

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zomarist 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter
Zomarist 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Zomarist 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg vildagliptin og 850 mg metforminhydroklorid (tilsvarende 660 mg metformin).

Zomarist 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg vildagliptin og 1000 mg metforminhydroklorid (tilsvarende 780 mg metformin).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Zomarist 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter

Gul, oval, filmdrasjert tablett med skåret kant, merket med "NVR" på én side og "SEH" på den andre siden.

Zomarist 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

Mørkegul, oval, filmdrasjert tablett med skåret kant, merket med "NVR" på én side og "FLO" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Zomarist er indisert som et tillegg til diett og trening for å bedre glykemisk kontroll hos voksne med diabetes mellitus type 2:

- hos pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med metforminhydroklorid alene.
- hos pasienter som allerede blir behandlet med kombinasjonen vildagliptin og metforminhydroklorid som separate tabletter.
- i kombinasjon med andre legemidler til behandling av diabetes, inkludert insulin, når disse ikke gir tilstrekkelig glykemisk kontroll (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1 for tilgjengelige data om forskjellige kombinasjoner).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne med normal nyrefunksjon ($GFR \geq 90$ ml/min)

Doseringen av antihyperglykemisk behandling med Zomarist skal individualiseres på bakgrunn av pasientens gjeldende regime, virkning og tolerabilitet, men må ikke overskride maksimalt anbefalt daglig dose som er 100 mg vildagliptin. Behandling med Zomarist innledes med enten én tablett

50 mg/850 mg eller 50 mg/1000 mg tatt to ganger daglig, én tablett om morgenen og den andre tablett om kvelden.

- Pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollerte med metformin monoterapi ved sin maksimalt tolererte dose:

Den innledende dosen av Zomarist skal gi 50 mg vildagliptin to ganger daglig (100 mg totalt) i tillegg til metformindosen som allerede brukes.

- Pasienter som bytter fra kombinasjon av vildagliptin og metformin tatt som separate tabletter: Den innledende dosen av Zomarist skal tilsvare dosen vildagliptin og metformin som allerede brukes.

- Pasienter som er utilstrekkelig kontrollert med kombinasjon av metformin og sulfonylurea: Dosen av Zomarist skal gi 50 mg vildagliptin to ganger daglig (100 mg totalt) og metformindose skal tilsvare den som allerede brukes. Når Zomarist brukes i kombinasjon med sulfonylurea kan en lavere dose sulfonylurea vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi.

- Pasienter som er utilstrekkelig kontrollert ved kombinasjonsbehandling med insulin og maksimalt tolerert dose av metformin:

Dosen av Zomarist skal gi 50 mg vildagliptin to ganger daglig (100 mg totalt) og metformindose skal tilsvare den som allerede brukes.

Sikkerhet og effekt av vildagliptin og metformin i peroral trippelkombinasjon med et tiazolidindion har ikke blitt fastslått.

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

Siden metformin utskilles via nyrene og eldre pasienter kan ha nedsatt nyrefunksjon, bør nyrefunksjonen kontrolleres regelmessig hos eldre pasienter som tar Zomarist (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

GFR bør måles før oppstart av behandling med metforminholdige preparater og deretter minst én gang per år. Hos pasienter med økt risiko for ytterligere nedsatt nyrefunksjon og hos eldre, bør nyrefunksjonen undersøkes hyppigere, f.eks. hver 3.-6. måned.

Den maksimale daglige dosen av metformin bør helst fordeles på 2-3 daglige doser. Faktorer som kan øke risikoen for laktacidose (se pkt. 4.4), bør vurderes før man overveier å igangsette behandling med metformin hos pasienter med GFR < 60 ml/min.

Dersom ingen passende styrke av Zomarist er tilgjengelig, bør enkeltkomponenter brukes i stedet for fastdose-kombinasjonen.

GFR ml/min	Metformin	Vildagliptin
60-89	Maksimal daglig dose er 3000 mg. Dosereduksjon kan vurderes i forhold til sviktende nyrefunksjon.	Ingen dosejustering.
45-59	Maksimal daglig dose er 2000 mg. Startdosen skal ikke være større enn halvparten av maksimaldosen.	Maksimal daglig dose er 50 mg.
30-44	Maksimal daglig dose er 1000 mg. Startdosen skal ikke være større enn halvparten av maksimaldosen.	
< 30	Metformin er kontraindisert.	

Nedsatt leverfunksjon

Zomarist bør ikke brukes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, inkludert de med alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) > 3x øvre normalgrense ved behandlingsstart (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.8).

Pediatrisk populasjon (< 18 år)

Zomarist er ikke anbefalt til barn og ungdom (< 18 år). Sikkerhet og effekt av Zomarist hos barn og ungdom (< 18 år) har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Gastrointestinale symptomer assosiert med metformin kan reduseres ved å ta Zomarist sammen med eller umiddelbart etter mat (se også pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Enhver type akutt metabolsk acidose (som laktacidose, diabetisk ketoacidose)
- Diabetisk prekoma.
- Alvorlig nyresvikt (GFR < 30 ml/min) (se pkt. 4.4).
- Akutte tilstander som potensielt kan endre nyrefunksjonen, slik som:
 - dehydrering,
 - alvorlig infeksjon,
 - sjokk,
 - intravaskulær administrering av jodholdige kontrastmidler (se pkt. 4.4).
- Akutt eller kronisk sykdom som kan forårsake hypoksi i vev, slik som:
 - hjerte- eller respirasjonssvikt,
 - nylig gjennomgått hjerteinfarkt,
 - sjokk.
- Nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8)
- Akutt alkoholforgiftning, alkoholisme
- Amming (se pkt. 4.6)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Zomarist er ikke en erstatning for insulin hos insulinavhengige pasienter og bør ikke brukes hos pasienter med type 1 diabetes.

Laktacidose

Laktacidose er en svært sjelden, men alvorlig metabolsk komplikasjon, og forekommer oftest ved akutt forverring av nyrefunksjonen eller ved kardiorespiratorisk sykdom eller sepsis. Metforminakkumulering oppstår ved akutt forverring av nyrefunksjonen, og dette øker risikoen for laktacidose.

Ved eventuell dehydrering (kraftig diaré eller oppkast, feber eller redusert væskeinntak) bør metformin seponeres midlertidig, og det anbefales å kontakte helsepersonell.

Oppstart av behandling med legemidler som kan føre til akutt svekket nyrefunksjon (som antihypertensiva, diuretika og NSAIDs), skal skje med forsiktighet hos pasienter behandlet med metformin. Andre risikofaktorer for laktacidose er høyt alkoholinntak, leverinsuffisiens, utilstrekkelig kontrollert diabetes, ketose, langvarig faste og enhver tilstand som er forbundet med hypoksi, samt samtidig bruk av legemidler som kan forårsake laktacidose (se pkt. 4.3 og 4.5).

Pasienter og/eller omsorgspersoner skal informeres om risikoen for laktacidose. Laktacidose er karakterisert ved acidotisk dyspné, abdominal smerter, muskelkramper, asteni og hypotermi, etterfulgt av koma. Ved mistanke om symptomer på laktacidose skal pasienten slutte å ta metformin og umiddelbart oppsøke medisinsk hjelp. Diagnostiske laboratoriefunn er nedsatt pH i blodet ($< 7,35$), økt laktatnivå i plasma (> 5 mmol/l) og økt aniongap og laktat/pyruvat-forhold.

Administrering av joderte kontrastmidler

Intravaskulær administrering av joderte kontrastmidler kan føre til kontrastindusert nefropati, som kan medføre metforminakkumulering og økt risiko for laktacidose. Metformin skal seponeres før avbildningsprosedyren eller idet den skal utføres, og ikke gjenopptas før minst 48 timer etter prosedyren, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil, se pkt. 4.2 og 4.5.

Nyrefunksjon

GFR bør måles før behandling igangsettes og deretter regelmessig (se pkt. 4.2). Metformin er kontraindisert hos pasienter med GFR < 30 ml/min, og bør seponeres midlertidig dersom det foreligger tilstander som endrer nyrefunksjonen (se pkt. 4.3).

Legemidler som kan påvirke nyrefunksjonen, føre til signifikant hemodynamisk endring eller hemme renal transport og øke den systemiske eksponeringen for metformin, skal brukes med forsiktighet sammen med metformin (se pkt. 4.5).

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med nedsatt leverfunksjon, inkludert de med ALAT eller ASAT $> 3x$ øvre normalgrense før behandlingsstart, bør ikke behandles med Zomarist (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.8).

