

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zomarist 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg vildagliptina in 850 mg metforminijevega klorida (kar ustreza 660 mg metformina).

Zomarist 50 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg vildagliptina in 1000 mg metforminijevega klorida (kar ustreza 780 mg metformina).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Zomarist 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete

Rumena ovalna filmsko obložena tableta z zaobljenim robom in vtisnjeno oznako "NVR" na eni strani in "SEH" na drugi.

Zomarist 50 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

Temno rumena ovalna filmsko obložena tableta z zaobljenim robom in vtisnjeno oznako "NVR" na eni strani in "FLO" na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zomarist je indicirano kot dodatek dieti in telesni dejavnosti za izboljšanje urejenosti glikemije pri odraslih s sladkorno boleznijo tipa 2:

- pri bolnikih, ki niso ustrezno urejeni samo z metforminijevim kloridom,
- ki že prejemajo zdravljenje z vildagliptinom in metforminijevim kloridom v obliki ločenih tablet,
- v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni, kar vključuje insulin, kadar ta ne zagotavljajo zadostne urejenosti glikemije (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1 za razpoložljive podatke o različnih kombinacijah).

-
-

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli z normalnim delovanjem ledvic (GFR \geq 90 ml/min)

Odmerek zdravila Zomarist za preprečevanje hiperglikemije je treba določiti vsakemu posameznemu bolniku glede na njegovo trenutno shemo zdravljenja in njeno učinkovitost ter glede na bolnikovo prenašanje zdravljenja, pri tem pa se ne sme preseči najvišjega priporočenega dnevnega odmerka vildagliptina 100 mg. Zdravljenje z zdravilom Zomarist je mogoče začeti z uporabo tablet bodisi jakosti 50 mg/850 mg ali 50 mg/1000 mg dvakrat dnevno in sicer eno tableto zjutraj, drugo pa zvečer.

- Za bolnike, pri katerih sladkorna bolezen ni ustrezno urejena samo z metforminom v največjem odmerku, ki ga še prenašajo:

Z začetnim odmerkom zdravila Zomarist naj bolnik prejme po 50 mg vildagliptina dvakrat na dan (kar pomeni celotni dnevni odmerek 100 mg vildagliptina) in tolikšen odmerek metformina, kot ga je prejemal do tedaj.

- Za bolnike, ki prehajajo s sočasne uporabe vildagliptina in metformina v obliki ločenih tablet: Zdravilo Zomarist naj jemljejo v odmerku, ki ustreza dotedanjima odmerkoma vildagliptina in metformina.

- Za bolnike, pri katerih sladkorna bolezen ni ustrezno urejena z dvojno kombinacijo metformina in sulfonilsečnine:

Z odmerkom zdravila Zomarist naj bolnik prejme po 50 mg vildagliptina dvakrat na dan (kar pomeni celotni dnevni odmerek 100 mg vildagliptina) in približno tolikšen odmerek metformina, kot ga je prejemal do tedaj. Kadar bolnik jemlje zdravilo Zomarist v kombinaciji s sulfonilsečnino, je treba razmisliti o nižjem odmerku sulfonilsečnine, da bi zmanjšali tveganje za hipoglikemijo.

- Za bolnike, pri katerih sladkorna bolezen ni ustrezno urejena z dvojno kombinacijo insulina in najvišjega odmerka metformina, ki ga bolnik še prenaša:

Z odmerkom zdravila Zomarist naj bolnik prejme po 50 mg vildagliptina dvakrat na dan (kar pomeni celotni dnevni odmerek 100 mg vildagliptina) in približno tolikšen odmerek metformina, kot ga je prejemal do tedaj.

Varnost in učinkovitost vildagliptina v trojni kombinaciji peroralnih zdravil s tiazolidindionom nista bili dokazani.

Posebne skupine bolnikov

Starejši (\geq 65 let)

Metformin se izloča preko ledvic, pri starejših bolnikih pa je delovanje ledvic pogosto zmanjšano, zato je treba starejšim bolnikom, ki jemljejo zdravilo Zomarist, redno pregledovati delovanje ledvic (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

GFR je treba oceniti pred uvedbo zdravljenja z zdravili, ki vsebujejo metformin, nato pa vsaj enkrat letno. Pri bolnikih s povečanim tveganjem dodatnega napredovanja okvare ledvic in pri starejših je treba delovanje ledvic oceniti pogosteje, na primer vsake 3 do 6 mesecev.

Najbolje je, da se največji dnevni odmerek metformina razdeli v 2 do 3 dnevne odmerke. Pri bolnikih z GFR < 60 ml/min je treba pred uvedbo metformina pregledati dejavnike, ki lahko povečajo tveganje za laktacidozo (glejte poglavje 4.4).

Če ni na voljo ustrezna jakost zdravila Zomarist, je treba namesto fiksne kombinacije uporabiti posamične monokomponente.

GFR ml/min	Metformin	Vildagliptin
60-89	Največji dnevni odmerek je 3000 mg. Ob slabšanju delovanja ledvic pride v poštev zmanjšanje odmerka.	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
45-59	Največji dnevni odmerek je 2000 mg. Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka.	Najvišji dnevni odmerek je 50 mg.
30-44	Največji dnevni odmerek je 1000 mg. Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka.	
<30	Metformin je kontraindiciran.	

Okvara jeter

Zdravila Zomarist ne smejo uporabljati bolniki z okvaro jeter, vključno z bolniki, ki imajo pred zdravljenjem vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT) ali aspartat-aminotransferaze (AST) nad 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (upper limit of normal - ULN) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.8).

