

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Zomarist 50 mg/850 mg filmom obalené tablety
Zomarist 50 mg/1000 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Zomarist 50 mg/850 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg vildagliptínu a 850 mg metformíniumchloridu (zodpovedá 660 mg metformínu).

Zomarist 50 mg/1000 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg vildagliptínu a 1000 mg metformíniumchloridu (zodpovedá 780 mg metformínu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Zomarist 50 mg/850 mg filmom obalené tablety

Žltá oválna filmom obalená tableta so skoseným okrajom, s vyrazeným označením „NVR“ na jednej a „SEH“ na druhej strane.

Zomarist 50 mg/1000 mg filmom obalené tablety

Tmavožltá oválna filmom obalená tableta so skoseným okrajom, s vyrazeným označením „NVR“ na jednej a „FLO“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zomarist je indikovaný ako prídavná liečba k diéte a telesnej aktivite na zlepšenie glykemickej kompenzácie u dospelých s diabetes mellitus 2. typu:

- u pacientov s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou samotným metformíniumchloridom.
- u pacientov, ktorí sú už liečení kombináciou vildagliptínu a metformíniumchloridu v samostatných tabletách.
- v kombinácii s inými liekmi na liečbu diabetu, vrátane inzulínu, ak tieto neposkytujú dostatočnú glykemicкую kompenzáciu (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1 pre dostupné údaje o rôznych kombináciách).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí s normálnou funkciou obličiek (GFR \geq 90 ml/min)

Dávka antihyperglykemickej liečby Zomaristom sa má u pacienta určiť individuálne na základe súčasného režimu liečby, účinnosti a znášanlivosti a zároveň nemá prekročiť maximálnu odporúčanú dennú dávku 100 mg vildagliptínu. Liečba Zomaristom sa môže začať tabletou s liekovou silou buď 50 mg/850 mg, alebo 50 mg/1000 mg dvakrát denne, jednou tabletou ráno a druhou večer.

- Pacienti s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou pri maximálnej dávke metformínu v monoterapii, ktorú tolerujú:

Začiatková dávka Zomaristu má dodať vildagliptín 50 mg dvakrát denne (celkovú dennú dávku 100 mg) spolu s už podávanou dávkou metformínu.

- Pacienti, ktorí prechádzajú zo súbežného podávania vildagliptínu a metformínu v samostatných tabletách:

Liečba Zomaristom sa má začať s už podávanou dávkou vildagliptínu a metformínu.

- Pacienti s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou pri dvojkombinácii metformínu a sulfonylureového antidiabetika:

Dávky Zomaristu majú dodať vildagliptín 50 mg dvakrát denne (celkovú dennú dávku 100 mg) a dávku metformínu podobnú už užíwanej dávke. Pri použití Zomaristu v kombinácii so sulfonylureovým antidiabetikom sa má zväziť nižšia dávka sulfonylureového antidiabetika, aby sa znížilo riziko hypoglykémie.

- Pacienti s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou pri liečbe dvojkombináciou inzulínom a maximálnou tolerovanou dávkou metformínu:

Dávka Zomaristu má dodať vildagliptín 50 mg dvakrát denne (celkovú dennú dávku 100 mg) a dávku metformínu podobnú už užíwanej dávke.

Bezpečnosť a účinnosť vildagliptínu a metformínu ako perorálnej liečby v trojkombinácii s tiazolidíndiónovým antidiabetikom sa nestanovili.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia (\geq 65 rokov)

Keďže sa metformín vylučuje obličkami a starší pacienti majú tendenciu k zníženej funkcii obličiek, u starších pacientov užívajúcich Zomarist sa má pravidelne monitorovať funkcia obličiek (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Pred začatím liečby metformínom a minimálne raz ročne po jej začatí je potrebné vyhodnotiť GFR. U pacientov so zvýšeným rizikom ďalšej progresie poruchy funkcie obličiek a u starších osôb je potrebné funkciu obličiek hodnotiť častejšie, napr. každé 3-6 mesiacov.

Maximálnu dennú dávku metformínu je optimálne potrebné rozdeliť na 2-3 denné dávky. Pred zvážením začiatku liečby metformínom u pacientov s GFR $<$ 60 ml/min je potrebné posúdiť faktory, ktoré by mohli zvyšovať riziko laktátovej acidózy (pozri časť 4.4).

Ak nie je dostupná príslušná sila Zomaristu, namiesto kombinácie fixnej dávky použite jednotlivé monozložky.

GFR ml/min	Metformín	Vildagliptín
60 - 89	Maximálna denná dávka je 3 000 mg. Je možné zvážiť zníženie dávky vzhľadom na pokles funkcie obličiek.	Žiadna úprava dávky.
45 – 59	Maximálna denná dávka je 2 000 mg. Úvodná dávka je nanajvyš polovica z maximálnej dávky.	Maximálna denná dávka je 50 mg.
30 – 44	Maximálna denná dávka je 1 000 mg. Úvodná dávka je nanajvyš polovica z maximálnej dávky.	
< 30	Metformín je kontraindikovaný.	

Porucha funkcie pečene

Zomarist sa nemá používať u pacientov s poruchou funkcie pečene vrátane pacientov, ktorých hodnoty alanínaminotransferázy (ALT) alebo aspartátaminotransferázy (AST) pred liečbou sú > 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia (ULN) (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.8).

Pediatrická populácia

Zomarist sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich (< 18 rokov). Bezpečnosť a účinnosť Zomaristu u detí a dospievajúcich (< 18 rokov) neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Užívanie Zomaristu spolu s jedlom alebo hneď po ňom môže zmierniť gastrointestinálne symptómy súvisiace s metformínom (pozri tiež časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Akýkoľvek typ akútnej metabolickej acidózy (ako napríklad laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza)
- Diabetická prekóma
- Závažné zlyhanie obličiek (GFR < 30 ml/min) (pozri časť 4.4)
- Akútne stavy, ktoré môžu viesť k zmene funkcie obličiek, napr.:
 - dehydratácia,
 - ťažká infekcia,
 - šok,
 - intravaskulárne podanie jódovaných kontrastných látok (pozri časť 4.4).
- Akútne alebo chronické ochorenie, ktoré môže spôsobiť hypoxiu tkanív, napr.:
 - zlyhávanie srdca alebo dýchania,
 - nedávny infarkt myokardu,
 - šok.
- Porucha funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.8).
- Akútna intoxikácia alkoholom, alkoholizmus.
- Dojčenie (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Zomarist nie je náhrada inzulínu u pacientov, ktorí potrebujú inzulín a nemá sa používať u pacientov s diabetes mellitus 1. typu.

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza, veľmi zriedkavá, ale závažná metabolická komplikácia, ktorá sa najčastejšie vyskytuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek alebo pri kardiorespiračnom ochorení či sepse. Akumulácia metformínu sa objavuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek a zvyšuje riziko laktátovej acidózy.

V prípade dehydratácie (závažná hnačka alebo vracanie, horúčka alebo znížený príjem tekutín) je potrebné dočasne prerušiť podávanie metformínu a odporúča sa kontaktovať zdravotníckeho pracovníka.

Lieky, ktoré môžu akútne narušiť funkciu obličiek (ako napríklad antihypertenzíva, diuretiká a NSAID) sa majú u pacientov liečených metformínom začať podávať s opatrnosťou. Ďalšie rizikové faktory laktátovej acidózy sú nadmerné požívanie alkoholu, hepatálna insuficiencia, nedostatočne kontrolovaný diabetes mellitus, ketóza, dlhotrvajúce hladovanie a akékoľvek stavy spojené s hypoxiou, ako aj súbežné používanie liekov, ktoré môžu spôsobiť laktátovú acidózu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Pacienti a/alebo ošetrovatelia musia byť informovaní o riziku laktátovej acidózy. Laktátová acidóza je charakterizovaná acidotickým dýšnou, bolesťou brucha, svalovými kŕčmi, asténiou a hypotermiou, po ktorých nasleduje kóma. V prípade podozrenia na výskyt príznakov musí pacient prestať užívať metformín a vyhľadať okamžité lekárske ošetrenie. Diagnostickými laboratórnymi nálezmi sú znížená hodnota pH krvi (< 7,35), zvýšené plazmatické hladiny laktátu (>5 mmol/l) a zvýšená aniónová medzera a pomer laktátu/pyruvátu.

Podanie jódovej kontrastnej látky

Intravaskulárne podávanie jódových kontrastných látok môže viesť k nefropatii vyvolanej kontrastnou látkou, čo spôsobuje akumuláciu metformínu a zvýšené riziko laktátovej acidózy. Pred alebo v čase postupu zobrazovania je potrebné prerušiť podávanie metformínu a v podávaní pokračujte nie skôr ako po uplynutí minimálne 48 hodín, za predpokladu, že funkcia obličiek bola opätovne posúdená a považovaná za stabilnú (pozri časti 4.2 a 4.5).

Funkcia obličiek

GFR je potrebné vyhodnotiť pred začiatkom liečby a pravidelne po ňom (pozri časť 4.2). Metformín je kontraindikovaný u pacientov s GFR < 30 ml/min a v prípade výskytu stavov, pri ktorých dochádza k zmene funkcie obličiek, je potrebné ho dočasne prestať podávať (pozri časť 4.3).