Monitorering av leverenzymmer

Sjeldne tilfeller av leverdysfunksjon (inkludert hepatitt) har vært rapportert ved bruk av vildagliptin. I disse tilfellene var pasientene vanligvis asymptomatiske uten klinisk sekvele, og leverfunksjonsverdiene gikk tilbake til normalt nivå etter seponering av behandlingen. Det bør utføres leverfunksjonstester før behandlingen med Zomarist igangsettes slik at pasientens utgangsnivå er kjent. Leverfunksjonstester bør gjennomføres hver tredje måned i løpet av det første behandlingsåret med Zomarist, og deretter periodisk. Pasienter som utvikler forhøyet transaminasenivå bør kontrolleres med en ny undersøkelse av leverfunksjonen for å bekrefte funnet, og deretter følges opp med hyppige leverfunksjonstester til verdien(e) er normal(e) igjen. Dersom det observeres en vedvarende økning i ASAT eller ALAT på mer enn 3 ganger øvre normalgrense, anbefales det at behandlingen med Zomarist seponeres. Pasienter som får gulsott eller andre tegn på leverskade bør avbryte behandlingen med Zomarist.

Behandlingen med Zomarist bør ikke gjenopptas etter at behandlingen er avbrutt og leverfunksjonstestene er normale.

Hudsykdommer

Hudlesjoner, inkludert blemmer og sår, har vært rapportert på ekstremitetene hos aper i prekliniske toksikologistudier med vildagliptin (se pkt. 5.3). Selv om det ikke ble observert økt forekomst av hudlesjoner i kliniske studier var det begrenset erfaring hos pasienter med diabetiske hudkomplikasjoner. Videre har bulløse og eksfoliative hudlesjoner vært rapportert etter markedsføring. Ved rutinemessig oppfølging av diabetespasienter anbefales derfor kontroll med tanke på hudlesjoner, som blemmer eller sår.

Akutt pankreatitt

Bruk av vildagliptin har vært forbundet med en risiko for å utvikle akutt pankreatitt. Pasienter bør informeres om det karakteristiske symptomet på akutt pankreatitt.

Ved mistanke om pankreatitt bør vildagliptin seponeres; hvis akutt pankreatitt bekreftes skal ikke behandling med vildagliptin startes opp igjen. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med en sykehistorie med akutt pankreatitt.

Hypoglykemi

Sulfonylurea er kjent å forårsake hypoglykemi. Pasienter som får vildagliptin i kombinasjon med et sulfonylurea kan ha økt risiko for hypoglykemi. Derfor kan bruk av en lavere dose sulfonylurea vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi.

Kirurgiske inngrep

Metformin må seponeres idet det skal utføres kirurgi under generell, spinal eller epidural anestesi. Behandlingen kan gjenopptas tidligst 48 timer etter operasjonen eller etter gjenopptatt peroral ernæring, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke utført noen formelle interaksjonsstudier med Zomarist. Følgende opplysninger reflekterer den informasjonen som er tilgjengelig for de individuelle virkestoffene i Zomarist.

Vildagliptin

Vildagliptin har lavt potensial for interaksjoner med legemidler som gis samtidig. Ettersom vildagliptin ikke er et cytokrom P (CYP) 450-enzymsubstrat og heller ikke hemmer eller inducerer CYP 450-enzymene, er det ikke sannsynlig at vildagliptin vil interagere med virkestoffer som er substrater, hemmere eller inducere av disse enzymene.

Resultater fra kliniske studier utført med de perorale antidiabetika pioglitazon, metformin og glyburid i kombinasjon med vildagliptin har ikke vist noen klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner hos målpopulasjonen.

Legemiddelinteraksjonsstudier med digoksin (P-glykoprotein substrat) og warfarin (CYP2C9 substrat) hos friske, frivillige forsøkspersoner har ikke vist noen klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner ved samtidig administrering med vildagliptin.

Legemiddelinteraksjonsstudier med amlodipin, ramipril, valsartan og simvastatin er gjennomført hos friske forsøkspersoner. I disse studiene ble det ikke observert noen klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner ved samtidig administrering med vildagliptin. Dette har imidlertid ikke blitt fastslått i målpopulasjonen.

Kombinasjonsbehandling med ACE-hemmere

Det kan være økt risiko for angioødem hos pasienter som samtidig tar ACE-hemmere (se pkt. 4.8).

I likhet med andre perorale antidiabetika kan den hypoglykemiske effekten av vildagliptin reduseres av visse virkestoffer, inkludert tiazider, kortikosteroider, thyreoideapreparater og sympatomimetika.

Metformin

Samtidig bruk anbefales ikke

Alkohol

Alkoholforgiftning er forbundet med økt risiko for laktacidose, spesielt ved faste, underernæring/feilernæring eller nedsatt leverfunksjon.

Joderte kontrastmidler

Metformin må seponeres før avbildningsprosedyren eller idet den skal utføres, og ikke gjenopptas før minst 48 timer etter prosedyren, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil, se pkt. 4.2 og 4.4.

Kombinasjoner som krever forholdsregler for bruk

Noen legemidler kan påvirke nyrefunksjonen negativt og gi økt risiko for laktacidose, f.eks. NSAIDs, inkludert selektive cyklooksigenase-2-hemmere (COX II-hemmere), ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister og diuretika, spesielt loop-diuretika. Ved oppstart eller bruk av slike legemidler i kombinasjon med metformin, er nøye overvåking av nyrefunksjonen nødvendig.

Glukokortikoider, beta-2-agonister og diuretika har selv hyperglykemisk aktivitet. Pasienten bør informeres om dette, og det bør foretas hyppigere undersøkelser av blodsukker, spesielt ved oppstart av behandlingen. Det kan være nødvendig å justere dosen av Zomarist ved samtidig behandling og ved seponering.

Angiotensinkonverterende enzymhemmere (ACE-hemmere) kan redusere blodsukkernivået. Hvis nødvendig skal dosen av antihyperglykemiske legemidler justeres under behandling med det andre legemidlet og ved seponering.

Samtidig bruk av legemidler som interfererer med vanlige transportsystemer i renale tubuli som er involvert i renal eliminasjon av metformin (f. eks. organisk kationtransporter-2 [OCT2]- / "multidrug and toxin extrusion" [MATE]-hemmere som ranolazin, vandetanib, dolutegravir og cimetidin), kan øke systemisk eksponering for metformin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen tilstrekkelige data på bruk av Zomarist hos gravide kvinner. Dyrestudier med vildagliptin har vist reproduksjonstoksiske effekter ved høye doser. Studier på dyr med metformin har ikke vist reproduksjonstoksiske effekter. Dyrestudier med vildagliptin og metformin har ikke vist tegn til teratogenitet, men har vist fostertoksiske effekter ved doser som er toksiske for moren (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. Zomarist skal ikke brukes under graviditet.

Amming

Studier fra dyr har vist utskillelse av både metformin og vildagliptin i melk. Det er ukjent om vildagliptin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker, men små mengder metformin utskilles i human melk. Både på grunn av en potensiell risiko for neonatal hypoglykemi av metformin samt mangelen på humane data for vildagliptin, skal ikke Zomarist brukes ved amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Det er ikke blitt utført studier vedrørende effekt på fertilitet hos mennesker for Zomarist (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som opplever svimmelhet som en bivirkning bør unngå å kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsdata ble innhentet fra totalt 6 197 pasienter som fikk vildagliptin/metformin i randomiserte placebokontrollerte studier. Av disse pasientene fikk 3 698 pasienter vildagliptin/metformin og 2 499 pasienter fikk placebo/metformin.

Det er ikke utført terapeutiske, kliniske studier med Zomarist. Det er imidlertid vist at Zomarist er bioekvivalent med vildagliptin og metformin administrert samtidig (se pkt. 5.2).