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Zomarist pri otrocih in mladostnikih (< 18 let) ni priporočljiva. Varnost in učinkovitost zdravila Zomarist pri otrocih in mladostnikih (< 18 let) nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Peroralna uporaba

Jemanje zdravila Zomarist s hrano ali takoj po njej lahko ublaži gastrointestinalne simptome, ki so povezani z jemanjem metformina (glejte tudi poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- vse vrste akutne metabolične acidoze (kot sta laktacidoza, diabetična ketoacidoza);
- diabetična predkoma;
- huda ledvična odpoved (GFR < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.4);
- akutna stanja, ki bi lahko vplivala na delovanje ledvic, kot so:
 - dehidracija,
 - huda okužba,
 - šok,
 - intravaskularna aplikacija jodiranih kontrastnih sredstev (glejte poglavje 4.4);
- akutna ali kronična bolezen, ki lahko povzroča tkivno hipoksijo, kot je:
 - srčno popuščanje ali odpoved dihanja,
 - nedaven miokardni infarkt,
 - šok;
- okvara jeter (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8);
- akutna zastrupitev z alkoholom, alkoholizem;
- dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Zdravilo Zomarist ne more nadomestiti zdravljenja z insulinom pri bolnikih, ki potrebujejo insulin, in se ga ne sme uporabljati pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1.

Laktacidoza

Laktacidoza, zelo redek a resen presnovni zaplet, se najpogosteje pojavi ob akutnem poslabšanju delovanja ledvic, ob kardiorespiratorni bolezni ali sepsi. Pri akutnem poslabšanju delovanja ledvic se začne metformin kopičiti, kar poveča tveganje za laktacidozo.

V primeru dehidracije (huda driska ali bruhanje, zvišana telesna temperatura ali zmanjšan vnos tekočine) je treba jemanje metformina začasno prekiniti; priporoča se posvet z zdravstvenim delavcem.

Zdravila, ki lahko akutno okvarijo delovanje ledvic (kot so antihipertenzivi, diuretiki in nesteroidna protivnetna zdravila), je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z metforminom, uvesti previdno. Drugi dejavniki tveganja za laktacidozo so pretirano uživanje alkohola, jetrna insuficienca, neustrezno nadzorovana sladkorna bolezen, ketoza, dolgotrajno postenje in vsa stanja, povezana s hipoksijo, ter sočasna uporaba zdravil, ki lahko povzročijo laktacidozo (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Bolnike in/ali negovalce je treba opozoriti na tveganje laktacidoze. Za laktacidozo so značilni acidozna dispneja, bolečina v trebuhu, mišični krči, astenija in hipotermija, ki ji sledi koma. Ob sumu na simptome mora bolnik prenehati z jemanjem metformina in takoj poiskati zdravniško pomoč. Diagnostični laboratorijski izvidi so zmanjšan pH krvi ($< 7,35$), zvišane ravni laktata v plazmi (> 5 mmol/l) in povečana anionska vrzel ter razmerje laktat/piruvat.

Uporaba jodiranih kontrastnih sredstev

Intravaskularna aplikacija jodiranih kontrastnih sredstev lahko povzroči nefropatijo zaradi kontrastnega sredstva, ki povzroči kopičenje metformina in povečano tveganje laktacidoze. Metformin je treba pred slikanjem ali v času slikanja ukiniti in se ga sme ponovno uvesti najmanj 48 ur pozneje, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Delovanje ledvic

GFR je treba oceniti pred uvedbo zdravljenja, nato pa v rednih presledkih (glejte poglavje 4.2). Metformin je kontraindiciran pri bolnikih z $GFR < 30$ ml/min in ga je treba začasno ukiniti, če se pojavijo stanja, ki spremenijo delovanje ledvic (glejte poglavje 4.3).

Pri sočasni uporabi zdravil, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic, povzročijo pomembne hemodinamske spremembe ali zavirajo transport v ledvicah in povečajo sistemsko izpostavljenost metforminu, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Okvara jeter

Zdravilo Zomarist se ne sme uporabljati pri bolnikih z okvaro jeter, vključno z bolniki, ki imajo pred zdravljenjem vrednosti ALT ali AST nad 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.8).

Spremljanje jetrnih testov

Pri zdravljenju z vildagliptinom so poročali o redkih primerih motenega delovanja jeter (vključno s hepatitisom). V teh primerih bolniki večinoma niso imeli niti simptomov niti kliničnih posledic, izvidi jetrnih testov pa so se ponovno normalizirali po prekinitvi zdravljenja. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zomarist je treba opraviti pregled jetrnih testov za določitev bolnikovih izhodiščnih vrednosti. Delovanje jeter je treba v prvem letu zdravljenja z zdravilom Zomarist spremljati vsake 3 mesece in občasno tudi kasneje. Bolnikom, pri katerih pride do zvišanja vrednosti aminotransferaz, je treba za potrditev opraviti še drugo preiskavo delovanja jeter, nato pa jih je treba spremljati s pogostimi pregledi jetrnih testov, dokler se nenormalni izvid(i) ne normalizira(jo). Če zvišanje AST ali ALT na ali nad 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (ULN - upper limit of normal) vztraja, je priporočena prekinitve zdravljenja z zdravilom Zomarist. Bolniki, pri katerih pride do ikterusa ali drugih znakov, ki nakazujejo moteno delovanje jeter, morajo prekiniti zdravljenje z zdravilom Zomarist.

Po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Zomarist in normalizaciji vrednosti jetrnih testov se zdravljenja z zdravilom Zomarist ne sme ponovno uvesti.

Kožne spremembe

V nekliničnih toksikoloških študijah z vildagliptinom so poročali o kožnih spremembah, med drugim o mehurčastem izpuščaju in razjedah na okončinah opic (glejte poglavje 5.3). V kliničnih preskušanjih niso opažali zvišane incidence kožnih sprememb, vendar je pri bolnikih s kožnimi obolenji kot zapletom sladkorne bolezni obseg izkušenj omejen. Poleg tega so v obdobju trženja zdravila poročali o mehurčastih in ekfoliacijskih kožnih spremembah. Zato je v okviru rutinske oskrbe sladkornih bolnikov priporočeno opazovanje kože glede kožnih sprememb, kot so mehurčast izpuščaj ali razjede na koži.

Akutni pankreatitis

Uporabo vildagliptina povezujejo s tveganjem za razvoj akutnega pankreatitisa. Bolnike je potrebno obvestiti o značilnem simptomu akutnega pankreatitisa.

