 plėvele dengtų tablečių (PCTFE/PVC/Al)   |
| EU/1/07/425/043 | 120 plėvele dengtų tablečių (PVC/PE/PVDC/Al) |
| EU/1/07/425/044 | 180 plėvele dengtų tablečių (PVC/PE/PVDC/Al) |
| EU/1/07/425/045 | 360 plėvele dengtų tablečių (PVC/PE/PVDC/Al) |

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Zomarist 50 mg/850 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **SULANKSTOMA DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zomarist 50 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės  
*vildagliptinum/metformini hydrochloridum*

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 50 mg vildagliptino 1000 mg metformino hidrochlorido (atitinkančio 780 mg metformino).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

10 plėvele dengtų tablečių  
30 plėvele dengtų tablečių  
60 plėvele dengtų tablečių  
120 plėvele dengtų tablečių  
180 plėvele dengtų tablečių  
360 plėvele dengtų tablečių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje (lizdinėje plokštelėje), kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

|                 |                                              |
|-----------------|----------------------------------------------|
| EU/1/08/483/007 | 10 plėvele dengtų tablečių (PA/Al/PVC/Al)    |
| EU/1/08/483/008 | 30 plėvele dengtų tablečių (PA/Al/PVC/Al)    |
| EU/1/08/483/009 | 60 plėvele dengtų tablečių (PA/Al/PVC/Al)    |
| EU/1/08/483/010 | 120 plėvele dengtų tablečių (PA/Al/PVC/Al)   |
| EU/1/08/483/011 | 180 plėvele dengtų tablečių (PA/Al/PVC/Al)   |
| EU/1/08/483/012 | 360 plėvele dengtų tablečių (PA/Al/PVC/Al)   |
| EU/1/07/425/025 | 10 plėvele dengtų tablečių (PCTFE/PVC/Al)    |
| EU/1/07/425/026 | 30 plėvele dengtų tablečių (PCTFE/PVC/Al)    |
| EU/1/07/425/027 | 60 plėvele dengtų tablečių (PCTFE/PVC/Al)    |
| EU/1/07/425/028 | 120 plėvele dengtų tablečių (PCTFE/PVC/Al)   |
| EU/1/07/425/029 | 180 plėvele dengtų tablečių (PCTFE/PVC/Al)   |
| EU/1/07/425/030 | 360 plėvele dengtų tablečių (PCTFE/PVC/Al)   |
| EU/1/07/425/046 | 10 plėvele dengtų tablečių (PVC/PE/PVDC/Al)  |
| EU/1/07/425/047 | 30 plėvele dengtų tablečių (PVC/PE/PVDC/Al)  |
| EU/1/07/425/048 | 60 plėvele dengtų tablečių (PVC/PE/PVDC/Al)  |
| EU/1/07/425/049 | 120 plėvele dengtų tablečių (PVC/PE/PVDC/Al) |
| EU/1/07/425/050 | 180 plėvele dengtų tablečių (PVC/PE/PVDC/Al) |
| EU/1/07/425/051 | 360 plėvele dengtų tablečių (PVC/PE/PVDC/Al) |

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Zomarist 50 mg/1000 mg

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS</b> |
|------------------------------------------------------------|

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zomarist 50 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės  
*vildagliptinum/metformini hydrochloridum*

**2. REGISTRUOTOJO**

Novartis Europharm Limited

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (BE MĖLYNOJO Langelio)**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zomarist 50 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės  
*vildagliptinum/metformini hydrochloridum*

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 50 mg vildagliptino 1000 mg metformino hidrochlorido (atitinkančio 780 mg metformino).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

60 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinės pakuotės dalis. Atskirai nebus parduodama.