Súbežne podávané lieky, ktoré môžu ovplyvniť funkciu obličiek, viesť k významným hemodynamickým zmenám alebo inhibovať renálny transport a zvyšovať systémovú expozíciu metformínu, sa majú používať opatrne (pozri časť 4.5).

Porucha funkcie pečene

Pacienti s poruchou funkcie pečene vrátane pacientov, ktorých hodnoty ALT alebo AST pred liečbou sú > 3-násobok ULN, sa nemajú liečiť Zomaristom (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.8).

Monitorovanie pečenných enzýmov

Pri vildagliptíne sa zaznamenali zriedkavé prípady dysfunkcie pečene (vrátane hepatitídy). Pacienti v týchto prípadoch boli spravidla asymptomatickí bez klinických následkov a výsledky testov funkcie pečene (LFT) sa po ukončení liečby vrátili na normálne hodnoty. LFT sa majú vykonať pred začatím liečby Zomaristom, aby sa zistila ich východisková hodnota u pacienta. Funkcia pečene sa má kontrolovať počas liečby Zomaristom v trojmesačných intervaloch počas prvého roka a následne v pravidelných intervaloch. Pacientov, u ktorých sa zvýšia hladiny aminotransferáz, je na potvrdenie nálezu potrebné monitorovať ďalším hodnotením funkcie pečene, po ktorom majú nasledovať časté

LFT až do návratu abnormality/abnormalít na normálnu hodnotu. Ak pretrváva zvýšenie AST alebo ALT na 3-násobok ULN alebo viac, odporúča sa ukončiť liečbu Zomaristom. Pacienti, u ktorých vznikne žltacka alebo iné príznaky poukazujúce na dysfunkciu pečene, majú Zomarist vysadiť.

Po ukončení liečby Zomaristom a návratu LFT na normálne hodnoty sa liečba Zomaristom nemá znovu začať.

Ochorenia kože

Kožné lézie vrátane pľuzgierov a ulcerácie sa zaznamenali pri vildagliptíne na končatinách opíc v neklinických toxikologických štúdiách (pozri časť 5.3). Hoci sa zvýšená incidencia kožných lézií nepozorovala v klinických skúšaníach, skúsenosti u pacientov s diabetickými kožnými komplikáciami boli obmedzené. Okrem toho boli po uvedení na trh hlásené bulózne a exfoliatívne kožné lézie. Preto sa v súlade s rutinnou starostlivosťou o diabetického pacienta odporúča sledovať ochorenia kože, ako je tvorba pľuzgierov alebo ulcerácia.

Akútna pankreatitída

Použitie vildagliptínu sa dávalo do súvislosti s rizikom vzniku akútnej pankreatitídy. Pacientov je potrebné informovať o charakteristických symptómoch akútnej pankreatitídy.

Pri podozrení na pankreatitídu sa má vildagliptín vysadiť; ak sa akútna pankreatitída potvrdí, vildagliptín sa nemá znova podávať. Opatrnosť je potrebná u pacientov s akútnou pankreatitídou v anamnéze.

Hypoglykémia

Je známe, že sulfonylureové antidiabetiká vyvolávajú hypoglykémiu. U pacientov, ktorí dostávajú vildagliptín v kombinácii so sulfonylureovým antidiabetikom, môže byť riziko hypoglykémie. Preto sa môže zväziť nižšia dávka sulfonylureového antidiabetika, aby sa znížilo riziko hypoglykémie.

Chirurgický zákrok

Metformín sa musí vysadiť v čase chirurgického zákroku s celkovou, spinálnou alebo epidurálnou anestéziou. Liečba sa nesmie opätovne nasadiť skôr ako 48 hodín po chirurgickom zákroku alebo po obnovení perorálnej výživy a za predpokladu, že došlo k opätovnému vyhodnoteniu funkcie obličiek a pri zistení, že je stabilná.

4.5 Liekové a iné interakcie

Formálne štúdie interakcií s Zomaristom sa nevykonali. Nasledujúce údaje zhrňajú dostupné informácie o jednotlivých liečivách.

Vildagliptín

Vildagliptín má nízky potenciál pre interakcie so súčasne podávanými liekmi. Keďže vildagliptín nie je substrát enzýmov cytochrómu P (CYP) 450 a neinhibuje ani neindukuje enzýmy CYP 450, nie je pravdepodobné, že bude interagovať s látkami, ktoré sú substrátmi, inhibítormi alebo induktormi týchto enzýmov.

Výsledky klinických skúšaní vykonaných s perorálnymi antidiabetikami pioglitazónom, metformínom a glyburidom v kombinácii s vildagliptínom neukázali žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie u cieľovej populácie.

Štúdie liekových interakcií s digoxínom (substrát glykoproteínu P) a warfarínom (substrát CYP2C9)

po súčasnom podaní s vildagliptínom neukázali u zdravých osôb žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie.

Štúdie liekových interakcií u zdravých osôb sa vykonali s amlodipínom, ramiprilom, valsartanom a simvastatínom. V týchto štúdiách sa po súčasnom podaní s vildagliptínom nepozorovali žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie. Toto sa však nestanovilo u cieľovej populácie.

Kombinácia s inhibítormi ACE

U pacientov súbežne užívajúcich inhibítory ACE môže byť zvýšené riziko angioedému (pozri časť 4.8).

Tak ako pri iných perorálnych antidiabetikách, hypoglykemizujúci účinok vildagliptínu môžu oslabiť niektoré liečivá vrátane tiazidov, kortikosteroidov, hormónov štítnej žľazy a sympatikomimetík.

Metformín

Súbežné používanie, ktoré sa neodporúča

Alkohol

Intoxikácia alkoholom je spojená so zvýšeným rizikom laktátovej acidózy najmä v prípadoch hladovania, nedostatočnej výživy alebo poškodenia funkcie pečene.

Jódové kontrastné látky

Pred zobrazovacím vyšetrením alebo v čase zobrazovacieho vyšetrenia sa metformín musí vysadiť a nesmie sa opätovne nasadiť, kým neuplynie minimálne 48 hodín potom, za predpokladu, že došlo k opätovnému vyhodnoteniu funkcie obličiek a zistilo sa, že je stabilná (pozri časti 4.2 a 4.4).

Kombinácie, pri ktorých sa vyžaduje opatrnosť pri používaní

Niektoré lieky môžu nežiaduco ovplyvňovať funkciu obličiek, čo môže zvýšiť riziko laktátovej acidózy, napr. NSAID vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy II (COX), inhibítorov ACE, antagonistov receptora angiotenzínu II a diuretík, obzvlášť kľúčkových diuretík. Ak sa začína používať alebo používa takýto liek v kombinácii s metformínom, je potrebné dôkladné monitorovanie funkcie obličiek.

Glukokortikoidy, beta-2-agonisty a diuretiká majú vlastný hyperglykemizujúci účinok. Pacienta je o tom potrebné informovať a častejšie uňho monitorovať hladinu glukózy v krvi, zvlášť na začiatku liečby. Ak je to potrebné, dávkovanie Zomaristu možno upraviť počas súbežnej liečby a pri jej skončení.

Inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) môžu znižovať hladinu glukózy v krvi. Ak je to potrebné, dávkovanie antidiabetika sa má upraviť počas a pri skončení liečby iným liekom.

Súbežné užívanie liekov, ktoré ovplyvňujú bežné obličkové tubulárne transportné systémy zapojené do eliminácie metformínu obličkami (napr. inhibítory organického kationového transportéra-2 [organic cationic transporter-2, OCT2] / extrúzie viacerých liekov a toxínov [multidrug and toxin extrusion, MATE], ako je ranolazín, vandetanib, dolutegravir a cimetidín), môže zvýšiť systémovú expozíciu metformínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití Zomaristu u gravidných žien. Štúdie s vildagliptínom na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri vysokých dávkach. Štúdie s metformínom na zvieratách nepreukázali reprodukčnú toxicitu. Štúdie s vildagliptínom a metformínom na zvieratách nepriniesli

dôkaz teratogenity, ale preukázali fetotoxické účinky pri dávkach toxických pre samice (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Zomarist sa nemá užívať počas gravidity.

Dojčenie

Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie metformínu aj vildagliptínu do mlieka. Nie je známe, či sa vildagliptín vylučuje do ľudského mlieka, ale metformín sa v malých množstvách vylučuje do ľudského mlieka. Vzhľadom na potenciálne riziko hypoglykémie u novorodenca spôsobenej metformínom, ako aj chýbajúce údaje o vildagliptíne u ľudí sa Zomarist nemá používať počas dojčenia (pozri časť 4.3).

Fertilita

Štúdie o účinku Zomaristu na fertilitu ľudí sa nevykonali (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti, u ktorých sa ako nežiaduca reakcia vyskytnú závraty, nemajú viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Údaje o bezpečnosti sa získali od celkovo 6 197 pacientov, ktorí dostávali vildagliptín/metformín v randomizovaných placebom kontrolovaných skúšaníach. Z týchto pacientov 3 698 pacientov dostávalo vildagliptín/metformín a 2 499 pacientov dostávalo placebo/metformín.

Neuskutočnili sa žiadne terapeutické klinické skúšania so Zomaristom. Preukázala sa však bioekvivalencia Zomaristu so súbežne podávaným vildagliptínom a metformínom (pozri časť 5.2).