Če obstaja sum na pankreatitis, je potrebno prenehati z jemanjem vildagliptina, če pa je diagnoza akutnega pankreatitisa potrjena, bolnik ne sme ponovno začeti z jemanjem vildagliptina. Pri bolnikih z anamnezo akutnega pankreatitisa je potrebna previdnost.

Hipoglikemija

Znano je, da sulfonilsečnine povzročajo hipoglikemijo. Pri bolnikih, ki prejemajo vildagliptin v kombinaciji s sulfonilsečnino, je lahko tveganje za hipoglikemijo povečano, zato je treba razmisliti o nižjem odmerku sulfonilsečnine, da bi zmanjšali tveganje za hipoglikemijo.

Kirurški poseg

Uporabo metformina je treba v času kirurškega posega pod splošno, spinalno ali epiduralno anestezijo prekiniti. Zdravljenje se sme ponovno uvesti najmanj 48 ur po kirurškem posegu ali začetku peroralnega prehranjevanja, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih študij medsebojnega delovanja zdravila Zomarist z drugimi zdravili niso opravili. Naslednje trditve odražajo podatke, ki so na voljo za obe posamezni zdravilni učinkovini.

Vildagliptin

Vildagliptin ima le majhno možnost medsebojnega delovanja z drugimi sočasno uporabljenimi zdravili. Ker vildagliptin ni niti substrat encimov citokroma P (CYP) 450 niti ne zavira ali inducira encimov CYP 450, ni verjetno, da bi prišlo do interakcij z učinkovinami, ki so substrati, zaviralci ali induktorji teh encimov.

Rezultati kliničnih preskušanj s peroralnimi antidiabetiki pioglitazonom, metforminom in gliburidom v kombinaciji z vildagliptinom niso pokazali nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij pri ciljni populaciji.

Študije medsebojnega delovanja z digoksinom (substratom P-glikoproteina) in z varfarinom (substratom CYP2C9) na zdravih prostovoljcih niso pokazale nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij pri sočasni uporabi vildagliptina.

Na zdravih prostovoljcih so izvajali klinične študije medsebojnega delovanja z amlodipinom, ramiprilom, valsartanom in s simvastatinom. V teh študijah niso opazili nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij pri sočasni uporabi vildagliptina. Vendar pa le-teh niso ugotavljali pri ciljni populaciji.

Kombinacija z zaviralci angiotenzinske konvertaze

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zaviralce angiotenzinske konvertaze, je lahko prisotno povečano tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.8).

Kot velja za druga peroralna antidiabetična zdravila, lahko določene učinkovine, med drugim tiazidi, kortikosteroidi, ščitnični hormoni in simpatikomimetiki, zmanjšajo hipoglikemični učinek vildagliptina.

Metformin

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Alkohol

Zastrupitev z alkoholom je povezana s povečanim tveganjem za laktacidozo, zlasti ob postenju, podhranjenosti ali okvari jeter.

Jodirana kontrastna sredstva

Metformin je treba pred slikanjem ali v času slikanja ukiniti in se ga sme ponovno uvesti najmanj 48 ur pozneje, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Kombinacije, pri katerih so potrebni previdnostni ukrepi

Nekatera zdravila lahko škodljivo vplivajo na delovanje ledvic, kar lahko poveča tveganje za laktacidozo, npr. nesteroidna protivnetna zdravila, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze (COX) II, zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II in diuretiki, zlasti diuretiki Henlejeve zanke. Ob uvedbi ali uporabi teh zdravil v kombinaciji z metforminom je potrebno skrbno spremljanje delovanja ledvic.

Glukokortikoidi, beta-2 agonisti in diuretiki imajo intrinzično hiperglikemično aktivnost. Bolnik mora biti o tem poučen, koncentracijo glukoze v krvi pa je treba meriti pogosteje, še posebno na začetku zdravljenja. Če je potrebno, je mogoče prilagoditi odmerek zdravila Zomarist v času sočasne uporabe drugega zdravila in ob njegovi ukinitvi.

Zaviralci angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE) lahko znižujejo koncentracije glukoze v krvi. Kadar je to potrebno, je treba med zdravljenjem z drugim zdravilom ali ob njegovi ukinitvi prilagajati odmerjanje antihiperglikemičnega zdravila.

Sočasna uporaba zdravil, ki vplivajo na običajne ledvične tubulne transportne sisteme za izločanje metformina skozi ledvice, (npr. uporaba prenašalca organskih kationov 2 [OCT2 - *organic cation transporter 2*] ali izlivnega proteina za več zdravil in toksinov [MATE - *multidrug and toxin extrusion protein 1*], kot so ranolazin, vandetanib, dolutegravir in cimetidin) lahko poveča sistemsko izpostavljenost metforminu.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi zdravila Zomarist pri nosečnicah. Za vildagliptin so študije na živalih pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja pri visokih odmerkih. Za metformin študije na živalih niso pokazale vpliva na sposobnost razmnoževanja. Študije na živalih, ki so jih izvajali z vildagliptinom in metforminom, niso pokazale teratogenosti, pokazali pa so se toksični učinki za plod pri odmerkih, ki so bili toksični za mater (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravila Zomarist ne smete uporabljati pri nosečnicah.

Dojenje

Študije na živalih kažejo na izločanje metformina in vildagliptina v mleko. Ni znano, ali se vildagliptin izloča v materino mleko, se pa v materino mleko v majhnih količinah izloča metformin. Tako zaradi potencialnega tveganja, da bi pri novorojenčku zaradi metformina prišlo do hipoglikemije, kot tudi zaradi pomanjkanja podatkov o vildagliptinu pri ljudeh, se zdravila Zomarist med dojenjem ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Študij o vplivu zdravila Zomarist na plodnost pri ljudeh niso izvajali (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Bolniki, pri katerih prihaja do neželenega učinka v obliki omotičnosti, naj se izogibajo vožnji ali upravljanju s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Podatke o varnosti so pridobili pri skupno 6197 bolnikih, ki so prejeli kombinacijo vildagliptin/metformin v randomiziranih, s placebom kontroliranih preskušanjih. Od teh bolnikov jih je 3698 prejelo kombinacijo vildagliptin/metformin, 2499 pa kombinacijo placebo/metformin.