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.  
Laikyti gamintojo pakuotėje (lizdinėje plokštelėje), kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

|                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS</b> |
|-------------------------------------------------|

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

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)</b> |
|----------------------------------------------------|

|                 |                                              |
|-----------------|----------------------------------------------|
| EU/1/08/483/016 | 120 plėvele dengtų tablečių (PA/Al/PVC/Al)   |
| EU/1/08/483/017 | 180 plėvele dengtų tablečių (PA/Al/PVC/Al)   |
| EU/1/08/483/018 | 360 plėvele dengtų tablečių (PA/Al/PVC/Al)   |
| EU/1/07/425/034 | 120 plėvele dengtų tablečių (PCTFE/PVC/Al)   |
| EU/1/07/425/035 | 180 plėvele dengtų tablečių (PCTFE/PVC/Al)   |
| EU/1/07/425/036 | 360 plėvele dengtų tablečių (PCTFE/PVC/Al)   |
| EU/1/07/425/052 | 120 plėvele dengtų tablečių (PVC/PE/PVDC/Al) |
| EU/1/07/425/053 | 180 plėvele dengtų tablečių (PVC/PE/PVDC/Al) |
| EU/1/07/425/054 | 360 plėvele dengtų tablečių (PVC/PE/PVDC/Al) |

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. SERIJOS NUMERIS</b> |
|----------------------------|

Lot

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA</b> |
|----------------------------------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA</b> |
|----------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU</b> |
|--------------------------------------|

Zomarist 50 mg/1000 mg

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SU DĖTINEI PAKUOTEI (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zomarist 50 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės  
*vildagliptinum/metformini hydrochloridum*

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 50 mg vildagliptino 1000 mg metformino hidrochlorido (atitinkančio 780 mg metformino).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

Sudėtinė pakuotė: 120 (2 pakuotės po 60) plėvele dengtų tablečių.  
Sudėtinė pakuotė: 180 (3 pakuotės po 60) plėvele dengtų tablečių.  
Sudėtinė pakuotė: 360 (6 pakuotės po 60) plėvele dengtų tablečių.

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.  
Laikyti gamintojo pakuotėje (lizdinėje plokštelėje), kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

|                 |                                              |
|-----------------|----------------------------------------------|
| EU/1/08/483/016 | 120 plėvele dengtų tablečių (PA/Al/PVC/Al)   |
| EU/1/08/483/017 | 180 plėvele dengtų tablečių (PA/Al/PVC/Al)   |
| EU/1/08/483/018 | 360 plėvele dengtų tablečių (PA/Al/PVC/Al)   |
| EU/1/07/425/034 | 120 plėvele dengtų tablečių (PCTFE/PVC/Al)   |
| EU/1/07/425/035 | 180 plėvele dengtų tablečių (PCTFE/PVC/Al)   |
| EU/1/07/425/036 | 360 plėvele dengtų tablečių (PCTFE/PVC/Al)   |
| EU/1/07/425/052 | 120 plėvele dengtų tablečių (PVC/PE/PVDC/Al) |
| EU/1/07/425/053 | 180 plėvele dengtų tablečių (PVC/PE/PVDC/Al) |
| EU/1/07/425/054 | 360 plėvele dengtų tablečių (PVC/PE/PVDC/Al) |

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Zomarist 50 mg/1000 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

**Zomarist 50 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės**

**Zomarist 50 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės**

vildagliptinas/metformino hidrochloridas (*vildagliptinum/metformini hydrochloridum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką, arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Zomarist ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Zomarist
3. Kaip vartoti Zomarist
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Zomarist
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### **1. Kas yra Zomarist ir kam jis vartojamas**

Veikliosios Zomarist medžiagos, vildagliptinas ir metforminas, priklauso vaistų, vadinamų „geriamaisiais vaistais nuo diabeto“ grupei.

Zomarist vartojamas 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems suaugusiesiems pacientams gydyti. Šis diabeto tipas dar vadinamas nuo insulino nepriklausomu cukriniu diabetu. Zomarist vartojamas, kai diabetas nėra tinkamai kontroliuojamas vien dieta ir fiziniais pratimais, ir (arba) kitų diabetui gydyti vartojamų vaistų (insulino arba sulfonilkarbamido).

2 tipo diabetu susergama, kai organizmas gamina nepakankamai insulino, arba kai organizme susidaręs insulinas neveikia taip gerai, kaip turėtų. Juo taip pat galima susirgti, jei organizmas gamina per daug gliukagono.

Tiek insulinas, tiek gliukagonas gaminami kasoje. Insulinas padeda sumažinti cukraus koncentraciją kraujyje, ypač po valgio. Gliukagonas skatina cukraus gamybą kepenyse, dėl ko padidėja cukraus koncentracija kraujyje.