Väčšina nežiaducich reakcií bola mierna a prechodná a nevyžiadala si ukončenie liečby. Nezistila sa žiadna súvislosť medzi nežiaducimi reakciami a vekom, etnickou príslušnosťou, trvaním expozície alebo dennou dávkou. Použitie vildagliptínu je spojené s rizikom vzniku pankreatitídy. Po použití metformínu sa hlásila laktátová acidóza, najmä u pacientov so základnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov, ktorí dostávali vildagliptín v dvojito zaslepených klinických skúšaníach ako monoterapiu a prídavnú liečbu, sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a absolútnej frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov, ktorí dostávali vildagliptín a metformín (ako monozložky alebo ako kombináciu fixnej dávky), alebo v kombinácii s inou antidiabetickou liečbou, v klinických skúšaníach a zo skúseností po uvedení na trh

Trieda orgánových systémov – nežiaduca reakcia	Frekvencia
Infekcie a nákazy	
Infekcia horných dýchacích ciest	Časté
Nazofaryngitída	Časté

Poruchy metabolizmu a výživy	
Hypoglykémia	Menej časté
Strata chuti do jedla	Menej časté
Znížená absorpcia vitamínu B ₁₂ a laktátová acidóza	Veľmi zriedkavé*
Poruchy nervového systému	
Závraty	Časté
Bolesť hlavy	Časté
Tremor	Časté
Kovová chuť	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Vracanie	Časté
Hnačka	Časté
Nauzea	Časté
Gastroezofágová refluxná choroba	Časté
Flatulencia	Časté
Zápcha	Časté
Bolesť brucha vrátane hornej časti	Časté
Pankreatitída	Menej časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Hepatitída	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Nadmerné potenie	Časté
Pruritus	Časté
Vyrážka	Časté
Dermatitída	Časté
Erytém	Menej časté
Urtikária	Menej časté
Exfoliatívne a bulózne kožné lézie vrátane bulózneho pemfigoidu	Neznáme [†]
Kožná vaskulitída	Neznáme [†]
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Artralgia	Časté
Myalgia	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Asténia	Časté
Únava	Menej časté
Triaška	Menej časté
Periférny edém	Menej časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Abnormálne testy funkcie pečene	Menej časté
* Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov, ktorí dostávali metformín ako monoterapiu, a ktoré sa nepozorovali u pacientov, ktorí dostávali kombináciu fixnej dávky vildagliptínu s metformínom. Ďalšie informácie nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku s obsahom metformínu.	
† Na základe skúseností po uvedení na trh.	

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Vildagliptín

Porucha funkcie pečene

Pri vildagliptíne sa zaznamenali zriedkavé prípady dysfunkcie pečene (vrátane hepatitídy). Pacienti v týchto prípadoch boli spravidla asymptomatickí bez klinických následkov a výsledky testov funkcie pečene sa po ukončení liečby vrátili na normálne hodnoty. Podľa údajov z kontrolovaných klinických skúšaní monoterapie a prídavnej terapie trvajúcich až 24 týždňov bola incidencia zvýšenia ALT alebo AST \geq 3-násobok ULN (hodnotené ako prítomné pri najmenej 2 po sebe nasledujúcich meraniach alebo pri záverečnej návšteve počas liečby) 0,2% pri 50 mg vildagliptínu raz denne, 0,3% pri 50 mg

vildagliptínu dvakrát denne a 0,2% pri všetkých komparátoroch. Tieto zvýšenia aminotransferáz boli spravidla asymptomatické, neprogredujúce a nespájali sa s cholestázou alebo žltackou.

Angioedém

Pri vildagliptíne boli hlásené zriedkavé prípady angioedému s výskytom podobným ako v kontrolných skupinách. Vyšší podiel prípadov bol hlásený, keď sa vildagliptín podával v kombinácii s inhibítorom ACE. Väčšina udalostí bola mierna čo do závažnosti a zmizla pri pokračujúcej liečbe vildagliptínom.

Hypoglykémia

Hypoglykémia bola menej častá, keď sa vildagliptín (0,4 %) používal ako monoterapia v porovnávacích kontrolovaných skúšaní monoterapie s aktívnym komparátorom alebo placebom (0,2 %). Nehlásili sa žiadne ťažké alebo závažné prípady hypoglykémie. Keď sa liek používal ako prídavná liečba k metformínu, hypoglykémia sa vyskytla u 1 % pacientov liečených vildagliptínom a u 0,4 % pacientov liečených placebom. Po pridaní pioglitazónu sa hypoglykémia vyskytla u 0,6 % pacientov liečených vildagliptínom a u 1,9 % pacientov liečených placebom. Po pridaní sulfonylureového antidiabetika, hypoglykémia sa vyskytla u 1,2 % pacientov liečených vildagliptínom a u 0,6 % pacientov liečených placebom. Po pridaní sulfonylureového antidiabetika a metformínu sa hypoglykémia vyskytla u 5,1 % pacientov liečených vildagliptínom a u 1,9 % pacientov liečených placebom. U pacientov užívajúcich vildagliptín v kombinácii s inzulínom bola incidencia hypoglykémie 14 % pri vildagliptíne a 16 % pri placebe.

Metformín

Znížená absorpcia vitamínu B₁₂

U pacientov dlhodobo liečených metformínom sa veľmi zriedkavo pozorovala znížená absorpcia vitamínu B₁₂ s poklesom hladiny v sére. Odporúča sa vziať do úvahy túto etiológiu, ak sa u pacienta zistí megaloblastická anémia.

Funkcie pečene

Boli hlásené ojedinelé prípady abnormalít v testoch funkcie pečene alebo hepatitídy, ktoré vymizli po vysadení metformínu.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Gastrointestinálne nežiaduce reakcie sa vyskytujú najčastejšie na začiatku liečby a vo väčšine prípadov spontánne vymiznú. Aby sa im zabránilo, odporúča sa užívať metformín v 2 denných dávkach počas alebo po jedle. Gastrointestinálnu znášanlivosť môže zlepšiť aj pomalé zvyšovanie dávky.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Nie sú k dispozícii údaje o predávkovaní Zomaristu.

Vildagliptín

Informácie o predávkovaní vildagliptínu sú obmedzené.

Symptómy

Informácie o pravdepodobných symptómoch predávkovania vildagliptínu sa získali v štúdiu tolerability pri zvyšujúcich sa dávkach u zdravých osôb, ktorým sa podával vildagliptín počas 10 dní. Pri 400 mg sa vyskytli tri prípady svalovej bolesti a jednotlivé prípady miernej a prechodnej

parestézie, horúčky, edému a prechodného zvýšenia hladiny lipázy. Pri 600 mg sa u jednej osoby vyskytol edém nôh a rúk, ako aj zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy (CPK), AST, C-reaktívneho proteínu (CRP) a myoglobínu. U troch ďalších osôb sa vyskytol edém nôh, z toho vo dvoch prípadoch s parestéziou. Všetky symptómy a laboratórne abnormality ustúpili bez liečby po vysadení skúšaného lieku.

Metformín

Veľké predávkovanie metformínu (alebo sprievodné riziko laktátovej acidózy) môže viesť k laktátovej acidóze, čo je z medicínskeho hľadiska naliehavý prípad a musí sa liečiť v nemocnici.

Liečba

Najúčinnejšou metódou odstránenia metformínu je hemodialýza. Vildagliptín však nemožno odstrániť hemodialýzou, hoci hlavný metabolit hydrolyzy (LAY 151) sa dá odstrániť hemodialýzou. Odporúča sa podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidiabetiká, kombinácie perorálnych antidiabetík, ATC kód: A10BD08

Mechanizmus účinku

Zomarist je kombináciou dvoch antidiabetík s komplementárnym mechanizmom účinku na zlepšenie glykemickej kompenzácie u pacientov s diabetom 2. typu: vildagliptínu, ktorý patrí do triedy stimulátorov buniek Langerhansových ostrovčiek, a metformíniumchloridu, ktorý patrí do triedy biguanidov.

Vildagliptín, ktorý patrí do triedy stimulátorov buniek Langerhansových ostrovčiek, je účinný a selektívny inhibítor dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4). Metformín pôsobí prevažne prostredníctvom zníženia endogénnej tvorby glukózy v pečeni.

Farmakodynamické účinky

Vildagliptín

Vildagliptín pôsobí prevažne inhibíciou DPP-4, enzýmu, ktorý je zodpovedný za rozklad inkretínových hormónov GLP-1 (glukagónu podobný peptid 1) a GIP (glukózodependentný inzulínotropný polypeptid).

Podávanie vildagliptínu má za následok rýchlu a úplnú inhibíciu aktivity DPP-4, čo spôsobuje nalačno aj postprandiálne zvýšenie endogénnej hladiny inkretínových hormónov GLP-1 a GIP.

Zvyšovaním endogénnej hladiny týchto inkretínových hormónov vildagliptín zvyšuje citlivosť betabuniek na glukózu, čo vedie k lepšej sekrécii inzulínu závislej od glukózy. Liečba 50-100 mg vildagliptínu denne u pacientov s diabetom 2. typu významne zlepšila markery funkcie betabuniek, vrátane HOMA- β (hodnotenie podľa modelu homeostázy $-\beta$), pomeru proinzulínu k inzulínu a mieru schopnosti betabuniek reagovať pri teste tolerancie jedla s častými odbermi. U osôb bez diabetu (s normálnou glykémiou) vildagliptín nestimuluje sekréciu inzulínu, ani neznižuje hladinu glukózy.