Terapevtskih kliničnih preskušanj z zdravilom Zomarist niso izvajali. Dokazali pa so bioekvivalenco zdravila Zomarist s sočasno uporabljanima vildagliptinom in metforminom (glejte poglavje 5.2).

Neželeni učinki so bili večinoma blagi in prehodne narave, zdravljenja zaradi njih ni bilo treba prekinjati. Povezave med neželenimi učinki in starostjo, etnično pripadnostjo, trajanjem zdravljenja ali velikostjo dnevnega odmerka niso ugotovili. Uporabo vildagliptina povezujejo s tveganjem za razvoj pankreatitisa. Poročali so o primerih laktacidoze po uporabi metformina, zlasti pri bolnikih z že prej prisotno okvaro ledvic (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so v dvojno slepih kliničnih preskušanjih prejeli vildagliptin v monoterapiji ali kot dodatno terapijo, so navedeni po organskih sistemih in po absolutni pogostnosti. Pogostnosti so definirane kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1 Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli vildagliptin in metformin (kot monokomponente ali kot fiksno kombinacijo) ali v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni v kliničnih preskušanjih in v okviru izkušenj v obdobju trženja zdravila

Organski sistem – neželeni učinek	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	
okužba zgornjih dihal	pogosti
nazofaringitis	pogosti
Presnovne in prehranske motnje	
hipoglikemija	občasni
izguba apetita	občasni
zmanjšanje absorpcije vitamina B ₁₂ in laktacidoza	zelo redki*
Bolezni živčevja	
omotičnost	pogosti
glavobol	pogosti
tremor	pogosti
kovinski okus	občasni
Bolezni prebavil	
bruhanje	pogosti
diareja	pogosti
navzea	pogosti
gastroezofagealna refluksna bolezen	pogosti
flatulenca	pogosti
obstipacija	pogosti
bolečine v trebuhu vključno z zgornjim delom trebuha	pogosti
pankreatitis	občasni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
hepatitis	občasni
Bolezni kože in podkožja	
hiperhidroza	pogosti
srbenje	pogosti
izpuščaj	pogosti
dermatitis	pogosti
eritem	občasni
urtikarija	občasni
eksfoliativne in bulozne kožne spremembe, vključno z buloznim pemfigoidom	pogostnost neznana [†]
kožni vaskulitis	pogostnost neznana [†]
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
artralgija	pogosti
mialgija	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
astenija	pogosti
utrujenost	občasni
mrazenje	občasni
periferni edemi	občasni
Preiskave	
nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije	občasni
* Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli metformin v monoterapiji, niso pa jih opazili pri bolnikih, ki so prejeli fiksno kombinacijo vildagliptina in metformina. Za več podatkov glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za metformin.	
† na osnovi izkušenj v obdobju trženja zdravila	

Opis izbranih neželenih učinkov

Vildagliptin

Okvara jeter

Pri uporabi vildagliptina so poročali o redkih primerih motenj delovanja jeter (vključno s hepatitisom). V teh primerih bolniki večinoma niso imeli niti simptomov niti kliničnih posledic, izvidi jetrnih testov pa so se ponovno normalizirali po prekinitvi zdravljenja. V podatkih iz kontroliranih preskušanj z monoterapijo in iz tistih z dodanim zdravilom, ki so trajala do 24 tednov, so bile incidence zvišanj ALT ali AST na ali nad 3-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (zvišanje opredeljeno kot prisotno na vsaj dveh zaporednih izvidih ali na zadnjem obisku v času zdravljenja) 0,2 % za vildagliptin 50 mg enkrat dnevno, 0,3 % za vildagliptin 50 mg dvakrat dnevno in 0,2 % za vsa primerjalna zdravila. Ta zvišanja vrednosti aminotransferaz so bila večinoma asimptomatska, neprogresivne narave in niso bila povezana s holestazo ali z ikterusom.

Angioedem

Poročali so o redkih primerih angioedema, do katerega je prišlo ob jemanju vildagliptina enako pogosto kot pri kontrolnih bolnikih. O večjem deležu primerov so poročali ob jemanju vildagliptina v kombinaciji z zaviralcem angiotenzinske konvertaze (zaviralcem ACE). Neželeni učinki so bili večinoma blagi in so izzveneli kljub nadaljevanju zdravljenja z vildagliptinom.

Hipoglikemija

Pojavljanje hipoglikemije je bilo občasno pri bolnikih, ki so uporabljali vildagliptin v monoterapiji (0,4 %) v primerjalnih kontroliranih študijah monoterapije z aktivnim primerjalnim zdravilom ali s placebom (0,2 %). Pri tem niso poročali o nobenem primeru hude ali resne hipoglikemije. Pri uporabi vildagliptina kot dodatka metforminu je do hipoglikemije prišlo pri 1 % bolnikov, ki so prejeli vildagliptin, in pri 0,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri dodajanju pioglitazona je do hipoglikemije prišlo pri 0,6 % bolnikov, ki so prejeli vildagliptin, in pri 1,9 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri dodajanju sulfonilsečnine je do hipoglikemije prišlo pri 1,2 % bolnikov, ki so prejeli vildagliptin, in pri 0,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri dodajanju sulfonilsečnine in metformina je do hipoglikemije prišlo pri 5,1 % bolnikov, ki so prejeli vildagliptin, in pri 1,9 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih, ki so prejeli vildagliptin v kombinaciji z insulinom, je bila incidenca hipoglikemije 14 % v skupini z vildagliptinom in 16 % v skupini s placebom.

Metformin

Zmanjšanje absorpcije vitamina B₁₂

Pri bolnikih, ki so se dolgotrajno zdravili z metforminom, so zelo redko opažali zmanjšanje absorpcije vitamina B₁₂ in znižanje njegove koncentracije v serumu. Priporočljivo je, da se pri bolniku z megaloblastno anemijo pomisli na možnost take etiologije.