### **Kaip Zomarist veikia**

Abi veikliosios medžiagos, vildagliptinas ir metforminas, padeda sureguliuoti cukraus koncentraciją kraujyje. Veiklioji medžiaga vildagliptinas veikia skatindamas insulino gamybą ir slopindamas gliukagono gamybą kasoje. Kita veiklioji medžiaga metforminas padeda organizmui geriau panaudoti insuliną. Įrodyta, kad šis vaistas mažina cukraus kiekį kraujyje, kas gali padėti užkirsti kelią Jūsų diabeto sukeliams komplikacijoms.

## 2. Kas žinotina prieš vartojant Zomarist

### Zomarist vartoti negalima

- jeigu yra alergija vildagliptinui, metforminui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje), Jeigu manote, kad galite būti alergiškas bet kuriai iš šių medžiagų, prieš pradėdami vartoti Zomarist pasitarkite su gydytoju;
- jeigu sergate nekontroliuojamu diabetu ir yra, pvz., sunki hiperglikemija (didelis gliukozės kiekis kraujyje), pasireiškia pykinimas, vėmimas, viduriavimas, greitas svorio kritimas, pieno rūgšties acidozė (žr. „Pieno rūgšties acidozės rizika“ toliau) arba ketoacidozė. Ketoacidozė yra būklė, kai kraujyje kaupiasi medžiagos, vadinamos „ketoniniais kūnais“, ji gali sukelti diabetinę prekomą. Simptomai gali būti pilvo skausmas, greitas ir gilus kvėpavimas, mieguistumas arba neįprastas vaisių kvapas iš burnos;
- jeigu neseniai ištiko širdies smūgis arba jeigu sergate širdies nepakankamumu, yra ryškiai sutrikusi kraujo apytaka ar sunku kvėpuoti, tai gali būti širdies sutrikimų požymis;
- jeigu yra labai susilpnėjusi inkstų funkcija;
- jeigu sergate sunkia infekcija arba yra sunki dehidracija (t. y. netekote daug organizmo skysčių);
- jeigu Jums bus atliekamas rentgeninis tyrimas su kontrastu (specifinis rentgeninis tyrimas į kraujagysles švirkščiant kontrastinių medžiagų). Informaciją apie tai taip pat žr. skyriuje „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“;
- jeigu sutrikusi kepenų funkcija;
- jeigu piktnaudžiaujate alkoholiu (kiekvieną dieną ar tik retkarčiais);
- jeigu žindote kūdikį (taip pat žr. „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“).

### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

#### Pieno rūgšties acidozės rizika

Zomarist gali sukelti labai retą, bet labai sunkų šalutinį poveikį, vadinamą pieno rūgšties acidoze, ypač jei Jūsų inkstai neveikia tinkamai. Pieno rūgšties acidozės pasireiškimo rizika padidėja ir esant nekontroliuojamam diabetui, sunkioms infekcijoms, ilgalaikiam badavimui arba piktnaudžiavimui alkoholiu, dehidratacijai (žr. kitą informaciją toliau), kepenų funkcijos sutrikimams ir bet kurioms sveikatos būklėms, kai sumažėja organizmo dalies aprūpinimas deguonimi (pvz., ūminei sunkiai širdies ligai).

Jeigu Jums tinka bent vienas iš pirmiau nurodytų punktų, kreipkitės į gydytoją dėl tolesnių nurodymų.

**Trumpam nustokite vartoti Zomarist, jeigu Jums yra būklė, kuri gali būti susijusi su dehidratacija** (reikšmingu organizmo skysčių netekimu), pvz., sunkus vėmimas, viduriavimas, karščiavimas, karščio poveikis arba mažesnis nei įprastai skysčių suvartojimas. Kreipkitės į gydytoją dėl tolesnių nurodymų.

**Nustokite vartoti Zomarist ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba artimiausią ligoninę, jeigu Jums pasireiškė pieno rūgšties acidozės simptomų**, nes ši būklė gali sukelti komą.

Pieno rūgšties acidozės simptomai gali būti:

- vėmimas;
- pilvo skausmas;
- raumenų mėšlungis;
- bendras prastos savijautos pojūtis su dideliu nuovargiu;
- pasunkėjęs kvėpavimas;
- sumažėjusi kūno temperatūra ir retas širdies plakimas.

Pieno rūgšties acidozė yra rimtas sutrikimas, kuris turi būti gydomas ligoninėje.