De fleste bivirkningene var milde og forbigående, og medførte ikke behandlingsavbrudd. Det ble ikke funnet noen sammenheng mellom bivirkninger og alder, etnisk tilhørighet, varighet av eksponeringen eller daglig dose. Bruk av vildagliptin er assosiert med risiko for utvikling av pankreatitt. Laktacidose er rapportert etter bruk av metformin, spesielt hos pasienter med underliggende nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Tabell over bivirkninger

Rapporterte bivirkninger hos pasienter som fikk vildagliptin som monoterapi i dobbeltblinde kliniske studier og tilleggsbehandlinger er angitt nedenfor etter organklassesystem og absolutt frekvens. Følgende frekvensinndeling er benyttet: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1 Bivirkninger rapportert hos pasienter som fikk vildagliptin og metformin (som monoterapi eller som fastdose-kombinasjon), eller i kombinasjon med andre antidiabetiske behandlinger, i kliniske studier og i erfaring etter markedsføring

Organklassesystem - bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Infeksjon i øvre luftveier	Vanlige
Nasofaryngitt	Vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Hypoglykemi	Mindre vanlige
Nedsatt appetitt	Mindre vanlige
Redusert absorpsjon av vitamin B ₁₂ og laktacidose	Svært sjeldne*
Nevrologiske sykdommer	
Svimmelhet	Vanlige
Hodepine	Vanlige
Tremor	Vanlige
Metallsmak i munnen	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	
Oppkast	Vanlige
Diaré	Vanlige
Kvalme	Vanlige
Gastroøsofageal reflukssykdom	Vanlige
Flatulens	Vanlige
Forstoppelse	Vanlige
Abdominalmerter inkludert øvre abdomen	Vanlige
Pankreatitt	Mindre vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	
Hepatitt	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	
Hyperhidrose	Vanlige
Pruritus	Vanlige
Utslett	Vanlige
Dermatitt	Vanlige
Erytem	Mindre vanlige
Urtikaria	Mindre vanlige
Eksfoliative og bulløse hudlesjoner, inkludert bulløs pemfigoid	Ikke kjent [†]
Kutan vaskulitt	Ikke kjent [†]
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Artalgi	Vanlige
Myalgi	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Asteni	Vanlige
Fatigue	Mindre vanlige
Frysninger	Mindre vanlige
Perifert ødem	Mindre vanlige
Undersøkelser	
Unormale leverfunksjonstester	Mindre vanlige
* Bivirkninger rapportert hos pasienter som fikk metformin som monoterapi og som ikke ble observert hos pasienter som fikk vildagliptin+metformin i fastdose-kombinasjon. Se preparatomtalen for metformin for ytterligere informasjon.	
† Basert på erfaring etter markedsføring.	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Vildagliptin

Nedsatt leverfunksjon

Sjeldne tilfeller av leverdysfunksjon (inkludert hepatitt) er rapportert med vildagliptin. I disse tilfellene var pasientene vanligvis asymptomatiske uten kliniske sekveler, og leverfunksjonen gikk tilbake til normalt nivå etter at behandlingen ble seponert. I data fra kontrollerte monoterapi- og tilleggsbehandlingsstudier med opptil 24 ukers varighet var forekomsten av forhøyet ALAT eller ASAT $\geq 3 \times$ øvre normalgrense (fastslått ved minimum 2 etterfølgende målinger eller ved siste besøk mens pasienten fortsatt fikk behandling) henholdsvis 0,2 %, 0,3 % og 0,2 % for vildagliptin 50 mg én gang daglig, vildagliptin 50 mg to ganger daglig og alle komparatorer. Disse økningene i transaminaser var vanligvis asymptomatiske, ikke-progressive av natur og var ikke forbundet med kolestase eller gulsott.

Angioødem

Sjeldne tilfeller av angioødem har blitt rapportert med vildagliptin med samme frekvens som hos kontrollgruppene. En større andel tilfeller ble rapportert når vildagliptin ble gitt i kombinasjon med en ACE-hemmer. Hovedandelen av bivirkninger var milde og gikk over med den pågående vildagliptinbehandlingen.

Hypoglykemi

Hypoglykemi var mindre vanlig når vildagliptin (0,4 %) ble brukt som monoterapi i sammenlignende kontrollerte monoterapistudier med en aktiv komparator eller placebo (0,2 %). Ingen alvorlige hendelser med hypoglykemi ble rapportert. Når brukt som et tillegg til metformin, forekom hypoglykemi hos 1 % av vildagliptinbehandlede pasienter og hos 0,4 % av placebobehandlede pasienter. Når pioglitazon ble gitt i tillegg, forekom hypoglykemi hos 0,6 % av pasientene behandlet med vildagliptin og hos 1,9 % av pasientene behandlet med placebo. Når sulfonylurea ble gitt i tillegg, forekom hypoglykemi hos 1,2 % av vildagliptinbehandlede pasienter og hos 0,6 % av placebobehandlede pasienter. Når sulfonylurea og metformin ble gitt i tillegg, forekom hypoglykemi hos 5,1 % av vildagliptinbehandlede pasienter og hos 1,9 % av placebobehandlede pasienter. Hos pasienter som tok vildagliptin i kombinasjon med insulin, var forekomsten av hypoglykemi 14 % for vildagliptin og 16 % for placebo.

Metformin

Redusert vitamin B₁₂-absorpsjon

En redusert vitamin B₁₂-absorpsjon med nedgang i serumnivå har blitt observert svært sjelden hos pasienter som har blitt behandlet med metformin over lang tid. Det anbefales å vurdere slik etiologi dersom en pasient har megaloblastisk anemi.

Leverfunksjon

Enkelttilfeller av unormale leverfunksjonsprøver eller hepatitt som går over etter seponering av metformin er rapportert.

Gastrointestinale lidelser

Gastrointestinale bivirkninger forekommer hyppigst under behandlingsstart og forsvinner spontant i de fleste tilfeller. For å forhindre dem anbefales det at metformin tas i 2 daglige doser under eller etter måltider. En langsom økning i dosen kan også forbedre gastrointestinal tolerabilitet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det foreligger ingen data med hensyn til overdosering med Zomarist.

Vildagliptin

Informasjonen vedrørende overdosering med vildagliptin er begrenset.

Symptomer

Informasjon om mulige symptomer på overdosering med vildagliptin er hentet fra en tolerabilitetsstudie hvor økende doser vildagliptin ble gitt til friske forsøkspersoner i 10 dager. Ved 400 mg ble det sett tre tilfeller av muskelsmerte samt enkelte tilfeller av milde og forbigående parestesier, feber, ødemer og forbigående økning i lipasenivå. Ved 600 mg fikk en av forsøkspersonene ødemer i føtter og hender og økning i kreatinfosfokinase (CK), ASAT, C-reaktivt protein (CRP) og myoglobinnivå. Tre andre forsøkspersoner fikk ødemer i føttene, med parestesier i to tilfeller. Alle symptomer og unormale laboratorieverdier forsvant uten behandling etter at studiemedikamentet ble seponert.

Metformin

En stor overdose metformin (eller samtidige risikofaktorer for laktacidose) kan medføre laktacidose, som er en medisinsk nødsituasjon som må behandles på sykehus.

Behandling

Den mest effektive metoden for å fjerne metformin er hemodialyse. Vildagliptin kan imidlertid ikke fjernes ved hemodialyse selv om hovedmetabolitten (LAY 151) kan fjernes. Støttende tiltak anbefales.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antidiabetikum, kombinasjoner av orale blodglukosesenkende midler, ATC-kode: A10BD08

Virkningsmekanisme

Zomarist er en kombinasjon av to antihyperglykemiske legemidler med komplementære virkningsmekanismer for å forbedre den glykemiske kontrollen hos pasienter med type 2-diabetes: vildagliptin, som tilhører klassen øycellestimulatorer, og metformin, som tilhører klassen biguanider.

Vildagliptin, som tilhører klassen øycellestimulatorer, er en potent og selektiv dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-hemmer. Metformin virker hovedsakelig ved å redusere endogen hepatisk glukoseproduksjon.

Farmakodynamiske effekter

Vildagliptin

Vildagliptin virker hovedsakelig ved å hemme DPP-4, enzymet som er ansvarlig for nedbrytingen av inkretinhormonene GLP-1 (glukagonlignende peptid-1) og GIP (glukoseavhengig insulinotrop polypeptid).

Administrering av vildagliptin medfører en hurtig og total hemming av DPP-4-aktiviteten, som medfører økning i fastende og postprandialt endogent nivå av inkretinhormonene GLP-1 og GIP.

Ved å øke det endogene nivået av disse inkretinhormonene øker vildagliptin betacellenes glukosesensitivitet, noe som medfører forbedret glukoseavhengig insulinsekresjon. Behandling av pasienter med type 2-diabetes med vildagliptin 50-100 mg daglig medførte en signifikant forbedring av markører for betacellefunksjon, inkludert HOMA- β (*Homeostasis Model Assessment- β*), proinsulin/insulin-forhold og måling av betacellerespons ved hyppig innsamlede måltidstoleransetester. Hos ikke-diabetiske individer (med normal glykemisk kontroll) vil vildagliptin verken stimulere insulinsekresjon eller redusere glukosenivå.