Zvyšovaním hladiny endogénneho GLP-1 vildagliptín zvyšuje aj citlivosť alfabuniek na glukózu, čo vedie k sekrécii glukagónu, ktorá viac zodpovedá glukóze.

Výraznejšie zvýšenie pomeru inzulín/glukagón pri hyperglykémii spôsobené vyššou hladinou inkretínových hormónov má za následok pokles tvorby glukózy v pečeni nalačno a postprandiálne, čo vedie k zníženiu glykémie.

Známy účinok zvýšenej hladiny GLP-1 spôsobujúci spomalené vyprázdňovanie žalúdka sa pri liečbe vildagliptínom nepozoruje.

Metformín

Metformín je biguanid s antidiabetickými účinkami, ktorý znižuje bazálnu aj postprandiálnu hladinu glukózy v plazme. Nestimuluje sekréciu inzulínu a preto nevyvoláva hypoglykémiu alebo zvýšenie telesnej hmotnosti.

Hypoglykemizujúci účinok metformínu môže mať tri mechanizmy:

- zníženie tvorby glukózy v pečeni inhibíciou glukoneogenézy a glykogenolýzy;
- mierne zvyšovanie citlivosti na inzulín vo svaloch, zlepšovanie periférneho vychytávania a využitia glukózy;
- spomalenie intestinálnej absorpcie glukózy.

Metformín stimuluje intracelulárnu syntézu glykogénu účinkom na glykogénsyntázu a zvyšuje transportnú kapacitu špecifických typov prenášačov glukózy cez membrány (GLUT-1 a GLUT-4).

U ľudí má metformín, nezávisle od jeho pôsobenia na glykémiu, priaznivé účinky na metabolizmus lipidov. Ukázalo sa to v terapeutických dávkach v kontrolovaných strednodobých alebo dlhodobých klinických skúšaní: metformín znižuje sérové hladiny celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triacylglycerolov.

V prospektívnom randomizovanom klinickom skúšaní UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) sa zistil dlhodobý prínos intenzívnej glykemickej kompenzácie u pacientov s diabetom 2. typu. Analýza výsledkov u pacientov s nadváhou liečených metformínom po zlyhaní samotnej diéty ukázala:

- významné zníženie absolútneho rizika akýchkoľvek komplikácií spojených s diabetom v skupine liečenej metformínom (29,8 udalostí/1 000 pacientov-rokov) oproti skupine samotnej diéty (43,3 udalostí/1 000 pacientov-rokov), $p=0,0023$, a oproti kombinovaným skupinám monoterapie sulfonylureovým antidiabetikom a inzulínom (40,1 udalostí/1 000 pacientov-rokov), $p=0,0034$;
- významné zníženie absolútneho rizika mortality spojenej s diabetom: metformín 7,5 udalostí/1 000 pacientov-rokov, samotná diéta 12,7 udalostí/1 000 pacientov-rokov, $p=0,017$;
- významné zníženie absolútneho rizika celkovej mortality: metformín 13,5 udalostí/1 000 pacientov-rokov oproti samotnej diéte 20,6 udalostí/1 000 pacientov-rokov ($p=0,011$), a oproti kombinovaným skupinám monoterapie sulfonylureovým antidiabetikom a inzulínom 18,9 udalostí/1 000 pacientov-rokov ($p=0,021$);
- významné zníženie absolútneho rizika infarktu myokardu: metformín 11 udalostí/1 000 pacientov-rokov, samotná diéta 18 udalostí/1 000 pacientov-rokov ($p=0,01$).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pridanie vildagliptínu k liečbe pacientov, u ktorých glykemická kompenzácia nebola dostatočná napriek podávaniu metformínu v monoterapii, spôsobilo po 6 mesiacoch liečby ďalší štatisticky významný priemerný pokles HbA_{1c} v porovnaní s placebom (rozdiel medzi skupinami bol pri 50 mg vildagliptínu $-0,7\%$ a pri 100 mg vildagliptínu $-1,1\%$). Podiel pacientov, u ktorých sa dosiahol pokles HbA_{1c} $\geq 0,7\%$ oproti východiskovej hodnote, bol štatisticky významne vyšší v oboch skupinách vildagliptínu s metformínom (46% a 60%) oproti skupine metformínu s placebom (20%).

V klinickom skúšaní trvajúcom 24 týždňov sa vildagliptín (50 mg dvakrát denne) porovnával s pioglitazónom (30 mg raz denne) u pacientov nedostatočne kompenzovaných metformínom (priemerná denná dávka: 2020 mg). Priemerné zníženie HbA_{1c} oproti východiskovej hodnote 8,4%

bolo -0,9% pri vildagliptíne pridanom k metformínu a -1,0% pri pioglitazóne pridanom k metformínu. Priemerné zvýšenie telesnej hmotnosti +1,9 kg sa pozorovalo u pacientov, ktorí dostávali pioglitazón pridaný k metformínu, v porovnaní s +0,3 kg u pacientov, ktorí dostávali vildagliptín pridaný k metformínu.

V klinickom skúšaní trvajúcom 2 roky sa vildagliptín (50 mg dvakrát denne) porovnával s glimepiridom (do 6 mg/deň – priemerná dávka po 2 rokoch: 4,6 mg) u pacientov liečených metformínom (priemerná denná dávka: 1894 mg). Po 1 roku bolo priemerné zníženie HbA_{1c} pri vildagliptíne pridanom k metformínu -0,4% a pri glimepiride pridanom k metformínu -0,5% oproti priemernej východiskovej hodnote HbA_{1c} 7,3%. Zmena telesnej hmotnosti bola pri vildagliptíne -0,2 kg oproti +1,6 kg pri glimepiride. Incidencia hypoglykémie bola významne nižšia v skupine vildagliptínu (1,7%) ako v skupine glimepiridu (16,2%). V koncovom bode štúdie (2 roky) bol HbA_{1c} podobný ako východiskové hodnoty v oboch skupinách liečby a pretrvávali zmeny telesnej hmotnosti a rozdiely v hypoglykémii.

V klinickom skúšaní trvajúcom 52 týždňov sa vildagliptín (50 mg dvakrát denne) porovnával s gliklazidom (priemerná denná dávka: 229,5 mg/deň) u pacientov nedostatočne kompenzovaných metformínom (východisková dávka metformínu 1928 mg/deň). Po 1 roku priemerné zníženie HbA_{1c} bolo -0,81% pri vildagliptíne pridanom k metformínu (priemerná východisková hodnota HbA_{1c} 8,4%) a -0,85% pri gliklazide pridanom k metformínu (priemerná východisková hodnota HbA_{1c} 8,5%); dosiahla sa štatistická noninferiorita (95% IS -0,11 – 0,20). Zmena telesnej hmotnosti bola pri vildagliptíne +0,1 kg v porovnaní so zvýšením hmotnosti +1,4 kg pri gliklazide.

V klinickom skúšaní trvajúcom 24 týždňov sa vyhodnotila účinnosť pevnej kombinácie dávok vildagliptínu a metformínu (postupne titrovanej na dávku 50 mg/500 mg dvakrát denne alebo 50 mg/1000 mg dvakrát denne) ako začiatkovej liečby u pacientov, ktorí dovtedy nedostávali žiadne lieky. Vildagliptín/metformín 50 mg/1000 mg dvakrát denne znížil HbA_{1c} o -1,82%, vildagliptín/metformín 50 mg/500 mg dvakrát denne o -1,61%, metformín 1000 mg dvakrát denne o -1,36% a vildagliptín 50 mg dvakrát denne o -1,09% oproti priemernej východiskovej hodnote HbA_{1c} 8,6%. Pokles HbA_{1c} pozorovaný u pacientov s východiskovou hodnotou $\geq 10,0\%$ bol väčší.

Randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované klinické skúšanie trvajúce 24 týždňov sa vykonalo s 318 pacientmi na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti vildagliptínu (50 mg dvakrát denne) v kombinácii s metformínom (≥ 1500 mg denne) a glimepiridom (≥ 4 mg denne). Vildagliptín v kombinácii s metformínom a glimepiridom významne znížil HbA_{1c} v porovnaní s placebo. Priemerné zníženie korigované placebo oproti priemernej východiskovej hodnote HbA_{1c} 8,8% bolo -0,76%.

U pacientov s diabetom 2. typu sa uskutočnilo päťročné multicentrické randomizované dvojito zaslepené klinické skúšanie (VERIFY) s cieľom vyhodnotiť účinok včasnej kombinovanej liečby vildagliptínom s metformínom (N=998) oproti štandardnej začiatkovej monoterapii metformínom, po ktorej nasledovala kombinácia s vildagliptínom (skupina so sekvenčnou liečbou) (N=1 003) u novodiagnostikovaných pacientov s diabetom 2. typu. Režim kombinácie vildagliptínu 50 mg dvakrát denne s metformínom viedol k štatisticky a klinicky významnému relatívnemu zníženiu rizika „času do potvrdeného zlyhania začiatkovej liečby“ (hodnota HbA_{1c} $\geq 7\%$) oproti monoterapii metformínom u predtým neliečených pacientov s diabetom 2. typu počas 5-ročného trvania skúšania (HR [95% IS]: 0,51 [0,45; 0,58]; p<0,001). Výskyt zlyhania začiatkovej liečby (hodnota HbA_{1c} $\geq 7\%$) bol 429 (43,6%) pacientov v skupine s kombinovanou liečbou a 614 (62,1%) pacientov v skupine so sekvenčnou liečbou.

Randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované klinické skúšanie trvajúce 24 týždňov sa vykonalo so 449 pacientmi na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti vildagliptínu (50 mg dvakrát denne) v kombinácii so stabilnou dávkou bazálneho alebo predmiešaného inzulínu (priemerná denná dávka 41 jednotiek) so súbežne používaným metformínom (N=276), alebo bez neho (N=173). Vildagliptín v kombinácii s inzulínom významne znížil HbA_{1c} v porovnaní s placebo. Priemerné

zníženie korigované placebom oproti priemernej východiskovej hodnote HbA_{1c} 8,8% v celkovej populácii bolo -0,72%. V podskupinách liečených inzulínom so súbežne podávaným metformínom bolo priemerné zníženie HbA_{1c} korigované placebom -0,63% a bez súbežne podávaného metformínu -0,84%. Incidencia hypoglykémie v celkovej populácii bola 8,4% v skupine vildagliptínu a 7,2% v skupine placebo. U pacientov, ktorí dostávali vildagliptín, nedošlo k zvýšeniu telesnej hmotnosti (+0,2 kg), zatiaľ čo u pacientov, ktorí dostávali placebo, sa znížila telesná hmotnosť (-0,7 kg).

V ďalšom klinickom skúšaní trvajúcom 24 týždňov s pacientmi s pokročilejším diabetom 2. typu, ktorí neboli dostatočne kompenzovaní inzulínom (s krátkym a dlhým účinkom, priemerná dávka inzulínu 80 IU/deň), bolo priemerné zníženie HbA_{1c}, keď sa vildagliptín (50 mg dvakrát denne) pridal k inzulínu, štatisticky významne väčšie ako pri placebe s inzulínom (0,5% oproti 0,2%). Incidencia hypoglykémie bola nižšia v skupine vildagliptínu ako v skupine placebo (22,9% oproti 29,6%).

Kardiovaskulárne riziko

Uskutočnila sa metaanalýza nezávisle a prospektívne potvrdených kardiovaskulárnych udalostí z 37 klinických skúšaní fázy III a IV monoterapie a kombinovanej liečby trvajúcich viac ako 2 roky (priemerná expozícia vildagliptínu bola 50 týždňov a komparátorom 49 týždňov), ktorá ukázala, že liečba vildagliptínom sa v porovnaní s komparátormi nespájala so zvýšením kardiovaskulárneho rizika. Zložený ukazovateľ potvrdených závažných nežiaducich kardiovaskulárnych udalostí (MACE) vrátane akútneho infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody alebo smrti z kardiovaskulárnej príčiny bol podobný pri vildagliptíne v porovnaní s kombinovanými účinnými komparátormi a placebom [pomer rizík podľa Mantela–Haenszela (M-H RR) 0,82 (95% IS 0,61-1,11)]. MACE sa vyskytla u 83 z 9 599 (0,86 %) pacientov liečených vildagliptínom a u 85 zo 7 102 (1,20 %) pacientov liečených komparátorom. Vyhodnotenie každej jednotlivéj zložky MACE nepreukázalo zvýšené riziko (podobný M-H RR). Potvrdené udalosti srdcového zlyhávania (SZ) definované ako SZ vyžadujúce hospitalizáciu alebo nový výskyt SZ boli hlásené u 41 (0,43 %) pacientov liečených vildagliptínom a u 32 (0,45 %) pacientov liečených komparátorom, s M-H RR 1,08 (95% IS 0,68–1,70).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s vildagliptínom v kombinácii s metformínom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre diabetes mellitus 2. typu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Zomarist

Absorpcia

Bioekvivalencia sa preukázala medzi tromi liekovými silami Zomaristu (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg a 50 mg/1000 mg) a voľnou kombináciou tabliet vildagliptínu a metformíniumchloridu v zodpovedajúcich dávkach.

Jedlo nemá vplyv na rozsah a rýchlosť absorpcie vildagliptínu z Zomaristu. Rýchlosť a rozsah absorpcie metformínu z Zomaristu 50 mg/1000 mg sa znížili pri podaní s jedlom, čo sa prejavilo ako pokles C_{max} o 26%, AUC o 7% a oddialenie T_{max} (2,0 až 4,0 h).

Nasledujúce údaje sa týkajú farmakokinetických vlastností jednotlivých liečiv Zomaristu.

Vildagliptín

Absorpcia

Po perorálnom podaní nalačno sa vildagliptín rýchlo absorbuje a maximálna plazmatická koncentrácia sa pozoruje po 1,7 hodine. Jedlo mierne predlžuje čas do dosiahnutia maximálnej plazmatickej

koncentrácie na 2,5 hodiny, ale nemení celkovú expozíciu (AUC). Podanie vildagliptínu s jedlom viedlo k poklesu C_{max} (19%) v porovnaní s podaním nalačno. Rozsah zmeny však nie je klinicky významný, takže vildagliptín možno užívať s jedlom alebo bez neho. Absolútna biologická dostupnosť je 85%.

Distribúcia

Väzba vildagliptínu na bielkoviny plazmy je nízka (9,3%) a vildagliptín sa rovnako distribuuje do plazmy a erytrocytov. Priemerný distribučný objem vildagliptínu v rovnovážnom stave po intravenóznom podaní (V_{ss}) je 71 litrov, čo poukazuje na extravaskulárnu distribúciu.

Biotransformácia

Metabolizmus je hlavnou dráhou eliminácie vildagliptínu u ľudí, pripadá naň 69% dávky. Hlavný metabolit (LAY 151) je farmakologicky inaktívny produkt hydrolýzy kyanoskupiny molekuly, na ktorý pripadá 57% dávky, po ňom nasleduje produkt hydrolýzy amidu (4% dávky). K hydrolýze vildagliptínu čiastočne prispieva DPP-4 podľa štúdie *in vivo* na potkanoch s deficitom DPP-4. Vildagliptín sa v kvantifikovateľnom rozsahu nemetabolizuje prostredníctvom enzýmov CYP 450 a preto sa nepredpokladá, že by metabolický klírens vildagliptínu ovplyvňovali súčasne podávané liečivá, ktoré sú inhibítormi a/alebo induktormi CYP 450. Štúdie *in vitro* ukázali, že vildagliptín neinhibuje/neindukuje enzýmy CYP 450. Preto nie je pravdepodobné, že by vildagliptín ovplyvňoval metabolický klírens súčasne podávaných liečiv, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 alebo CYP 3A4/5.

Eliminácia

Po perorálnom podaní vildagliptínu značeného [^{14}C] sa približne 85% dávky vylúčilo do moču a 15% dávky sa našlo v stolici. Na vylučovanie nezmeneného vildagliptínu obličkami po perorálnom podaní pripadá 23% dávky. Po intravenóznom podaní vildagliptínu zdravým osobám bol celkový plazmatický klírens 41 l/hod a obličkový klírens 13 l/hod. Priemerný polčas eliminácie po intravenóznom podaní je približne 2 hodiny. Polčas eliminácie po perorálnom podaní je približne 3 hodiny.

Linearita/nelinearita

C_{max} vildagliptínu a plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie v závislosti od času (AUC) sa v rozmedzí terapeutických dávok zväčšili približne úmerne veľkosti dávky.

Charakteristika u skupín pacientov

Pohlavie: Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike vildagliptínu medzi zdravými mužmi a ženami v rámci širokého rozmedzia veku a indexu telesnej hmotnosti (BMI). Pohlavie nemá vplyv na inhibíciu DPP-4 vildagliptínom.

Vek: U zdravých starších ľudí (≥ 70 rokov) sa celková expozícia vildagliptínu (100 mg raz denne) zvýšila o 32% a maximálna plazmatická koncentrácia o 18% v porovnaní s mladými zdravými osobami (18-40 rokov). Tieto zmeny sa však nepovažujú za klinicky významné. Vek nemá vplyv na inhibíciu DPP-4 vildagliptínom.

Porucha funkcie pečene: U osôb s ľahkou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (A-C podľa Childa-Pugha) nedošlo ku klinicky významným zmenám (maximálne ~30%) expozície vildagliptínu.

Porucha funkcie obličiek: U pacientov s ľahkou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek sa systémová expozícia vildagliptínu zvýšila (C_{max} 8-66%; AUC 32-134%) a celkový telesný klírens znížil v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek.

Etnická príslušnosť: Obmedzené údaje naznačujú, že rasa nemá významný vplyv na farmakokinetiku vildagliptínu.

Metformín

Absorpcia

Po perorálnom podaní metformínu sa maximálna koncentrácia v plazme (C_{max}) dosiahne asi za 2,5 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť 500 mg tabliet metformínu je približne 50-60% u zdravých osôb. Neabsorbovaná frakcia nájdená po perorálnom podaní v stolici bola 20-30%.

Po perorálnom podaní je absorpcia metformínu saturateľná a neúplná. Predpokladá sa, že farmakokinetika absorpcie metformínu nie je lineárna. Pri zvyčajných dávkach a dávkovacej schéme metformínu sa dosiahne rovnovážna koncentrácia v plazme počas 24-48 hodín a všeobecne je nižšia než 1 $\mu\text{g/ml}$. V kontrolovaných klinických skúšaníach maximálna hladina metformínu v plazme (C_{max}) neprekročila 4 $\mu\text{g/ml}$ ani pri maximálnych dávkach.