**Nedelsdami kreipkitės į gydytoją dėl tolesnių nurodymų, jeigu:**

- Jums diagnozuota genetiškai paveldima liga, pažeidžianti mitochondrijas (energiją gaminančius ląstelių komponentus), pvz., MELAS sindromas (mitochondrinė encefalopatija, miopatija, pieno rūgšties acidozė ir į insultą panašūs epizodai) arba iš motinos paveldimas diabetas ir kurtumas (MIDD).

- Pradėjus vartoti metforminą, Jums pasireiškė bet kuris iš šių simptomų: traukulių priepuolis, pablogėjo pažintiniai gebėjimai, sutriko kūno judesiai, atsirado simptomų, rodančių nervų pažeidimą (pvz., skausmas arba tirpimas), migrena ir kurtumas.

Zomarist nėra insulino pakaitalas. Todėl Zomarist negalima vartoti 1 tipo diabetui gydyti.

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Zomarist, jeigu sergate ar sirgote kasos liga.

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Zomarist, jeigu vartojate sulfonilurėją vadinamo vaisto nuo diabeto. Siekdamas išvengti sumažėjusio gliukozės kiekio kraujyje (hipoglikemijos), gydytojas gali sumažinti Jūsų vartojamos sulfonilurėjos dozę, jeigu šio vaisto vartosite kartu su Zomarist.

Jei anksčiau vartojote vildagliptino, bet dėl pasireiškusių kepenų ligos turėjote nutraukti jo vartojimą, Jūs negalite vėl pradėti vartoti šio vaisto.

Odos pažeidimas yra dažna diabeto komplikacija. Rekomenduojama laikytis Jūsų gydytojo ar slaugytojo nurodytų odos ir pėdų priežiūros rekomendacijų. Zomarist vartojimo metu taip pat rekomenduojama ypatingai atkreipti dėmesį į naujai susidariusias pūsles ar opas. Jei jų atsirastų, nedelsiant pasikonsultuokite su gydytoju.

Jeigu Jums reikia atlikti didelę operaciją, turite nustoti vartoti Zomarist procedūros metu ir kurį laiką po procedūros. Gydytojas nuspręs, kada turite nustoti ir kada vėl pradėti vartoti Zomarist. Prieš pradėdami vartoti Zomarist, Jums bus ištirta kepenų funkcija, šie tyrimai per pirmuosius gydymo metus bus kartojami kas tris mėnesius, o po to periodiškai. Tai daroma dėl to, kad kaip galima anksčiau nustatyti kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo požymius.

Jeigu esate senyvo amžiaus ir (arba) Jūsų inkstų funkcija yra susilpnėjusi, gydymo Zomarist metu gydytojas tikrins Jūsų inkstų funkciją mažiausiai kartą per metus arba dažniau.

Gydytojas reguliariai tirs cukraus kiekį Jūsų kraujyje ir šlapime.

### **Vaikams ir paaugliams**

Zomarist nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų amžiaus.

### **Kiti vaistai ir Zomarist**

Jeigu Jums reikia į kraują suleisti kontrastinės medžiagos, kurios sudėtyje yra jodo, pvz., atliekant rentgeno arba skenavimo tyrimą, prieš leidžiant arba leidimo metu turite nustoti vartoti Zomarist. Gydytojas nuspręs, kada turite nustoti ir kada vėl pradėti vartoti Zomarist.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui. Jums gali reikėti dažniau tirti gliukozės kiekį kraujyje ir inkstų funkciją arba gydytojui gali reikėti koreguoti Zomarist dozavimą. Ypač svarbu paminėti:

- gliukokortikoidų, paprastai vartojamų uždegiminėms ligoms gydyti,
- beta 2 agonistų, paprastai vartojamų kvėpavimo sutrikimui gydyti,
- kitų diabetui gydyti vartojamų vaistų,
- vaistus, kurie skatina šlapimo gamybą (diuretikai),
- vaistus, vartojamus skausmui ir uždegimui gydyti (NVNU ir COX-2 inhibitoriai, pvz., ibuprofenas ir celekoksibas),
- tam tikrus vaistus padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti (AKF inhibitoriai ir angiotenzino II receptorių blokatoriai),
- tam tikrų skydliaukę veikiančių vaistų,
- tam tikrų nervų sistemą veikiančių vaistų,
- tam tikrų krūtinės anginai gydyti vartojamų vaistų (pvz., ranolazino),
- tam tikrų ŽIV infekcijai gydyti vartojamų vaistų (pvz., dolutegraviro),
- tam tikrų specifiniam skydliaukės vėžio tipui (meduliniam skydliaukės vėžiui) gydyti vartojamų

- vaistų (pvz., vandetanibo),
- tam tikrų rėmeniui ir pepsinėms opoms gydyti vartojamų vaistų (pvz., cimetidino).