Ved å øke endogent GLP-1-nivå øker vildagliptin også alfacellenes glukosesensitivitet, noe som medfører mer hensiktsmessig glukoseavhengig glukagonsekresjon.

Forsterket økning i insulin/glukagon-forhold ved hyperglykemi på grunn av økt nivå av inkretinhormon medfører en reduksjon i fastende og postprandial hepatisk glukoseproduksjon, noe som igjen medfører redusert glykemi.

Forsinket magetømming, som er en kjent effekt av økt GLP-1-nivå, er ikke observert ved vildagliptinbehandling.

Metformin

Metformin er et biguanid med antihyperglykemisk effekt som reduserer både basal og postprandial plasmaglukose. Det stimulerer ikke insulinsekresjon og gir derfor ikke hypoglykemi eller økt vekt.

Metformin kan utøve sin glukosesenkende effekt via tre mekanismer:

- ved reduksjon av hepatisk glukoseproduksjon via hemming av glukoneogenesen og glykogenolysen;
- ved beskjeden økning av insulinsensitiviteten i muskler, som forbedrer perifert glukoseopptak og utnyttelse;
- ved å forsinke glukoseabsorpsjon fra tarmen.

Metformin stimulerer intracellulær glykogensyntese ved å påvirke glykogensyntase, og øker transportkapasiteten til spesifikke glukosetransportører i membranen (GLUT-1 og GLUT-4).

Hos mennesker har metformin en gunstig effekt på lipidmetabolismen, som er uavhengig av effekten på glykemi. Dette er vist med terapeutiske doser i kontrollerte, kliniske studier av middels eller lang varighet: metformin reduserer serumnivåer av totalkolesterol, LDL-kolesterol og triglyserider.

Den gunstige langtidseffekten av intensiv blodglukoseregulering ved type 2-diabetes er fastslått i den prospektive, randomiserte studien UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*). Analyse av resultatene fra overvektige pasienter som fikk metformin etter utilstrekkelig regulering med kosthold alene viste:

- en signifikant reduksjon i absolutt risiko for alle diabetesrelaterte komplikasjoner i metformingruppen (29,8 hendelser/1 000 pasientår) versus kosthold alene (43,3 hendelser/1 000 pasientår), $p=0,0023$, og versus gruppene som fikk kombinasjonsbehandling med sulfonylurea og insulin monoterapi (40,1 hendelser/1 000 pasientår), $p=0,0034$;
- en signifikant reduksjon i absolutt risiko for diabetesrelatert mortalitet: metformin 7,5 hendelser/1 000 pasientår, kosthold alene 12,7 hendelser/1 000 pasientår, $p=0,017$;
- en signifikant reduksjon i absolutt risiko for total mortalitet: metformin 13,5 hendelser/1 000 pasientår versus. kosthold alene 20,6 hendelser/1 000 pasientår ($p=0,011$), og versus gruppene som fikk kombinasjonsbehandling med sulfonylurea og insulin monoterapi 18,9 hendelser/1 000 pasientår ($p=0,021$);
- en signifikant reduksjon i absolutt risiko for hjerteinfarkt: metformin 11 hendelser/1 000 pasientår, kosthold alene 18 hendelser/1 000 pasientår ($p=0,01$).

Klinisk effekt og sikkerhet

Etter 6 måneders behandling ga vildagliptin en ytterligere, statistisk signifikant reduksjon i HbA_{1c} sammenlignet med placebo når den ble gitt som tilleggsbehandling til pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll til tross for behandling med metformin monoterapi (forskjell mellom gruppene på -0,7 % til -1,1 % for vildagliptin, henholdsvis 50 mg og 100 mg). Andelen pasienter som oppnådde en reduksjon i HbA_{1c} på $\geq 0,7$ % i forhold til baseline var statistisk signifikant høyere i begge vildagliptin + metformin-grupper (henholdsvis 46 % og 60 %) versus metformin + placebo-gruppen (20 %).

I en 24-ukers studie ble vildagliptin (50 mg to ganger daglig) sammenlignet med pioglitazon (30 mg én gang daglig) hos pasienter som ikke var tilstrekkelig kontrollert med metformin (gjennomsnittlig daglig dose: 2020 mg). Gjennomsnittlig reduksjon fra baseline HbA_{1c} på 8,4 % var -0,9 % med vildagliptin gitt sammen med metformin og -1,0 % med pioglitazon gitt sammen med metformin. En gjennomsnittlig vektøkning på +1,9 kg ble observert hos pasienter som fikk pioglitazon i tillegg til metformin sammenlignet med +0,3 kg hos de som fikk vildagliptin i tillegg til metformin.

I en studie på 2 års varighet ble vildagliptin (50 mg to ganger daglig) sammenlignet med glimepirid (opptil 6 mg/dag – gjennomsnittlig dose ved 2 år: 4,6 mg) hos pasienter behandlet med metformin (gjennomsnittlig daglig dose: 1894 mg). Etter 1 år var gjennomsnittlig reduksjon i HbA_{1c} -0,4 % med vildagliptin gitt i tillegg til metformin, og -0,5 % med glimepirid gitt i tillegg til metformin, fra en gjennomsnittlig baseline HbA_{1c} på 7,3 %.. Endring i kroppsvekt med vildagliptin var -0,2 kg vs. +1,6 kg med glimepirid. Forekomsten av hypoglykemi var signifikant lavere i vildagliptin-gruppen (1,7 %) enn i glimepirid-gruppen (16,2 %). Ved studieavslutning (2 år) var HbA_{1c} lik baseline-verdier i begge behandlingsgruppene, og endring i kroppsvekten og forskjeller i hypoglykemi opprettholdt.

I en 52-ukers studie ble vildagliptin (50 mg to ganger daglig) sammenlignet med gliklazid (gjennomsnittlig daglig dose: 229,5 mg) hos pasienter som ikke var tilstrekkelig kontrollert med metformin (metformindose ved baseline var 1928 mg/dag). Etter 1 år var gjennomsnittlig reduksjon i HbA_{1c} -0,81 % med vildagliptin gitt i tillegg til metformin (gjennomsnittlig baseline HbA_{1c} på 8,4 %) og -0,85 % med gliklazid gitt i tillegg til metformin (gjennomsnittlig baseline HbA_{1c} på 8,5 %). Statistisk non-inferiority ble oppnådd (95 % KI -0,11 – 0,20). Endring i kroppsvekt med vildagliptin var +0,1 kg sammenlignet med en vektøkning på +1,4 kg med gliklazid.

I en 24-ukers studie undersøkte man effekten av fast dosekombinasjon av vildagliptin og metformin (gradvis titrert opp til en dose på 50 mg/500 mg to ganger daglig eller 50 mg/1000 mg to ganger daglig) som startbehandling hos ubehandlede pasienter. Vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg to ganger daglig reduserte HbA_{1c} med -1,82 %, vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg to ganger daglig reduserte HbA_{1c} med -1,61 %, metformin 1000 mg to ganger daglig reduserte HbA_{1c} med -1,36 % og vildagliptin 50 mg to ganger daglig reduserte HbA_{1c} med -1,09 %, fra et gjennomsnittlig baseline HbA_{1c} på 8,6 %. HbA_{1c}-reduksjoner hos pasienter med en baseline på $\geq 10,0$ % var større.

En 24-ukers randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie ble utført hos 318 pasienter for å vurdere effekt og sikkerhet av vildagliptin (50 mg to ganger daglig) i kombinasjon med metformin (≥ 1500 mg daglig) og glimepirid (≥ 4 mg daglig). Vildagliptin i kombinasjon med metformin og glimepirid reduserte HbA_{1c} signifikant sammenliknet med placebo. Den placebojusterte gjennomsnittlige reduksjonen var -0,76 % fra gjennomsnittlig HbA_{1c} ved baseline på 8,8 %.