Jetrna funkcija

Poročali so o posameznih primerih nenormalnih vrednosti testov jetrne funkcije ali hepatitisa, ki so izzveneli po ukinitvi metformina.

Bolezni prebavil

Do gastrointestinalnih neželenih učinkov pride najpogosteje na začetku zdravljenja in v večini primerov spontano izzvenijo. Za preprečevanje teh učinkov je priporočeno jemanje metformina v 2 odmerkih dnevno in sicer med obrokom ali takoj po njem. Tudi počasno zviševanje odmerka lahko izboljša gastrointestinalno prenosljivost zdravila.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatkov o primerih prevelikega odmerjanja zdravila Zomarist ni.

Vildagliptin

Podatki o prevelikem odmerjanju vildagliptina so omejeni.

Simptomi

Podatki o verjetnih simptomih prevelikega odmerjanja vildagliptina temeljijo na študiji prenašanja naraščajočih odmerkov, izvedeni na zdravih osebah, ki so prejemale vildagliptin 10 dni. Pri 400 mg je v treh primerih prišlo do bolečin v mišicah in v posameznih primerih do blage in prehodne parestezije, zvišane telesne temperature, edemov in prehodnega zvišanja koncentracije lipaz. Pri 600 mg je pri eni osebi prišlo do otekanja rok in stopal ter zvišanja koncentracij kreatin-kinaze (CK), aspartat-aminotransferaze (AST), C-reaktivnega proteina (CRP) in mioglobina. Pri treh drugih osebah je prišlo do otekanja stopal, v dveh primerih s parestezijo. Vsi simptomi in nenormalni laboratorijski izvidi so izzveneli brez zdravljenja po prekinitvi jemanja preiskovanega zdravila.

Metformin

Zaradi znatno prevelikega odmerjanja metformina (ali sočasnega tveganja za laktacidozo) lahko pride do laktacidoze, ki je urgentno stanje in zahteva bolnišnično zdravljenje.

Obravnava

Hemodializa je najučinkovitejši način odstranjevanja metformina. Vendar pa vildagliptina ni mogoče odstraniti s hemodializo, je pa mogoče s hemodializo odstraniti njegov glavni presnovek (LAY 151). Priporočeno je podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje diabetesa, kombinacije peroralnih antidiabetikov, oznaka ATC: A10BD08

Mehanizem delovanja

Zdravilo Zomarist je kombinacija dveh antihiperглиkemičnih učinkovin s komplementarnim mehanizmom delovanja za izboljšanje urejenosti glikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2: vildagliptina iz skupine spodbujevalcev Langerhansovih otočkov in metforminijevega klorida iz skupine bigvanidov.

Vildagliptin iz skupine spodbujevalcev Langerhansovih otočkov je močan in selektiven zaviralec dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4). Metformin deluje predvsem tako, da zmanjšuje endogeno tvorbo glukoze v jetrih.

Farmakodinamični učinki

Vildagliptin

Vildagliptin deluje predvsem z zaviranjem DPP-4, encima, ki je odgovoren za razgradnjo hormonov inkretinov GLP-1 (glukagonu podoben peptid 1) in GIP (od glukoze odvisni insulinotropni polipeptid).

Uporaba vildagliptina povzroči hitro in popolno zaviranje delovanja DPP-4, kar povzroča zvišanje endogenih koncentracij hormonov inkretinov GLP-1 in GIP na tešče in po obroku.

Z zviševanjem endogenih koncentracij hormonov inkretinov vildagliptin okrepi občutljivost celic beta za glukozo, kar izboljša od glukoze odvisno izločanje insulina. Zdravljenje z vildagliptinom v odmerkih 50-100 mg dnevno je pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 pomembno izboljšalo vrednosti kazalcev delovanja beta celic, vključno z modelom ocene homeostaze HOMA- β , razmerjem med proinsulinom in insulinom ter merjenjem odzivnosti beta celic po obroku s pogostim vzorčenjem. Pri osebah brez sladkorne bolezni (z normalnimi koncentracijami glukoze v krvi) vildagliptin ne spodbuja izločanja insulina in ne znižuje koncentracije glukoze.

Z zviševanjem endogenih koncentracij GLP-1 vildagliptin okrepi tudi občutljivost celic alfa za glukozo, kar povzroči ustreznejše izločanje glukagona glede na koncentracijo glukoze.

Pri hiperglikemiji zaradi zvišanih koncentracij hormonov inkretinov pride do dodatnega zvišanja razmerja insulin/glukagon, kar povzroči zmanjšanje tvorbe glukoze v jetrih na tešče in po obroku, to pa zniža koncentracije glukoze v krvi.

Pri zdravljenju z vildagliptinom niso opažali počasnejšega praznjenja želodca, kar je sicer znan učinek pri zvišanih koncentracijah GLP-1.

Metformin

Metformin je bigvanid z antihiperglikemičnimi učinki in znižuje tako bazalno kot postprandialno koncentracijo glukoze v plazmi. Metformin ne spodbuja sekrecije insulina in zato ne povzroča hipoglikemije ali povečanja telesne mase.

Metformin lahko deluje na zniževanje glukoze v krvi na tri načine:

- zmanjšuje tvorbo glukoze v jetrih, tako da zavira glukoneogenezo in glikogenolizo;
- v mišicah nekoliko poveča občutljivost za insulin, izboljša periferni privzem in koriščenje glukoze;
- upočasni absorpcijo glukoze v črevesju.

Metformin z delovanjem na glikogen-sintazo spodbuja znotrajcelično tvorbo glikogena, poleg tega pa povečuje transportno zmožnost specifičnih vrst membranskih glukoznih prenašalcev (GLUT-1 in GLUT-4).

Metformin ima pri ljudeh neodvisno od delovanja na koncentracijo glukoze v krvi ugoden vpliv na presnovo lipidov, kar se je pokazalo pri uporabi terapevtskih odmerkov v srednje dolgih in dolgotrajnih kontroliranih kliničnih študijah. Metformin znižuje koncentracije skupnega holesterola, LDL holesterola in trigliceridov v serumu.