### **Zomarist vartojimas su alkoholiu**

Vartodami Zomarist, venkite piktnaudžiauti alkoholiu, nes tai gali padidinti pieno rūgšties acidozės riziką (žr. skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“).

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

- Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Gydytojas aptars su Jumis galimą nėštumo metu vartojamo Zomarist sukeliama pavojų.
- Nėščiosioms ar žindymėms Zomarist vartoti negalima (taip pat žr. „Zomarist vartoti negalima“).

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Jei vartojant Zomarist jaučiate svaigulį, vairuoti ir valdyti mechanizmų negalima.

## **3. Kaip vartoti Zomarist**

Zomarist dozė, kurią reikia vartoti, gali būti įvairi, priklausomai nuo būklės. Gydytojas Jums tiksliai pasakys, kiek Zomarist tablečių gerti.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra po vieną 50 mg/850 mg arba 50 mg/1000 mg plėvele dengtą tabletę du kartus per parą.

Jeigu Jūsų inkstų funkcija yra susilpnėjusi, gydytojas gali skirti mažesnę dozę. Taip pat gydytojas gali paskirti mažesnę dozę tuo atveju, jeigu vartojate sulfonilurėją vadinamą vaistą nuo diabeto.

Gydytojas gali skirti šio vaisto vartoti vieno arba kartu su tam tikrais kitais vaistais, kurie mažina cukraus kiekį Jūsų kraujyje.

### **Kada ir kaip vartoti Zomarist**

- Tabletes nurykite nesmulkintas, užgerdami stikline vandens.
- Vieną tabletę išgerkite ryte, o kitą – vakare, valgio metu ar iškart po valgio. Vartojant tabletę iškart po valgio, sumažėja skrandžio sutrikimo pavojus.

Laikykitės visų Jūsų gydytojo nurodymų dėl dietos. Vartojant Zomarist ypatingai svarbu toliau laikytis dietos, jeigu laikotės sergančiųjų diabetu svorio reguliavimo dietos.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Zomarist dozę?**

Jeigu išgėrėte per daug Zomarist tablečių, arba jei kas nors kitas išgėrė Jūsų vaistų, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką**. Tokiu atveju gali prireikti medicininės pagalbos. Jeigu reikia vykti pas gydytoją ar į ligoninę, kartu pasiimkite vaisto pakuotę ir šį pakuotės lapelį.

### **Pamiršus pavartoti Zomarist**

Jei pamiršote išgerti tabletę, išgerkite ją kito valgio metu, nebent jau laikas gerti kitą dozę. Negalima vartoti dvigubos dozės (dviejų tablečių iškart) norint kompensuoti praleistą tabletę.

### Nustojus vartoti Zomarist

Tęskite šio vaisto vartojimą tol, kol nurodys Jūsų gydytojas, kad galima būtų kontroliuoti cukraus kiekį kraujyje. Nenutraukite Zomarist vartojimo, nebent gydytojas nurodys tai padaryti. Jeigu iškilo klausimų, kiek laiko vartoti šio vaisto, pasitarkite su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

## 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pasireiškia toliau nurodytas šalutinis poveikis, **nutraukite Zomarist vartojimą ir nedelsiant kreipkitės į gydytoją:**