En femårig, multisenter, randomisert, dobbeltblindet studie (VERIFY) ble utført hos pasienter med nylig diagnostisert diabetes type 2 for å undersøke effekten av tidlig kombinasjonsbehandling med vildagliptin og metformin (n=998) mot standard initiell monoterapi med metformin etterfulgt av kombinasjon med vildagliptin (gruppe som fikk sekvensiell behandling) (n=1 003). Kombinasjonsregimet med 50 mg vildagliptin 2 ganger daglig og metformin, resulterte i en statistisk og klinisk signifikant relativ reduksjon av hasard for "tid til bekreftet svikt av initiell behandling" (HbA_{1c}-verdi ≥ 7 %) vs. metformin monoterapi hos behandlingsnaive pasienter med diabetes type 2 i hele den 5-årige studieperioden (HR [95 % KI]: 0,51 [0,45, 0,58]; p<0,001). Insidensen av svikt av

initiell behandling (HbA_{1c}-verdi $\geq 7\%$) var 429 pasienter (43,6 %) i gruppen som fikk kombinasjonsbehandling, og 614 pasienter (62,1 %) i gruppen som fikk sekvensiell behandling.

En 24-ukers randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie ble utført hos 449 pasienter for å vurdere effekt og sikkerhet av vildagliptin (50 mg to ganger daglig) i kombinasjon med en stabil dose av basal- eller blandingsinsulin (gjennomsnittlig daglig dose på 41 enheter), med samtidig bruk av metformin (N=276) eller uten samtidig metformin (N=173). Vildagliptin i kombinasjon med insulin reduserte HbA_{1c} signifikant sammenliknet med placebo. I den generelle populasjonen var den placebojusterte gjennomsnittlige reduksjonen på -0,72 % fra gjennomsnittlig HbA_{1c} ved baseline på 8,8 %. I undergruppene behandlet med insulin med eller uten samtidig metformin, var den placebojusterte gjennomsnittlige reduksjonen av HbA_{1c} på henholdsvis -0,63 % og -0,84 %. Forekomsten av hypoglykemi i den totale populasjonen var henholdsvis 8,4 % og 7,2 % for vildagliptin- og placebogruppen. Pasienter som fikk vildagliptin opplevde ingen vektøkning (+0,2 kg), mens de som fikk placebo opplevde vektreduksjon (-0,7 kg).

I en annen 24-ukers studie hos pasienter med mer fremskreden type 2-diabetes utilstrekkelig kontrollert med insulin (kort- og langtidsvirkende, gjennomsnittlig insulindose 80 IE/dag), var gjennomsnittlig reduksjon av HbA_{1c} når vildagliptin (50 mg to ganger daglig) ble lagt til insulin statistisk signifikant større enn med placebo pluss insulin (0,5 % vs. 0,2 %). Forekomsten av hypoglykemi var lavere i vildagliptingruppen enn i placebogruppen (22,9 % vs. 29,6 %).

Kardiovaskulær risiko

En meta-analyse av uavhengige og prospektivt klassifiserte kardiovaskulære hendelser fra 37 fase III og IV monoterapi og kombinasjonsterapi-kliniske studier på opptil mer enn 2 års varighet (gjennomsnittlig eksponering 50 uker for vildagliptin og 49 uker for komparatorer) ble utført og viste at vildagliptinbehandling ikke var forbundet med økning i kardiovaskulær risiko versus komparatorer. Det sammensatte endepunktet på klassifiserte alvorlige kardiovaskulære hendelser (MACE) inkludert akutt hjerteinfarkt, slag eller kardiovaskulær død var lik for vildagliptin versus kombinert aktive og placebokomparatorer [Mantel-Haenszel risikoratio (M-H RR) 0,82 (95 % KI 0,61-1,11)]. MACE skjedde i 83 av 9 599 (0,86 %) pasienter behandlet med vildagliptin, og i 85 av 7 102 (1,20 %) pasienter behandlet med komparator. Vurdering av hver enkelt MACE-komponent viste ingen økt risiko (tilsvarende M-H RR). Bekreftede tilfeller av hjertesvikt definert de som krever sykehusinnleggelse eller nye tilfeller av hjertesvikt ble rapportert hos 41 (0,43 %) pasienter behandlet med vildagliptin og 32 (0,45 %) pasienter behandlet med komparator med M-H RR 1,08 (95 % KI 0,68-1,70).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med vildagliptin i kombinasjon med metformin i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved diabetes mellitus type 2 (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Zomarist

Absorpsjon

Det er vist bioekvivalens mellom Zomarist tre dosestyrker (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg og 50 mg/1000 mg) og frie kombinasjoner av vildagliptin- og metforminhydrokloridtabletter ved tilsvarende dose.

Mat påvirker ikke grad og hastighet av absorpsjonen av vildagliptin fra Zomarist. Hastigheten og graden av absorpsjon av metformin fra Zomarist 50 mg/1000 mg ble redusert når den ble gitt med mat, noe som gjenspeiles ved reduksjon i C_{max} på 26 %, AUC på 7 %, og forsinket T_{max} (2,0 til 4,0 timer).

Følgende informasjon viser de farmakokinetiske egenskapene til de individuelle virkestoffene i Zomarist.

Vildagliptin

Absorpsjon

Etter peroral administrering i fastende tilstand absorberes vildagliptin hurtig, med maksimal plasmakonsentrasjon observert etter 1,7 timer. Mat medfører en liten forsinkelse i tiden til maksimal plasmakonsentrasjon til 2,5 timer, men endrer ikke den totale eksponeringen (AUC). Administrering av vildagliptin sammen med mat medførte reduksjon i C_{\max} (19 %), sammenlignet med inntak i fastende tilstand. Omfanget av denne endringen er imidlertid ikke klinisk signifikant, og vildagliptin kan gis med eller uten mat. Absolutt biotilgjengelighet er 85 %.

Distribusjon

Vildagliptin har lav plasmaproteinbinding (9,3 %) og vildagliptin fordeles likt mellom plasma og røde blodceller. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum for vildagliptin ved steady-state etter intravenøs administrering (V_{ss}) er 71 liter, noe som antyder ekstravaskulær fordeling.

Biotransformasjon

Metabolisme er den viktigste eliminasjonsveien for vildagliptin hos mennesker. 69 % av dosen elimineres via metabolisme. Hovedmetabolitten (LAY 151) er farmakologisk inaktiv, og er hydrolyseringsproduktet av cyanoenheten. Denne utgjør 57 % av dosen, etterfulgt av amidhydrolyseproduktet (4 % av dosen). DPP-4 bidrar delvis til hydrolysen av vildagliptin, basert på en *in vivo*-studie hos rotter med mangel på DPP-4. Vildagliptin metaboliseres ikke i målbar grad av CYP 450-enzymene. Det antas derfor ikke at metabolsk clearance av vildagliptin påvirkes av samtidig administrerte legemidler som er CYP 450-hemmere og/eller -indusere. *In vitro*-studier viser at vildagliptin ikke hemmer/induserer CYP 450-enzymene. Det er derfor ikke sannsynlig at vildagliptin påvirker metabolsk clearance av samtidig administrerte legemidler som metaboliseres av CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 eller CYP 3A4/5.

Eliminasjon

Etter peroral administrering av [^{14}C]-vildagliptin utskilles ca. 85 % av dosen i urinen, mens 15 % gjenfinnes i feces. Renal ekskresjon av uforandret vildagliptin utgjorde 23 % av dosen etter peroral administrering. Etter intravenøs administrering til friske forsøkspersoner var total plasmaclearance og renal clearance av vildagliptin henholdsvis 41 og 13 l/time. Gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid etter intravenøs administrering er ca. 2 timer. Eliminasjonshalveringstid etter peroral administrering er ca. 3 timer.

Linearitet/ikke-linearitet

C_{\max} for vildagliptin og areal under plasmakonsentrasjon versus. tid-kurven (AUC) økte tilnærmet doseproporsjonalt i det terapeutiske doseområdet.

Pasientkarakteristika

Kjønn: Det ble ikke observert noen klinisk relevante forskjeller mellom friske menn og kvinner når det gjaldt farmakokinetikken til vildagliptin innen et bredt alders- og kroppsmasseindeks (BMI) -intervall. Vildagliptins DPP-4-hemming påvirkes ikke av kjønn.

Alder: Hos friske, eldre personer (≥ 70 år) økte den totale eksponeringen for vildagliptin (100 mg én gang daglig) med 32 %, med en økning i maksimal plasmakonsentrasjon på 18 % sammenlignet med unge, friske personer (18-40 år). Disse endringene anses imidlertid ikke som klinisk relevante. Vildagliptins DPP-4-hemming påvirkes ikke av alder.

Nedsatt leverfunksjon: Det var ingen signifikante endringer (maksimalt ~30 %) i vildagliptin-eksponering hos pasienter med mild, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A-C).