Jedlo mierne spomaľuje a znižuje rozsah absorpcie metformínu. Po podaní dávky 850 mg bola maximálna plazmatická koncentrácia o 40% nižšia, AUC sa zmenšila o 25% a čas do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie sa predĺžil o 35 minút. Klinický význam tohto poklesu nie je známy.

Distribúcia

Väzba na plazmatické bielkoviny je zanedbateľná. Metformín sa distribuuje do erytrocytov. Stredný distribučný objem (V_d) bol v rozmedzí 63-276 litrov.

Biotransformácia

Metformín sa vylučuje nezmenený močom. U ľudí sa nezistili žiadne metabolity.

Eliminácia

Metformín sa eliminuje vylučovaním obličkami. Obličkový klírens metformínu je $> 400 \text{ ml/min}$, čo naznačuje, že metformín sa eliminuje glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou. Po perorálnom podaní je zdanlivý terminálny eliminačný polčas približne 6,5 hodiny. Pri poruche funkcie obličiek sa znižuje obličkový klírens proporcionálne s klírensom kreatinínu a predlžuje sa tak eliminačný polčas, čo vedie k zvýšeniu hladiny metformínu v plazme.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

S kombináciou liečiv Zomaristu sa uskutočnili štúdie na zvieratách trvajúce do 13 týždňov. Nezistili sa žiadne nové toxické účinky súvisiace s kombináciou. Nasledujúce údaje predstavujú nálezy zo štúdií vykonaných osobitne s vildagliptínom alebo metformínom.

Vildagliptín

Spomalenie intrakardiálneho prevodu vzruchu sa pozorovalo u psov, s dávkou bez účinku 15 mg/kg (7-násobok expozície u ľudí na základe C_{max}).

Hromadenie penových alveolárnych makrofágov v pľúcach sa pozorovalo u potkanov a myší. Dávka bez účinku bola u potkanov 25 mg/kg (5-násobok expozície u ľudí na základe AUC) a u myší 750 mg/kg (142-násobok expozície u ľudí).

Gastrointestinálne príznaky, najmä mäkká stolica, hlienovitá stolica, hnačka a pri vyšších dávkach krv v stolici sa pozorovali u psov. Hladina dávky bez účinku sa nestanovila.

Vildagliptín nebol mutagénny v bežných testoch genotoxicity *in vitro* a *in vivo*.

Štúdia fertility a včasného embryonálneho vývinu u potkanov nepriniesla dôkaz o zhoršení fertility, reprodukčných schopností alebo včasného embryonálneho vývinu účinkom vildagliptínu. Embryonálna a fetálna toxicita sa hodnotila u potkanov a králikov. U potkanov sa pozorovala zvýšená

incidencia zvlnených rebier spolu so zníženými parametrami telesnej hmotnosti samíc, pričom dávka bez účinku bola 75 mg/kg (10-násobok expozície u ľudí). U králikov sa zaznamenala znížená hmotnosť plodu a odchýlky skeletu poukazujúce na spomalenie vývinu iba pri závažných toxických príznakoch u samíc, s dávkou bez účinku 50 mg/kg (9-násobok expozície u ľudí). Štúdia pre- a postnatálneho vývoja sa vykonala u potkanov. Nálezy sa pozorovali iba v súvislosti s toxicitou u samíc pri ≥ 150 mg/kg a zahŕňali prechodný pokles telesnej hmotnosti a zníženú motorickú aktivitu generácie F1.

Dvojročná štúdia karcinogenity sa uskutočnila na potkanoch pri perorálnych dávkach do 900 mg/kg (približne 200-násobok expozície u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke). Nepozorovala sa zvýšená incidencia nádorov, ktorú by bolo možné pripísať vildagliptínu. Ďalšia dvojročná štúdia karcinogenity sa uskutočnila na myšiach pri perorálnych dávkach do 1000 mg/kg. Pozorovala sa zvýšená incidencia adenokarcinómov mliečnej žľazy s dávkou bez účinku 500 mg/kg (59-násobok expozície u ľudí) a hemangiosarkómov s dávkou bez účinku 100 mg/kg (16-násobok expozície u ľudí). Nepredpokladá sa, že zvýšená incidencia týchto nádorov u myší predstavuje významné riziko pre ľudí vzhľadom na to, že vildagliptín a jeho hlavný metabolit nie sú genotoxické, nádory sa vyskytujú len u jedného živočíšneho druhu a pomer systémovej expozície, pri ktorom sa nádory pozorovali, je vysoký.

V toxikologickej štúdii trvajúcej 13 týždňov na makakoch krabožravých sa zaznamenali kožné lézie pri dávkach ≥ 5 mg/kg/deň. Pravidelne sa nachádzali na akrálnych častiach tela (ruky, nohy, uši a chvost). Pri 5 mg/kg/deň (rovná sa približne expozícii AUC u ľudí pri dávke 100 mg) sa pozorovali iba pľuzgiere. Boli reverzibilné napriek pokračujúcemu podávaniu a nespájali sa s histopatologickými abnormalitami. Vločkovitá a odlupujúca sa koža, chrasty a bolestivé miesta na chvoste so zodpovedajúcimi histopatologickými zmenami sa zistili pri dávkach ≥ 20 mg/kg/deň (približne 3-násobok expozície AUC u ľudí pri dávke 100 mg). Nekrotické lézie na chvoste sa pozorovali pri ≥ 80 mg/kg/deň. Kožné lézie neboli reverzibilné u opíc, ktoré dostávali 160 mg/kg/deň počas 4-týždňového obdobia rekonvalescencie.

Metformín

Predklinické údaje o metformíne získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Hydroxypropylcelulóza
Magnéziumstearát

Filmový obal

Hypromelóza
Oxid titaničitý (E 171)
Žltý oxid železitý (E 172)
Makrogol 4000
Mastenec

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

PA/al/PVC/al 2 roky

PCTFE/PVC/al 18 mesiacov

PVC/PE/PVDC/al 18 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale (blistri) na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister hliník/hliník (PA/al/PVC/al)

Dostupné v baleniach obsahujúcich 10, 30, 60, 120, 180 alebo 360 filmom obalených tabliet a v multibaleniach obsahujúcich 120 (2 balenia po 60), 180 (3 balenia po 60) alebo 360 (6 balení po 60) filmom obalených tabliet.

Blister polychlórotrifluóroetylén (PCTFE/PVC/al)

Dostupné v baleniach obsahujúcich 10, 30, 60, 120, 180 alebo 360 filmom obalených tabliet a v multibaleniach obsahujúcich 120 (2 balenia po 60), 180 (3 balenia po 60) alebo 360 (6 balení po 60) filmom obalených tabliet.

Blister polyvinylchlorid/polyetylén/polyvinylidénchlorid/hliník (PVC/PE/PVDC/al)

Dostupné v baleniach obsahujúcich 10, 30, 60, 120, 180 alebo 360 filmom obalených tabliet a v multibaleniach obsahujúcich 120 (2 balenia po 60), 180 (3 balenia po 60) alebo 360 (6 balení po 60) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia a sily tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Zomarist 50 mg/850 mg filmom obalené tablety

EU/1/08/483/001–006

EU/1/08/483/013–015

EU/1/08/483/019–024

EU/1/08/483/031–033

EU/1/08/483/037–045

Zomarist 50 mg/1000 mg filmom obalené tablety

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 01. december 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 31. júl 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky

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

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberg
Nemecko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,

- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULA JEDNOTLIVÉHO BALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Zomarist 50 mg/850 mg filmom obalené tablety
vildagliptín/metformíniumchlorid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 50 mg vildagliptínu a 850 mg metformíniumchloridu (zodpovedá 660 mg metformínu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

10 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
120 filmom obalených tabliet
180 filmom obalených tabliet
360 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale (blistri) na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE**

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zomarist 50 mg/850 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Zomarist 50 mg/850 mg filmom obalené tablety
vildagliptín/metformíniumchlorid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA MULTIBALENIA (BEZ BLUE BOX)

1. NÁZOV LIEKU

Zomarist 50 mg/850 mg filmom obalené tablety
vildagliptín/metformíniumchlorid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 50 mg vildagliptínu a 850 mg metformíniumchloridu (zodpovedá 660 mg metformínu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

60 filmom obalených tabliet. Súčasť multibalenia. Samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale (blistri) na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zomarist 50 mg/850 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VONKAJŠIA ŠKATUĽA MULTIBALENIA (VRÁTANE BLUE BOX)

1. NÁZOV LIEKU

Zomarist 50 mg/850 mg filmom obalené tablety
vildagliptín/metformíniumchlorid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 50 mg vildagliptínu a 850 mg metformíniumchloridu (zodpovedá 660 mg metformínu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

Multibalenie: 120 (2 balenia po 60) filmom obalených tabliet.

Multibalenie: 180 (3 balenia po 60) filmom obalených tabliet.