- Zomarist gali sukelti labai retą (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 000 žmonių), tačiau labai sunkų šalutinį poveikį, vadinamą **pieno rūgšties acidoze** (žr. skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“). Tokiu atveju turite **nustoti vartoti Zomarist ir nedelsdami kreiptis į gydytoją arba artimiausią ligoninę**, nes pieno rūgšties acidozės gali sukelti komą.
- Angioedema (retai: gali pasireikšti iki 1 iš 1 000 žmonių), kurios simptomai yra patinęs veidas, liežuvis ar gerklė, pasunkėjęs rijimas, pasunkėjęs kvėpavimas, staiga prasidėjęs išbėrimas ar dilgėlinė, šie požymiai gali rodyti, kad pasireiškė reakcija, vadinama „angioedema“.
- Kepenų liga (hepatitas) (nedažnai: gali pasireikšti iki 1 iš 100 žmonių), kurios simptomai yra pageltonavusi oda ir akys, pykinimas, apetito netekimas ar tamsios spalvos šlapimas, šie požymiai gali rodyti, kad pasireiškė kepenų liga (hepatitas).
- Kasos uždegimas (pankreatitas) (nedažnai: gali pasireikšti iki 1 iš 100 žmonių): simptomai apima stiprų ir nepraeinantį skausmą pilve (skrandžio srityje), kuris gali plisti kiaurai į Jūsų nugarą, taip pat pykinimą ir vėmimą.

### Kiti šalutiniai reiškiniai

Kai kuriems Zomarist vartojusiems pacientams pasireiškė toliau nurodytų šalutinių reiškinių:

- Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių): gerklės skausmas, sloga, karščiavimas, niežintis išbėrimas, per didelis prakaitavimas, sąnarių skausmas, svaigulys, galvos skausmas, nesuvaldomas drebinėjimas, vidurių užkietėjimas, pykinimas (šleikštulys), vėmimas, viduriavimas, vidurių pūtimas, rėmuo, skausmas skrandyje ir aplink jį (pilvo skausmas).
- Nedažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių): nuovargis, silpnumas, metalo skonis, sumažėjusi gliukozės koncentracija kraujyje, apetito netekimas, plaštakų, kulakšnių ar pėdų patinimas (edema), šaltkrėtis, kasos uždegimas, raumenų skausmas.
- Labai reti (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 žmonių): padidėjusios pieno rūgšties koncentracijos kraujyje požymiai (vadinamoji laktatinė acidozė), pvz., mieguistumas ar svaigulys, stiprus pykinimas ar vėmimas, pilvo skausmas, nereguliarus širdies ritmas ar gilus, padažnėjęs kvėpavimas; odos paraudimas, niežulys; sumažėjęs vitamino B12 kiekis (pablyškimas, nuovargis, sutrikusios sąmonės požymiai, pvz., sumišimas ar sutrikusi atmintis).

Nuo vaisto pateikimo į rinką pradžios, taip pat nustatytas toliau išvardytas šalutinis poveikis:

- Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis): lokalizuotas odos lupimasis ar pūslių, kraujagyslių uždegimas (vaskulitas), dėl kurio gali atsirasti odos išbėrimas arba smailios, plokščios, raudonos, apvalios dėmės po oda arba kraujosruvos („mėlynės“).

### Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai **naudodamiesi V priede** nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## 5. Kaip laikyti Zomarist

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
- Laikyti gamintojo pakuotėje (lizdinėje plokštelėje), kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Zomarist sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra vildagliptinas ir metformino hidrochloridas.
- Kiekvienoje Zomarist 50 mg/850 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg vildagliptino ir 850 mg metformino hidrochlorido (atitinkančio 660 mg metformino).
- Kiekvienoje Zomarist 50 mg/1000 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg vildagliptino ir 1000 mg metformino hidrochlorido (atitinkančio 780 mg metformino).
- Pagalbinės medžiagos yra hidroksipropilceliuliozė, magnio stearatas, hipromeliozė, titano dioksidas (E 171), geltonasis geležies oksidas (E 172), makrogolis 4000 ir talkas.

### Zomarist išvaizda ir kiekis pakuotėje

Zomarist 50 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės yra geltonos spalvos, ovalios, nuožulniais kraštais tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „NVR“, o kitoje – „SEH“.

Zomarist 50 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės yra tamsiai geltonos spalvos, ovalios, nuožulniais kraštais tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „NVR“, o kitoje – „FLO“.

Zomarist tiekiamas pakuotėse po 10, 30, 60, 120, 180 ar 360 plėvele dengtų tablečių ir sudėtinėse pakuotėse, sudarytose iš 120 (2x60), 180 (3x60) ar 360 (6x60) plėvele dengtų tablečių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės ir ne visų stiprumų tabletės.

### Registruotojas

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

### Gamintojas

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Vokietija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovškova ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovėnija

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**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

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>