V prospektivni randomizirani študiji UKPDS (UK Prospective Diabetes Study - Britanska prospektivna študija sladkorne bolezni) so ugotovili dolgoročno koristnost intenzivnega uravnavanja koncentracije glukoze pri sladkorni bolezni tipa 2. Za bolnike s prekomerno telesno maso, ki so bili zdravljeni z metforminom po neuspešnem zdravljenju samo z dieto, je analiza rezultatov pokazala:

- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za katerikoli zaplet sladkorne bolezni v skupini z metforminom (29,8 dogodkov/1000 bolnikov-let) v primerjavi s skupino bolnikov, zdravljenih samo z dieto (43,3 dogodkov/1000 bolnikov-let), $p=0,0023$, in v primerjavi z združeno skupino bolnikov, zdravljenih samo s sulfonilsečnino, in bolnikov, zdravljenih samo z insulinom (40,1 dogodek/1000 bolnikov-let), $p=0,0034$;
- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za umrljivost, povezano s sladkorno boleznijo: metformin 7,5 dogodkov /1000 bolnikov-let, samo dieta: 12,7 dogodkov/1000 bolnikov-let, $p=0,017$;
- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za splošno umrljivost: skupina z metforminom 13,5 dogodkov/1000 bolnikov-let v primerjavi s skupino bolnikov, zdravljenih samo z dieto, 20,6 dogodkov /1000 bolnikov-let ($p=0,011$) in v primerjavi z združeno skupino bolnikov, zdravljenih samo s sulfonilsečnino, in bolnikov, zdravljenih samo z insulinom, 18,9 dogodkov/1000 bolnikov-let ($p=0,021$);
- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za miokardni infarkt: metformin 11 dogodkov/1000 bolnikov-let, samo dieta 18 dogodkov/1000 bolnikov-let ($p=0,01$).

Klinična učinkovitost in varnost

Vildagliptin, ki so ga dodajali bolnikom, pri katerih glikemija ni bila zadovoljivo urejena kljub zdravljenju z metforminom v monoterapiji, je po 6-mesečnem zdravljenju povzročil dodatno statistično značilno povprečno znižanje HbA_{1c} v primerjavi s placebom (razlika med skupinama -0,7 % za odmerek 50 mg vildagliptina in -1,1 % za odmerek 100 mg vildagliptina). Delež bolnikov, pri katerih je prišlo do znižanja HbA_{1c} za $\geq 0,7$ % od izhodiščne vrednosti, je bil v obeh skupinah s kombinacijo vildagliptina in metformina statistično značilno večji (46 % oziroma 60 %) v primerjavi s skupino, ki je prejela metformin in placebo (20 %).

V 24-tedenskem preskušanju so primerjali vildagliptin (50 mg dvakrat dnevno) s pioglitazonom (30 mg enkrat dnevno) pri bolnikih z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo ob zdravljenju z metforminom (s povprečnim dnevnim odmerkom 2020 mg). Pri dodajanju vildagliptina metforminu je prišlo do povprečnega znižanja vrednosti HbA_{1c} za 0,9 % od izhodiščne vrednosti 8,4 %, pri dodajanju pioglitazona metforminu pa do znižanja za 1,0 %. Pri bolnikih, ki so poleg metformina prejeli pioglitazon, je prišlo do povprečnega povečanja telesne mase za 1,9 kg v primerjavi z povečanjem za 0,3 kg pri bolnikih, ki so poleg metformina prejeli vildagliptin.

V preskušanju, ki je trajalo 2 leti, so pri primerjali vildagliptin (50 mg dvakrat na dan) z glimepiridom (do 6 mg/dan, s povprečnim odmerkom 4,6 mg po 2 letih) pri bolnikih, ki so prejeli metformin (v povprečnem dnevnem odmerku 1894 mg). Po 1 letu je pri dodajanju vildagliptina metforminu prišlo do povprečnega znižanja vrednosti HbA_{1c} za 0,4 %, pri dodajanju glimepirida metforminu pa za 0,5 % od povprečne izhodiščne vrednosti HbA_{1c} 7,3 %.. Pri uporabi vildagliptina je prišlo do zmanjšanja telesne mase za 0,2 kg, pri uporabi glimepirida pa do povečanja za 1,6 kg. V skupini z vildagliptinom je bila incidenca hipoglikemije bistveno nižja (1,7 %) kot v skupini z glimepiridom (16,2 %). Po določenem času v študiji (po 2 letih) je bila v obeh skupinah vrednost HbA_{1c} podobna izhodiščni, medtem ko je telesna masa ostala spremenjena, obdržale pa so se tudi spremembe glede hipoglikemij.

V preskušanju, ki je trajalo 52 tednov, so primerjali vildagliptin (50 mg dvakrat na dan) z gliklazidom (v povprečnem dnevnem odmerku 229,5 mg) pri bolnikih z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo ob zdravljenju z metforminom (z izhodiščnim odmerkom metformina 1928 mg/dan). Po 1 letu je pri dodajanju vildagliptina metforminu prišlo do povprečnega znižanja vrednosti HbA_{1c} za 0,81 % (povprečna izhodiščna vrednost HbA_{1c} je bila 8,4 %), pri dodajanju gliklazida metforminu pa za 0,85 % (povprečna izhodiščna vrednost HbA_{1c} je bila 8,5 %); pri tem so s statistično značilnostjo potrdili ne-inferiornost (95% IZ -0,11 – 0,20). Pri uporabi vildagliptina je prišlo do povečanja telesne mase za 0,1 kg v primerjavi s povečanjem telesne mase za 1,4 kg pri uporabi gliklazida.