Multibalenie: 360 (6 balení po 60) filmom obalených tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale (blistri) na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zomarist 50 mg/850 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULA JEDNOTLIVÉHO BALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Zomarist 50 mg/1000 mg filmom obalené tablety
vildagliptín/metformíniumchlorid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 50 mg vildagliptínu a 1000 mg metformíniumchloridu (zodpovedá 780 mg metformínu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

10 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
120 filmom obalených tabliet
180 filmom obalených tabliet
360 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale (blistri) na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zomarist 50 mg/1000 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Zomarist 50 mg/1000 mg filmom obalené tablety
vildagliptín/metformíniumchlorid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA MULTIBALENIA (BEZ BLUE BOX)

1. NÁZOV LIEKU

Zomarist 50 mg/1000 mg filmom obalené tablety
vildagliptín/metformíniumchlorid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 50 mg vildagliptínu a 1000 mg metformíniumchloridu (zodpovedá 780 mg metformínu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

60 filmom obalených tabliet. Súčasť multibalenia. Samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale (blistri) na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zomarist 50 mg/1000 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VONKAJŠIA ŠKATUĽA MULTIBALENIA (VRÁTANE BLUE BOX)

1. NÁZOV LIEKU

Zomarist 50 mg/1000 mg filmom obalené tablety
vildagliptín/metformíniumchlorid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 50 mg vildagliptínu a 1000 mg metformíniumchloridu (zodpovedá 780 mg metformínu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

Multibalenie: 120 (2 balenia po 60) filmom obalených tabliet.

Multibalenie: 180 (3 balenia po 60) filmom obalených tabliet.

Multibalenie: 360 (6 balení po 60) filmom obalených tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale (blistri) na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zomarist 50 mg/1000 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Zomarist 50 mg/850 mg filmom obalené tablety Zomarist 50 mg/1000 mg filmom obalené tablety vildagliptín/metformíniumchlorid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Zomarist a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zomarist
3. Ako užívať Zomarist
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zomarist
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Zomarist a na čo sa používa

Liečivá Zomaristu, vildagliptín a metformín, patria do skupiny liekov nazývaných „perorálne antidiabetiká“.

Zomarist sa používa na liečbu dospelých pacientov s cukrovkou 2. typu. Tento typ cukrovky je známy aj ako diabetes mellitus nezávislý od inzulínu. Zomarist sa používa, keď nie je možné kontrolovať cukrovku samotnou diétou a telesnou aktivitou a/alebo s inými liekmi používanými na liečbu cukrovky (inzulín alebo sulfonylureové antidiabetiká).

Cukrovka 2. typu vzniká, keď telo netvorí dostatočné množstvo inzulínu alebo keď inzulín vytvorený v tele nepôsobí tak dobre, ako by mal. Cukrovka sa môže vyvinúť aj vtedy, ak telo vytvára priveľa glukagónu.

Inzulín aj glukagón sa tvoria v podžalúdkovej žľaze. Inzulín pomáha znižovať hladinu cukru v krvi, najmä po jedle. Glukagón spúšťa tvorbu cukru v pečeni, čo spôsobuje zvýšenie hladiny cukru v krvi.

Ako účinkuje Zomarist

Obe liečivá, vildagliptín a metformín, pomáhajú upraviť hladinu cukru v krvi. Účinkom liečiva vildagliptín podžalúdková žľaza vytvára viac inzulínu a menej glukagónu. Liečivo metformín pomáha telu, aby lepšie využívalo inzulín. Preukázalo sa, že tento liek znižuje cukor v krvi, čo môže pomôcť zabrániť komplikáciám cukrovky.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zomarist

Neužívajte Zomarist

- ak ste alergický na vildagliptín, metformín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si myslíte, že môžete byť alergický na niektorú z týchto látok, porozprávajte sa so svojim lekárom skôr, ako užijete Zomarist.
- ak máte nekontrolovanú cukrovku, napríklad so závažnou hyperglykémiou (vysoká hladina glukózy v krvi), nevoľnosťou, vracaním, hnačkou, rýchlym úbytkom telesnej hmotnosti, laktátovou acidózou (pozri „Riziko laktátovej acidózy“ nižšie) alebo ketoacidózou. Ketoacidóza je stav, pri ktorom sa látky nazývané „ketolátky“ hromadia v krvi a môžu viesť k diabetickej prekóme. Príznaky zahŕňajú bolesť žalúdka, rýchle a hlboké dýchanie, ospalosť alebo nezvyčajný sladký zápach dychu.
- ak ste nedávno prekonali srdcový infarkt alebo trpíte na zlyhávanie srdca alebo máte vážne problémy s krvným obehom alebo ťažkosťami s dýchaním, ktoré môžu byť príznakom problémov so srdcom.
- ak máte závažne zníženú funkciu obličiek.
- ak máte ťažkú infekciu alebo ste veľmi dehydratovaný (vaše telo stratilo veľa vody).
- ak sa chystáte na kontrastné röntgenové vyšetrenie (špeciálny druh röntgenového snímkovania, pri ktorom sa injekciou podáva farbivo). Pozrite si aj ďalšie informácie v časti „Upozornenia a opatrenia“.
- ak máte ťažkosťami s pečeňou.
- ak pijete priveľa alkoholu (či už každý deň, alebo len občas).
- ak dojčíte (pozrite tiež „Tehotenstvo a dojčenie“).

Upozornenia a opatrenia

Riziko laktátovej acidózy

Zomarist môže spôsobiť veľmi zriedkavý, ale veľmi závažný vedľajší účinok nazývaný laktátová acidóza, najmä, ak vaše obličky nepracujú správne. Riziko vzniku laktátovej acidózy je zvýšené aj pri nekontrolovanej cukrovke, závažných infekciách, dlhotrvajúcim hladovaním alebo požívaním alkoholu, pri dehydratácii (pozri ďalšie informácie nižšie), pri problémoch s pečeňou a akýchkoľvek stavoch, pri ktorých má niektorá časť tela znížený prísun kyslíka (ako napríklad akútne závažné srdcové ochorenie).

Ak sa na vás vzťahuje niektoré z vyššie uvedeného, kontaktujte svojho lekára, aby vám dal ďalšie pokyny.

Krátkodobo prestaňte užívať Zomarist, ak trpíte stavom, ktorý môže byť spojený s dehydratáciou (výrazná strata telesných tekutín), ako napríklad silné vracanie, hnačka, horúčka, vystavenie sa teplu alebo ak pijete menej tekutín ako obvykle. Kontaktujte lekára, aby vám dal ďalšie pokyny.

Okamžite prestaňte užívať Zomarist a kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu, ak spozorujete niektoré príznaky laktátovej acidózy, pretože tento stav môže spôsobiť kómu.

Príznaky laktátovej acidózy zahŕňajú:

- vracanie,
- bolesť žalúdka (bolesť brucha),
- svalové kŕče,
- celkový pocit nepohodlia so silnou únavou,
- ťažkosťami s dýchaním,
- znížená telesná teplota a srdcový pulz.

Laktátová acidóza je vážny zdravotný stav a musí sa liečiť v nemocnici.

Zomarist nie je náhradou inzulínu. Preto nemáte dostať Zomarist na liečbu cukrovky 1. typu.

Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete užívať Zomarist, ak máte alebo ste v minulosti mali ochorenie podžalúdkovej žľazy.

Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete užívať Zomarist, ak užívate proti cukrovke liek nazývaný sulfonylureové antidiabetikum. Lekár vám možno bude chcieť znížiť dávku sulfonylureového antidiabetika, ak ho užívate spolu so Zomaristom, aby sa zabránilo nízkej hladine glukózy v krvi (hypoglykémia).

Ak ste v minulosti užívali vildagliptín, ale museli ste užívanie ukončiť pre ochorenie pečene, nesmiete znovu užívať tento liek.

Poškodenia kože spôsobené cukrovkou sú častou komplikáciou cukrovky. Radíme vám, aby ste dodržiavali odporúčania pre starostlivosť o kožu a nohy, ktoré dostanete od svojho lekára alebo zdravotnej sestry. Odporúčame vám tiež, aby ste počas užívania Zomaristu venovali mimoriadnu pozornosť vzniku nových pľuzgierov alebo vredov. Ak sa u vás vyskytnú, okamžite sa poraďte so svojím lekárom.

Ak potrebujete podstúpiť veľký chirurgický zákrok, v čase zákroku a určitý čas po zákroku musíte prestať užívať Zomarist. Váš lekár rozhodne, kedy musíte prerušiť a kedy opäť začať liečbu so Zomaristom.

Test, ktorým sa zistí, ako vám funguje pečeň, vám vykonajú pred začatím liečby Zomaristom, raz za tri mesiace počas prvého roka a následne v pravidelných intervaloch. Čo najskôr sa tak rozpoznajú príznaky zvýšenia pečeňových enzýmov.

Počas liečby liekom Zomarist váš lekár skontroluje funkciu vašich obličiek minimálne raz ročne alebo častejšie, ak ste staršia osoba a/alebo ak sa vaša funkcia obličiek zhoršuje.

Lekár vám bude pravidelne kontrolovať cukor v krvi a moči.

Deti a dospelujúci

Použitie Zomaristu u detí a dospelujúcich vo veku do 18 rokov sa neodporúča.

Iné lieky a Zomarist

Ak je potrebné do vášho krvného obehu vstreknúť kontrastnú látku, ktorá obsahuje jód, napríklad pri vykonaní röntgenového vyšetrenia alebo pri snímaní, musíte prestať užívať Zomarist pred alebo v čase podania injekcie. Váš lekár rozhodne, kedy musíte prerušiť a kedy opäť začať liečbu so Zomaristom.