Nedsatt nyrefunksjon: Hos personer med mild, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon økte systemisk eksponering for vildagliptin (C_{\max} 8-66 %; AUC 32-134 %), og total kroppsclearance ble redusert sammenlignet med clearance hos personer med normal nyrefunksjon.

Etniske grupper: Begrensede data antyder at etnisk tilhørighet ikke har noen betydelig effekt på farmakokinetikken til vildagliptin.

Metformin

Absorpsjon

Etter en peroral dose metformin ble maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) oppnådd etter ca. 2,5 timer. Absolutt biotilgjengelighet for en 500 mg metformintablett er ca. 50-60 % hos friske personer. Etter en peroral dose var den ikke-absorberte fraksjonen som ble gjenfunnet i feces på 20-30 %.

Etter peroral administrering er absorpsjonen av metformin mettet og ufullstendig. Det antas at farmakokinetikken ved absorpsjon av metformin er ikke-lineær. Ved vanlig metformindose og – doseringsregime oppnås steady state-plasmakonsentrasjon innen 24-48 timer, og er vanligvis lavere enn 1 $\mu\text{g/ml}$. I kontrollerte, kliniske studier overskred ikke plasmanivået av metformin (C_{max}) 4 $\mu\text{g/ml}$, ikke engang ved maksimaldoser.

Mat forsinker og reduserer absorpsjonen av metformin noe. Etter administrering av én dose på 850 mg var plasmakonsentrasjonen 40 % lavere, AUC var redusert med 25 % og tid til maksimal plasmakonsentrasjon var forlenget med 35 minutter. Den kliniske relevansen av denne reduksjonen er ukjent.

Distribusjon

Bindingen til plasmaproteiner er ubetydelig. Metformin fordeles i erytrocytter. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum (V_d) varierte fra 63-276 liter.

Biotransformasjon

Metformin utskilles uendret via urinen. Ingen metabolitter er identifisert hos mennesker.

Eliminasjon

Metformin elimineres via renal ekskresjon. Renal clearance av metformin er $> 400 \text{ ml/min}$, noe som tyder på at metformin elimineres ved glomerulær filtrasjon og tubulær sekresjon. Etter en peroral dose er tilsynelatende terminal eliminasjonshalveringstid ca. 6,5 timer. Når nyrefunksjonen er nedsatt reduseres renal clearance i samsvar med kreatininclearance. Dette medfører at eliminasjonshalveringstiden forlenges, som medfører økt plasmanivå av metformin.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dyrestudier med inntil 13 ukers varighet har blitt utført med de to virkestoffene i Zomarist. Det ble ikke identifisert noen nye toksiske funn assosiert med kombinasjonen. Følgende data er funn fra studier gjort med vildagliptin eller metformin hver for seg.

Vildagliptin

Det ble observert forsinkelser i intrakardial impulsledning hos hunder ved en nulleffektdose ("no-effect dose") på 15 mg/kg (7 ganger human eksponering basert på C_{max}).

Akkumulering av alveolære skummakrofager i lungene ble observert hos rotter og mus. Nulleffektdosen var 25 mg/kg hos rotter (5 ganger human eksponering basert på AUC) og 750 mg/kg hos mus (142 ganger human eksponering).

Gastrointestinale symptomer, særlig bløt avføring, slimaktig avføring, diaré og, ved høyere doser, blodig avføring ble observert hos hunder. Det ble ikke fastsatt et nulleffektnivå.

Vildagliptin var ikke mutagent i konvensjonelle *in vitro* og *in vivo* gentoksisitetstester.

En studie på fertilitet og tidlig embryoutvikling hos rotter viste ingen tegn på nedsatt fertilitet, reproduktiv ytelse eller tidlig embryoutvikling på grunn av vildagliptin. Embryoføtal toksisitet ble undersøkt hos rotter og kaniner. Det ble observert en økt forekomst av bølgeformede ribben hos rotter i forbindelse med parametere for redusert kroppsvekt hos moren, med en nulleffektdose på 75 mg/kg (10 ganger human eksponering). Hos kaniner observerte man redusert fostervekt og skjelettvariasjoner, noe som kan indikere forsinkelser i utviklingen. Dette ble kun observert ved alvorlig maternell toksisitet, og med en nulleffektdose på 50 mg/kg (9 ganger human eksponering). En pre- og postnatal utviklingsstudie ble gjennomført hos rotter. Funn ble kun observert i forbindelse med maternell toksisitet ved doser \geq 150 mg/kg. Disse inkluderte en forbigående reduksjon i kroppsvekt og nedsatt motorisk aktivitet hos F1-generasjonen.

En to-årig karsinogenitetsstudie med perorale doser opp til 900 mg/kg (ca. 200 ganger human eksponering ved maksimalt anbefalte dose) ble gjennomført hos rotter. Det ble ikke observert økt forekomst av svulster som kan tilskrives vildagliptin. En annen to-årig karsinogenitetsstudie med perorale doser opp til 1000 mg/kg ble gjennomført hos mus. Økt forekomst av henholdsvis mammales adenokarsinomer og hemangiosarkomer ble observert ved en nulleffektdose på henholdsvis 500 mg/kg (59 ganger human eksponering) og 100 mg/kg (16 ganger human eksponering). Den økte forekomsten av disse svulstene hos mus antas ikke å representere en signifikant risiko for mennesker. Dette er basert på mangel på gentoksisitet av vildagliptin og hovedmetabolitten, forekomst av svulster hos kun én art, og det høye systemiske eksponeringsforholdet når svulster ble observert.

I en 13 ukers toksikologistudie hos cynomolgusaper er det observert hudlesjoner ved doser \geq 5 mg/kg/dag. Disse var konsekvent lokalisert på ekstremitetene (hender, føtter, ører og hale). Ved 5 mg/kg/dag (tilsvarende tilnærmet human AUC-eksponering ved dosen 100 mg) ble det kun observert blemmer. De var reversible til tross for at behandlingen fortsatte, og ble ikke assosiert med histopatologiske abnormiteter. Avskallet hud, flass, skorpedannelse og sår på halen korrelerende med histopatologiske endringer ble registrert ved doser \geq 20 mg/kg/dag (ca. 3 ganger human AUC-eksponering ved dosen 100 mg). Nekrotiske skader på halen ble observert ved \geq 80 mg/kg/dag. Hudlesjonene var ikke reversible hos aper som fikk 160 mg/kg/dag i løpet av en 4 ukers restitueringsperiode.

Metformin

Prekliniske data for metformin indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet og reproduksjonstoksikisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Hydroksypropylcellulose
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Hypromellose
Titandioksid (E 171)
Jernoksid, gul (E 172)
Makrogol 4000
Talkum

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

PA/alu/PVC/alu 2 år

PCTFE/PVC/alu 18 måneder

PVC/PE/PVDC/alu 18 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen (blisteren) for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/Aluminium (PA/alu/PVC/alu) blisterpakning

Tilgjengelig i pakninger med 10, 30, 60, 120, 180 eller 360 filmdrasjerte tabletter og i multipakninger som inneholder 120 (2 pakninger med 60), 180 (3 pakninger med 60) eller 360 (6 pakninger med 60) filmdrasjerte tabletter.

Polyklorotrifluoroetylen (PCTFE/PVC/alu) blisterpakning

Tilgjengelig i pakninger med 10, 30, 60, 120, 180 eller 360 filmdrasjerte tabletter og i multipakninger som inneholder 120 (2 pakninger med 60), 180 (3 pakninger med 60) eller 360 (6 pakninger med 60) filmdrasjerte tabletter.

Polyvinylklorid/Polyetylen/Polyvinylidenklorid/Aluminium (PVC/PE/PVDC/alu) blisterpakning

Tilgjengelig i pakninger med 10, 30, 60, 120, 180 eller 360 filmdrasjerte tabletter og i multipakninger som inneholder 120 (2 pakninger med 60), 180 (3 pakninger med 60) eller 360 (6 pakninger med 60) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser og tablettstyrker vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Zomarist 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/08/483/001-006
EU/1/08/483/013-015
EU/1/08/483/019-024
EU/1/08/483/031-033
EU/1/08/483/037-045

Zomarist 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 1. desember 2008

Dato for siste fornyelse: 31. juli 2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR ENHETSPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zomarist 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter
vildagliptin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 50 mg vildagliptin og 850 mg metforminhydroklorid (tilsvarende 660 mg metformin).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

10 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter
120 filmdrasjerte tabletter
180 filmdrasjerte tabletter
360 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen (blisteren) for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Zomarist 50 mg/850 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zomarist 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter
vildagliptin/metforminhydroklorid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zomarist 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter
vildagliptin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 50 mg vildagliptin og 850 mg metforminhydroklorid (tilsvarende 660 mg metformin).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

60 filmdrasjerte tabletter. Del av en multipakning. Selges ikke separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen (blisteren) for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Zomarist 50 mg/850 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNINGER (INKLUDERT BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zomarist 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter
vildagliptin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 50 mg vildagliptin og 850 mg metforminhydroklorid (tilsvarende 660 mg metformin).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

Multipakning: 120 (2 pakninger med 60) filmdrasjerte tabletter.