V preskušanju, ki je trajalo 24 tednov, so pri bolnikih, ki prej še niso prejeli nobenih zdravil za sladkorno bolezen, ocenjevali učinkovitost začetnega zdravljenja s fiksno kombinacijo vildagliptina in metformina (odmerek so postopno titrirali do 50 mg/500 mg dvakrat na dan ali do 50 mg/1000 mg dvakrat na dan). Odmerek kombinacije vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg dvakrat na dan je znižal vrednost HbA_{1c} za 1,82 %, odmerek kombinacije vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg dvakrat na dan za 1,61 %, metformin 1000 mg dvakrat na dan za 1,36 % in vildagliptin 50 mg dvakrat na dan za 1,09 % od povprečne izhodiščne vrednosti HbA_{1c} 8,6 %. Pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo HbA_{1c} $\geq 10,0$ % so opažali večje znižanje vrednosti HbA_{1c}.

V 24-tedenskem randomiziranem, dvojno slepem, s placebom kontroliranim preskušanju so pri 318 bolnikih ocenjevali učinkovitost in varnost vildagliptina (v odmerku 50 mg dvakrat na dan) v kombinaciji z metforminom (v odmerku ≥ 1500 mg na dan) in glimepiridom (v odmerku ≥ 4 mg na dan). Vildagliptin je v kombinaciji z metforminom in glimepiridom statistično značilno znižal vrednost HbA_{1c} v primerjavi s placebom. Povprečno znižanje vrednosti HbA_{1c} od povprečne izhodiščne vrednosti 8,8 % je z upoštevanjem vrednosti pri uporabi placeba znašalo 0,76 %.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 so izvedli petletno multicentrično randomizirano dvojno slepo študijo (VERIFY) za oceno učinka zgodnjega zdravljenja s kombinacijo vildagliptina in metformina (N = 998) v primerjavi s standardno oskrbo z začetnim zdravljenjem z metforminom v monoterapiji in kasnejšo uvedbo kombinacije z vildagliptinom (skupina z zaporednim zdravljenjem) (N = 1003) pri bolnikih z novo odkrito sladkorno boleznijo tipa 2. Režim zdravljenja s kombinacijo vildagliptina 50 mg dvakrat na dan skupaj z metforminom je v petletnem poteku študije omogočil statistično značilno in klinično pomembno relativno zmanjšanje tveganja za "čas do potrjenega neuspeha začetnega zdravljenja" (vrednost $HbA_{1c} \geq 7\%$) v primerjavi z uporabo metformina v monoterapiji pri zdravljenju bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, ki prej še niso prejeli nobenih zdravil za sladkorno bolezen (razmerje ogroženosti, HR: 0,51 [0,45; 0,58], 95-odstotni interval zaupanja; $p < 0,001$). Incidenca neuspeha začetnega zdravljenja (vrednost $HbA_{1c} \geq 7\%$) je bila v skupini z zdravljenjem s kombinacijo 43,6 % (pri 429 bolnikih), v skupini z zaporednim zdravljenjem pa 62,1 % (pri 614 bolnikih).

V 24-tedenskem randomiziranem, dvojno slepem, s placebom kontroliranim preskušanju so pri 449 bolnikih ocenjevali učinkovitost in varnost vildagliptina (v odmerku 50 mg dvakrat na dan) v kombinaciji s stabilnim odmerkom bazalnega ali dvofaznega insulina (v povprečnem dnevnem odmerku 41 enot) in s sočasno uporabo metformina (N=276) ali brez sočasne uporabe metformina (N=173). Vildagliptin je v kombinaciji z insulinom statistično značilno znižal vrednost HbA_{1c} v primerjavi s placebom. V celotni populaciji je povprečno znižanje vrednosti HbA_{1c} od povprečne izhodiščne vrednosti 8,8 % z upoštevanjem vrednosti pri uporabi placeba znašalo 0,72 %. V podskupini bolnikov, ki so prejeli insulin in sočasno metformin, je povprečno znižanje vrednosti HbA_{1c} z upoštevanjem vrednosti pri uporabi placeba znašalo 0,63 %, v skupini brez sočasne uporabe metformina pa 0,84 %. V celotni populaciji je bila pogostnost hipoglikemije v skupini z vildagliptinom 8,4 %, v skupini s placebom pa 7,2 %. Pri bolnikih, ki so prejeli vildagliptin, ni prišlo dopovečanja telesne mase (+ 0,2 kg), pri tistih, ki so prejeli placebo, pa je prišlo do zmanjšanja telesne mase (- 0,7 kg).

V drugi 24-tedenski študiji pri bolnikih z napredovalo sladkorno boleznijo tipa 2, ki ni bil ustrezno urejen z insulinom (kratkodelujočim in dolgodelujočim, s povprečnim odmerkom insulina 80 i.e. na dan), je bilo povprečno znižanje vrednosti HbA_{1c} pri dodatku vildagliptina (v odmerku 50 mg dvakrat na dan) statistično značilno večje kot pri uporabi placeba poleg insulina (0,5 % v primerjavi z 0,2 %). Pogostnost hipoglikemij je bila manjša v skupini z vildagliptinom kot v skupini s placebom (22,9 % v primerjavi z 29,6 %).