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Môže byť potrebné, aby vám častejšie vyšetřili hladinu glukózy v krvi a funkciu obličiek alebo váš lekár bude musieť upraviť dávku Zomaristu. Je obzvlášť dôležité, aby ste oznámili nasledovné:

- glukokortikoidy, zvyčajne používané na liečbu zápalu
- beta-2 agonisty, zvyčajne používané na liečbu ťažkostí s dýchaním
- ďalšie lieky používané na liečbu cukrovky
- lieky, ktoré zvyšujú tvorbu moču (diuretiká)
- lieky na liečbu bolesti a zápalov (NSAID – nesteroidové protizápalové lieky a inhibítory COX-2, ako napríklad ibuprofén a celecoxib)
- niektoré lieky na liečbu vysokého krvného tlaku (inhibítory ACE a antagonisty receptora angiotenzínu II)
- niektoré lieky ovplyvňujúce štítnu žľazu
- niektoré lieky ovplyvňujúce nervový systém
- niektoré lieky na liečbu angíny pectoris (napr. ranolazín)
- niektoré lieky na liečbu infekcie HIV (napr. dolutegravir)

- niektoré lieky na liečbu karcinómu štítnej žľazy (dreňového karcinómu štítnej žľazy) (napr. vandetanib)
- niektoré lieky na liečbu pálenia záhy a peptických vredov (napr. cimetidín)

Zomarist a alkohol

Vyhnite sa nadmernej konzumácii alkoholu, ak užívate Zomarist, pretože to môže zvyšovať riziko laktátovej acidózy (pozri časť „Upozornenia a opatrenia“).

Tehotenstvo a dojčenie

- Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Váš lekár sa s vami porozpráva o možnom riziku užívania Zomaristu počas tehotenstva.
- Neužívajte Zomarist, ak ste tehotná alebo dojčíte (pozri aj „Neužívajte Zomarist“).

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak počas užívania Zomaristu pociťujete závraty, nevedzte vozidlo, ani nepoužívajte žiadne nástroje alebo neobsluhujte stroje.

3. Ako užívať Zomarist

Množstvo Zomaristu, ktoré ľudia musia užívať, je rôzne a závisí od ich ochorenia. Váš lekár vám presne povie, akú dávku Zomaristu máte užívať.

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je jedna filmom obalená tableta buď 50 mg/850 mg, alebo 50 mg/1000 mg užívaná dvakrát denne.

Ak máte zníženú funkciu obličiek, váš lekár vám môže predpísať nižšiu dávku. Ak užívate proti cukrovke liek označovaný ako sulfonylureové antidiabetikum, lekár vám tiež možno predpíše nižšiu dávku.

Lekár vám môže predpísať tento liek buď samotný, alebo s niektorými inými liekmi, ktoré znižujú hladinu cukru v krvi.

Kedy a ako užívať Zomarist

- Tablety prehĺtajte celé a zapíjajte ich pohárom vody.
- Užívajte jednu tabletu ráno a druhú večer, s jedlom alebo ihneď po jedle. Užívaním tablety ihneď po jedle sa zníži riziko podráždenia žalúdka.

Nadalej dodržiavajte všetky pokyny týkajúce sa diéty, ktoré ste dostali od svojho lekára. Najmä ak dodržiavate diabetickú diétu na úpravu telesnej hmotnosti, pokračujte v nej počas užívania Zomaristu.

Ak užijete viac Zomaristu, ako máte

Ak užijete priveľa tabliet Zomaristu alebo ak niekto iný užije vaše tablety, **ihneď o tom povedzte lekárovi alebo lekárnikovi**. Môže si to vyžadovať lekárske ošetrovanie. Ak máte navštíviť lekára alebo ísť do nemocnice, vezmite si so sebou balenie lieku a túto písomnú informáciu.

Ak zabudnete užiť Zomarist

Ak si zabudnete vziať tabletu, vezmite si ju pri najbližšom jedle, pokiaľ vtedy už nie je čas na užitie ďalšej tablety. Neužívajte dvojnásobnú dávku (dve tablety naraz), aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať Zomarist

Pokračujte v užívaní tohto lieku tak dlho, ako vám ho lekár bude predpisovať, aby sa vám aj naďalej mohol upravovať cukor v krvi. Neprestaňte užívať Zomarist, pokiaľ vám to neodporučí váš lekár. Ak máte otázky o tom, ako dlho máte užívať tento liek, porozprávajte sa so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Prestaňte užívať Zomarist a okamžite navštívte lekára, ak sa u vás vyskytnú nasledujúce vedľajšie účinky:

- **Laktátová acidóza** (veľmi zriedkavé: môže postihnúť až 1 z 10 000 ľudí): Zomarist môže spôsobiť veľmi zriedkavý, ale veľmi závažný vedľajší účinok nazývaný laktátová acidóza (pozri časť „Upozornenia a opatrenia“). Ak sa tak stane, **okamžite prestaňte užívať Zomarist a kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu**, pretože laktátová acidóza môže spôsobiť kómu.
- **Angioedém** (zriedkavé: môže postihnúť až 1 z 1 000 ľudí): k príznakom patrí opuch tváre, jazyka alebo hrdla, ťažkosti pri prehĺtaní, ťažkosti s dýchaním, náhly vznik vyrážok alebo žihľavky, čo môže poukazovať na reakciu označovanú ako „angioedém“.
- **Ochorenie pečene (hepatitída)** (menej časté: môže postihnúť až 1 zo 100 ľudí): k príznakom patrí žltá koža a oči, nutkanie na vracanie, strata chuti do jedenia alebo tmavé sfarbenie moču, čo môže poukazovať na ochorenie pečene (hepatitída).
- **Zápal podžalúdkovej žľazy (pankreatitída)** (menej časté: môže postihnúť až 1 zo 100 ľudí): k príznakom patrí silná a pretrvávajúca bolesť brucha (v oblasti žalúdka), ktorá môže vyžarovať až do chrbta, ako aj nutkanie na vracanie a vracanie.

Iné vedľajšie účinky

U niektorých pacientov sa vyskytnú nasledujúce vedľajšie účinky počas užívania Zomaristu:

- **Časté** (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí): bolesť hrdla, výtok z nosa, horúčka, svrbiaca vyrážka, nadmerné potenie, bolesť kĺbov, závraty, bolesť hlavy, neovládateľné chvenie, zápcha, nutkanie na vracanie (pocit nevoľnosti), vracanie, hnačka, plynatosť, pálenie záhy, bolesť žalúdka alebo v okolí žalúdka (bolesť brucha).
- **Menej časté** (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí): únava, slabosť, kovová chuť, nízka hladina glukózy v krvi, strata chuti do jedenia, opuch rúk, členkov alebo chodidiel (edém), triaška, zápal podžalúdkovej žľazy, bolesť svalov.
- **Veľmi zriedkavé** (môžu postihnúť až 1 z 10 000 ľudí): príznaky vysokej hladiny kyseliny mliečnej v krvi (označované ako laktátová acidóza), napríklad ospalosť alebo závraty, silné nutkanie na vracanie alebo vracanie, bolesť brucha, nepravidelný tep srdca alebo hlboké, rýchle dýchanie; sčervenenie kože, svrbenie; znížená hladina vitamínu B12 (bledosť, únava, duševné príznaky, napríklad zmätenosť alebo poruchy pamäti).

Po uvedení tohto lieku na trh boli hlásené aj nasledujúce vedľajšie účinky:

- **Častosť neznáma** (nemožno ju odhadnúť z dostupných údajov): ohraničené olupovanie kože alebo pľuzgieri, zápal krvných ciev (vaskulitída), ktorý môže mať za následok kožnú vyrážku alebo bodové, ploché, červené, okrúhle škvrny pod povrchom kože alebo modriny.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej

informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Zomarist

- Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuli po „EXP“.
- Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
- Uchovávajúte v pôvodnom obale (blistri) na ochranu pred vlhkosťou.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Zomarist obsahuje

- Liečivá sú vildagliptín a metformíniumchlorid.
- Každá filmom obalená tableta Zomarist 50 mg/850 mg obsahuje 50 mg vildagliptínu a 850 mg metformíniumchloridu (zodpovedá 660 mg metformínu).
- Každá filmom obalená tableta Zomarist 50 mg/1000 mg obsahuje 50 mg vildagliptínu a 1000 mg metformíniumchloridu (zodpovedá 780 mg metformínu).
- Ďalšie zložky sú hydroxypropylcelulóza, magnéziumstearát, hypromelóza, oxid titaničitý (E 171), žltý oxid železitý (E 172), makrogol 4000 a mastenec.

Ako vyzerá Zomarist a obsah balenia

Filmom obalené tablety Zomarist 50 mg/850 mg sú žlté, oválne, s označením „NVR“ na jednej a „SEH“ druhej strane.

Filmom obalené tablety Zomarist 50 mg/1000 mg sú tmavožlté, oválne, s označením „NVR“ na jednej a „FLO“ druhej strane.

Zomarist je dostupný v baleniach obsahujúcich 10, 30, 60, 120, 180 alebo 360 filmom obalených tabliet a v multibaleniach obsahujúcich 120 (2x60), 180 (3x60) alebo 360 (6x60) filmom obalených tabliet. Nie všetky veľkosti balenia a sily tabliet musia byť dostupné vo vašej krajine.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberg
Nemecko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>