Multipakning: 180 (3 pakninger med 60) filmdrasjerte tabletter.

Multipakning: 360 (6 pakninger med 60) filmdrasjerte tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen (blisteren) for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Zomarist 50 mg/850 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR ENHETSPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zomarist 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter
vildagliptin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 50 mg vildagliptin og 1000 mg metforminhydroklorid (tilsvarende 780 mg metformin).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

10 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter
120 filmdrasjerte tabletter
180 filmdrasjerte tabletter
360 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen (blisteren) for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Zomarist 50 mg/1000 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zomarist 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter
vildagliptin/metforminhydroklorid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zomarist 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter
vildagliptin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 50 mg vildagliptin og 1000 mg metforminhydroklorid (tilsvarende 780 mg metformin).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

60 filmdrasjerte tabletter. Del av en multipakning. Selges ikke separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen (blisteren) for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Zomarist 50 mg/1000 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNINGER (INKLUDERT BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zomarist 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter
vildagliptin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 50 mg vildagliptin og 1000 mg metforminhydroklorid (tilsvarende 780 mg metformin).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

Multipakning: 120 (2 pakninger med 60) filmdrasjerte tabletter.

Multipakning: 180 (3 pakninger med 60) filmdrasjerte tabletter.

Multipakning: 360 (6 pakninger med 60) filmdrasjerte tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen (blisteren) for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Zomarist 50 mg/1000 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Zomarist 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter
Zomarist 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter
vildagliptin/metforminhydroklorid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Zomarist er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Zomarist
3. Hvordan du bruker Zomarist
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zomarist
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Zomarist er og hva det brukes mot

Virkestoffene i Zomarist, vildagliptin og metformin, tilhører en legemiddelgruppe som kalles ”perorale antidiabetika”.

Zomarist brukes til å behandle voksne pasienter med type 2-diabetes. Denne diabetesformen er også kjent som ikke-insulinavhengig diabetes mellitus. Zomarist brukes når diabetesen ikke kan kontrolleres med diett og trening alene og/eller med andre legemidler brukt til å behandle diabetes (insulin eller sulfonylurea).

Type 2-diabetes utvikles dersom kroppen ikke produserer nok insulin, eller dersom det insulinet som lages av kroppen ikke virker så bra som det skulle. Diabetes kan også utvikles dersom kroppen lager for mye glukagon.

Både insulin og glukagon lages i bukspyttkjertelen. Insulin hjelper til med å redusere blodsukkernivået, særlig etter måltider. Glukagon fremkaller produksjonen av sukker i leveren, og fører til at blodsukkernivået stiger.

Hvordan Zomarist virker

Begge virkestoffene, vildagliptin og metformin, hjelper til med å regulere blodsukkernivået. Virkestoffet vildagliptin virker slik at bukspyttkjertelen lager mer insulin og mindre glukagon. Virkestoffet metformin virker slik at kroppen bedre kan utnytte insulin. Dette legemidlet har vist å redusere blodsukkeret, som kan bidra til å hindre komplikasjoner av din diabetes.

2. Hva du må vite før du bruker Zomarist

Bruk ikke Zomarist

- dersom du er allergisk overfor vildagliptin, metformin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Snakk med legen før du tar Zomarist dersom du tror du kan være allergisk overfor noen av disse substansene.
- dersom du har ukontrollert diabetes med for eksempel alvorlig hyperglykemi (høyt blodsukker), kvalme, oppkast, diaré, raskt vekttap, laktacidose (se “Risiko for laktacidose” nedenfor) eller ketoacidose. Ketoacidose er en tilstand der substanser som kalles ketonlegemer, samles opp i blodet, og dette kan føre til diabetisk pre-koma. Symptomer omfatter magesmerter, rask og dyp pusting, søvnighet eller at pusten får en uvanlig og fruktaktig lukt.
- dersom du nylig har hatt et hjerteinfarkt eller du har hjertesvikt, alvorlige problemer med blodsirkulasjonen eller problemer med å puste, noe som kan være tegn på hjerteproblemer.
- dersom du har alvorlig nedsatt nyrefunksjon.
- dersom du har en alvorlig infeksjon eller er kraftig dehydrert (har mistet mye vann fra kroppen).
- dersom du skal gjennomgå kontrastrøntgen (en spesiell form for røntgen som involverer et injiserbart fargestoff). Se også informasjon om dette under avsnittet ”Advarsler og forsiktighetsregler”.
- dersom du har leverproblemer.
- dersom du drikker overdrevne mengder alkohol (enten hver dag eller av og til).
- dersom du ammer (se også ”Graviditet og amming”).

Advarsler og forsiktighetsregler

Risiko for laktacidose

Zomarist kan forårsake en svært sjelden, men svært alvorlig bivirkning som kalles laktacidose, spesielt dersom nyrene dine ikke fungerer skikkelig. Risikoen for utvikling av laktacidose er også forhøyet ved ukontrollert diabetes, alvorlige infeksjoner, langvarig faste eller alkoholinntak, dehydrering (se ytterligere informasjon nedenfor), leverproblemer og enhver medisinsk tilstand der en del av kroppen har nedsatt oksygentilførsel (som akutt alvorlig hjertesykdom).

Snakk med legen for ytterligere informasjon dersom noe av det ovennevnte gjelder deg.

Avbryt behandlingen med Zomarist i en kort periode dersom du har en tilstand som kan være forbundet med dehydrering (har mistet mye kroppsvæske), som kraftig oppkast, diaré, feber, eksponering for varme eller dersom du drikker mindre væske enn normalt. Snakk med legen for ytterligere informasjon.

Avbryt behandlingen med Zomarist og kontakt lege eller nærmeste sykehus umiddelbart dersom du opplever noen av symptomene på laktacidose, da denne tilstanden kan føre til koma.

Symptomer på laktacidose omfatter:

- oppkast
- magesmerter (bukesmerter)
- muskelkramper
- en generell følelse av uvelhet med kraftig tretthet
- pustevansker
- redusert kroppstemperatur og puls

Laktacidose krever øyeblikkelig medisinsk behandling og må behandles på sykehus.

Zomarist er ikke en erstatning for insulin. Du skal derfor ikke få Zomarist som behandling for din type 1 diabetes.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Zomarist dersom du har eller har hatt sykdom i bukspyttkjertelen.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Zomarist dersom du bruker en type legemiddel mot diabetes som kalles sulfonylurea. Legen vil muligens redusere dosen av sulfonylurea dersom du bruker det sammen med Zomarist for å unngå lavt blodsukkernivå (hypoglykemi).

Dersom du tidligere har brukt vildagliptin, men måtte slutte å bruke det på grunn av leversykdom, bør du ikke bruke dette legemidlet.

Diabetiske hudproblemer er en vanlig komplikasjon av diabetes. Du rådes til å følge de anbefalingene for hud- og fotpleie som du får fra lege eller sykepleier. Du bør også være ekstra oppmerksom på nye tilfeller av blemmer eller sår som oppstår mens du bruker Zomarist. Ta raskt kontakt med legen dersom dette skulle oppstå.

Dersom du må gjennom en omfattende operasjon, må du avbryte behandlingen med Zomarist under og i en tid etter inngrepet. Legen vil avgjøre når du må avbryte behandlingen med Zomarist og når den kan gjenopptas.

En leverfunksjonstest vil tas før du kan starte behandlingen med Zomarist samt hver tredje måned i løpet av det første behandlingsåret og deretter periodisk. Dette for å oppdage tegn på forhøyede leverenzzymer så tidlig som mulig.

Under behandlingen med Zomarist vil legen sjekke nyrefunksjonen din minst én gang per år, eller oftere dersom du er eldre og/eller dersom du har forverret nyrefunksjon.

Legen vil undersøke innholdet av sukker i blodet og urinen din regelmessig.

Barn og ungdom

Bruk av Zomarist anbefales ikke hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Zomarist

Dersom du må ha en injeksjon i blodet med et kontrastmiddel som inneholder jod, for eksempel i sammenheng med en røntgenundersøkelse eller skanning, må du avbryte behandlingen med Zomarist før eller på tidspunktet for injeksjonen. Legen vil avgjøre når du må avbryte behandlingen med Zomarist og når den kan gjenopptas.

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det kan hende at det må tas hyppigere blodprøver og nyrefunksjonsprøver, eller det kan hende at legen må justere dosen av Zomarist. Det er spesielt viktig å nevne følgende:

- glukokortikoider, som vanligvis brukes ved behandling av betennelse
- beta-2-agonister, som vanligvis brukes ved behandling av lidelser i luftveiene
- andre legemidler som brukes ved behandling av diabetes
- legemidler som øker urinproduksjonen (diuretika)
- legemidler til behandling av smerter og betennelse (NSAIDs og COX-2-hemmere, som ibuprofen og celekoksib)
- visse legemidler til behandling av høyt blodtrykk (ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister)
- visse legemidler som påvirker skjoldbruskkjertelen
- visse legemidler som påvirker nervesystemet
- visse legemidler til behandling av angina (f. eks. ranolazin)
- visse legemidler til behandling av hiv-infeksjon (f. eks. dolutegravir)
- visse legemidler til behandling av en spesifikk type kreft i skjoldbruskkjertelen (medullært thyreoideakarsinom) (f. eks. vandetanib)
- visse legemidler til behandling av halsbrann og magesår (f. eks. cimetidin)

Inntak av Zomarist sammen med alkohol

Unngå høyt alkoholinntak mens du bruker Zomarist, siden det kan øke risikoen for laktacidose (se avsnittet ” Advarsler og forsiktighetsregler ”).

Graviditet og amming

- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen vil diskutere potensielle risikoer ved bruk av Zomarist under graviditet med deg.
- Bruk ikke Zomarist dersom du er gravid eller ammer (se også "Bruk ikke Zomarist").

Snakk med lege eller apotek før du tar noen form for legemiddel.

Kjøring og bruk av maskiner

Ikke kjør eller bruk verktøy eller maskiner dersom du føler deg svimmel når du bruker Zomarist.

3. Hvordan du bruker Zomarist

Hvor mye Zomarist en person skal ta er avhengig av hans/hennes tilstand. Legen vil fortelle deg nøyaktig hvor mange tabletter du skal ta av Zomarist.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er en filmdrasjert tablett med enten 50 mg/850 mg eller 50 mg/1000 mg to ganger daglig.

Dersom du har nedsatt nyrefunksjon, kan det hende legen forskriver en lavere dose. Legen kan også forskrive en lavere dose dersom du tar et legemiddel mot diabetes som kalles sulfonylurea.

Legen kan forskrive kun dette legemidlet eller sammen med enkelte andre legemidler som senker blodsukkeret ditt.

Når og hvordan du skal ta Zomarist

- Svelg tablettene hele med et glass vann
- Ta en tablett om morgenen og den andre om kvelden, med eller umiddelbart etter mat. Ved å ta tablettene umiddelbart etter mat vil risikoen for urolig mage reduseres.

Fortsett å følge de kostholdsanbefalingene du har fått fra legen. Dersom du følger en diabetisk vektkontrollerende diett er det spesielt viktig at du fortsetter med dette mens du tar Zomarist.

Dersom du tar for mye av Zomarist

Kontakt lege eller apotek umiddelbart dersom du tar for mange tabletter av Zomarist eller noen andre har tatt tablettene dine. Det kan være nødvendig med medisinsk tilsyn. Dersom du må oppsøke lege eller sykehus skal du ta med deg pakningen og dette pakningsvedlegget.

Dersom du har glemt å ta Zomarist

Dersom du glemmer å ta en tablett skal du ta den med neste måltid med mindre du skal ta en uansett. Du skal ikke ta dobbel dose (to tabletter) som erstatning for en glemt tablett.

Dersom du avbryter behandling med Zomarist

Fortsett med dette legemidlet så lenge som legen forskriver det slik at det kan kontrollere blodsukkeret ditt. Du må ikke avbryte behandlingen med Zomarist med mindre legen forteller deg det. Dersom du har spørsmål om hvor lenge du skal bruke dette legemidlet, ta kontakt med legen.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Du bør **slutte å bruke Zomarist og oppsøke lege umiddelbart** dersom du opplever følgende bivirkninger:

- **Laktacidose** (svært sjelden: kan påvirke opptil 1 av 10 000 personer): Zomarist kan forårsake en svært sjelden, men svært alvorlig bivirkning som kalles laktacidose (se avsnittet “Advarsler og forsiktighetsregler”). Dersom dette skjer med deg, må du **avbryte behandlingen med Zomarist og kontakte lege eller nærmeste sykehus umiddelbart**, da laktacidose kan føre til koma.
- **Angioødem** (sjelden: kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer): symptomer inkluderer hevelse i ansikt, tunge eller hals, svelgeproblemer, pusteproblemer, plutselig opptreden av utslett eller elveblest, som kan være tegn på en reaksjon som kalles ”angioødem”.
- **Leversykdom (hepatitt)** (mindre vanlig: kan påvirke opptil 1 av 100 personer): symptomer inkluderer gul farge i huden og øynene, kvalme, appetittløshet eller mørk urin, som kan være tegn på leversykdom (hepatitt).
- **Betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt)** (mindre vanlig: kan påvirke opptil 1 av 100 personer): Symptomer inkluderer sterke og vedvarende smerter i magen (mageregionen), som kan spre seg gjennom til ryggen din, samt kvalme og oppkast.

Andre bivirkninger

Noen pasienter har opplevd følgende bivirkninger mens de har brukt Zomarist:

- **Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer): sår hals, rennende nese, feber, kløende utslett, overdreven svette, leddsmerter, svimmelhet, hodepine, ukontrollerbar skjelving, forstoppelse, kvalme, oppkast, diaré, gass i magen, halsbrann, smerter i og rundt magen (abdominal smerte).
- **Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer): tretthet, føler seg svak, metallaktig smak, lav blod glukose, nedsatt appetitt, hevelse i hender, ankler eller føtter (ødem), frysninger, inflammasjon i bukspyttkjertelen, muskelsmerter.
- **Svært sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer): symptomer på høyt nivå av melkesyre i blodet (kjent som laktacidose) slik som søvnighet eller svimmelhet, betydelig kvalme eller oppkast, buksmerter, uregelmessig hjerterytme eller dyp, rask pust; rødhet i huden, kløe; reduserte nivåer av vitamin B12 (blekhet, tretthet, mentale symptomer som forvirring eller hukommelsesforstyrrelser).

Etter at legemidlet kom på markedet, har også følgende bivirkninger blitt rapportert:

- **Frekvens ikke kjent** (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data): lokalisert hudavskalling eller blemmer, blodårebetennelse (vaskulitt) som kan føre til hudutslett eller opphøyde, flate, røde, runde flekker under hudens overflate eller blåmerker.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Zomarist

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisteren og esken etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares ved høyst 30 °C.
- Oppbevares i originalpakningen (blisteren) for å beskytte mot fuktighet.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Zomarist

- Virkestoffer er vildagliptin og metforminhydroklorid.
- Hver Zomarist 50 mg/850 mg filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg vildagliptin og 850 mg metforminhydroklorid (tilsvarende 660 mg metformin).
- Hver Zomarist 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg vildagliptin og 1000 mg metforminhydroklorid (tilsvarende 780 mg metformin).
- Andre innholdsstoffer er: Hydroksypropylcellulose, magnesiumstearat, hypromellose, titandioksid (E 171), gult jernoksid (E 172), makrogol 4000 og talkum.

Hvordan Zomarist ser ut og innholdet i pakningen

Zomarist 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter er gule, ovale tabletter merket med "NVR" på én side og "SEH" på den andre siden.

Zomarist 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter er mørkegule, ovale tabletter merket med "NVR" på én side og "FLO" på den andre siden.

Zomarist er tilgjengelig i pakninger med 10, 30, 60, 120, 180 eller 360 filmdrasjerte tabletter og i multipakninger som inneholder 120 (2x60), 180 (3x60) eller 360 (6x60) filmdrasjerte tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser og tablettstyrker vil nødvendigvis være tilgjengelig i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

Novartis Farmacéutica, S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spania

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.