Kardiovaskularno tveganje

Izvedli so metaanalizo podatkov o dogodkih, ki so jih neodvisno in prospektivno ocenili kot kardiovaskularne v 37 kliničnih študijah faze III in IV z monoterapijo in s kombinacijo zdravil, ki so trajale do več kot 2 leti (s povprečnim trajanjem izpostavljenosti vildagliptinu 50 tednov, primerjalnim zdravilom pa 49 tednov). Rezultati te metaanalize so pokazali, da zdravljenje z vildagliptinom ni povezano z večjim kardiovaskularnim tveganjem kot zdravljenje s primerjalnimi zdravili. Rezultati pri sestavljenem cilju opazovanja, ki je obsegal dogodke, ocenjene kot pomembne neželene kardiovaskularne dogodke (MACE - *major adverse cardiovascular events*), ki vključujejo akutni miokardni infarkt, možgansko kap ali kardiovaskularno smrt, so bili pri uporabi vildagliptina podobni kot pri uporabi aktivnih primerjalnih zdravil oziroma placeba [razmerje tveganj po Mantel-Haenszelovi metodi (M-H RR) 0,82 (95-odstotni interval zaupanja 0,61-1,11)]. Do pomembnega neželenega kardiovaskularnega dogodka je prišlo pri 83 od 9599 (0,86 %) bolnikov, ki so prejeli vildagliptin, in pri 85 od 7102 (1,20 %) bolnikov, ki so prejeli katero od primerjalnih zdravil. Pri ocenjevanju posameznih kategorij pomembnih neželenih kardiovaskularnih dogodkov pri nobeni niso odkrili povečanja tveganja (razmerje M-H RR je bilo podobno). O potrjenih dogodkih v povezavi s srčnim popuščanjem, ki so bili opredeljeni kot srčno popuščanje, zaradi katerega mora biti bolnik sprejet v bolnišnico, ali pojav srčnega popuščanja na novo, so poročali pri 41 (0,43 %) bolnikih, ki so prejeli vildagliptin, in pri 32 (0,45 %) bolnikih, ki so prejeli katero od primerjalnih zdravil, z razmerjem M-H RR 1,08 (95-odstotni interval zaupanja 0,68-1,70).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z vildagliptinom v kombinaciji z metforminom za vse podskupine pediatrične populacije s sladkorno boleznijo tipa 2 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo Zomarist

Absorpcija

Za zdravilo Zomarist so dokazali bioekvivalenco treh jakosti (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg in 50 mg/1000 mg) s kombinacijo ločenih tablet vildagliptina in metforminijevega klorida v skladnih odmerkih.

Hrana ne vpliva na obseg in hitrost absorpcije vildagliptina iz zdravila Zomarist. Hitrost in obseg absorpcije metformina iz zdravila Zomarist 50 mg/1000 mg pa sta bili pri jemanju s hrano zmanjšani, kar se je odražalo na znižanju C_{max} za 26 %, zmanjšanju AUC za 7 % in na podaljšanem T_{max} (2,0 do 4,0 ure).

Naslednje trditve opisujejo farmakokinetične lastnosti posameznih učinkovin zdravila Zomarist.

Vildagliptin

Absorpcija

Po peroralni aplikaciji na tešče se vildagliptin hitro absorbira in doseže najvišje koncentracije v plazmi po 1,7 ure. Hrana nekoliko podaljša čas do najvišje plazemske koncentracije na 2,5 ure, ne spremeni pa celotne izpostavljenosti zdravilu (AUC). Zaradi uživanja vildagliptina skupaj s hrano se je znižala C_{max} (19 %) v primerjavi z odmerjanjem na tešče. Vendar pa velikost te spremembe ni klinično pomembna, zato se lahko vildagliptin uživa s hrano ali brez nje. Absolutna biološka uporabnost je 85 %.

Porazdelitev

Vildagliptin se v majhni meri veže na proteine v plazmi (9,3 %) in se enakomerno porazdeli med plazmo in eritrocite. Povprečen volumen porazdelitve vildagliptina v stanju dinamičnega ravnovesja po intravenski aplikaciji (V_{ss}) je 71 litrov, kar kaže na ekstravaskularno porazdelitev.

Biotransformacija

Glavna pot izločanja vildagliptina pri človeku je njegova presnova, ki odstrani 69 % odmerka. Glavni presnovek (LAY 151) nima farmakološkega učinka in nastane s hidrolizo ciano skupine ter predstavlja 57 % odmerka, sledi pa mu produkt hidrolize amida (4 % odmerka). Glede na izsledke *in vivo* študije na podganah s pomanjkanjem DPP-4 kaže, da DPP-4 deloma sodeluje pri hidrolizi vildagliptina. Vildagliptin se ne presnavlja z encimi CYP 450 v zaznavni meri. Glede na to ni pričakovati, da bi na presnovni očistek vildagliptina vplivala sočasna uporaba zdravil, ki so zaviralci in/ali induktorji encimov CYP 450. *In vitro* študije so pokazale, da vildagliptin ne zavira/inducira encimov CYP 450. Zato ni verjetno, da bi vildagliptin vplival na presnovni očistek sočasno uporabljenih zdravil, ki se presnavljajo z encimi CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 ali CYP 3A4/5.

Izločanje

Po peroralni aplikaciji s ^{14}C označenega vildagliptina se je približno 85 % odmerka izločilo z urinom, 15 % odmerka pa so našli v blatu. Po peroralni aplikaciji je izločanje nespremenjenega vildagliptina preko ledvic predstavljalo 23 % odmerka. Po intravenski aplikaciji zdravim osebam je znašal celotni plazemski očistek vildagliptina 41 l/h, ledvični očistek pa 13 l/h. Po intravenski aplikaciji je povprečni razpolovni čas izločanja približno 2 uri. Po peroralni aplikaciji je razpolovni čas izločanja približno 3 ure.

Linearnost/nelinearnost

C_{\max} vildagliptina in površina pod krivuljo časovne porazdelitve koncentracij v plazmi (AUC) sta se v okviru terapevtskih odmerkov povečevali približno sorazmerno z velikostjo odmerka.

Značilnosti pri bolnikih

Spol: Med zdravimi moškimi in ženskami v širokem razponu starosti in indeksa telesne mase (ITM) niso opažali klinično pomembnih razlik glede farmakokinetičnih lastnosti vildagliptina. Spol ne vpliva na zaviranje DPP-4 z vildagliptinom.

Starost: V primerjavi z zdravimi mladimi osebami (18-40 let) je bila pri zdravih starejših osebah (≥ 70 let) pri odmerjanju 100 mg enkrat dnevno skupna izpostavljenost vildagliptinu večja za 32 % z 18-odstotnim zvišanjem najvišje koncentracije v plazmi. Vendar te spremembe ne veljajo za klinično pomembne. Starost ne vpliva na inhibicijo DPP-4 z vildagliptinom.

Okvara jeter: Pri bolnikih z blago, zmerno in hudo okvaro jeter (razredi A do C po Child-Pughovi lestvici) ni prišlo do klinično pomembnih sprememb izpostavljenosti vildagliptinu (največ ~30 %).

Okvara ledvic: Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic je bila izpostavljenost vildagliptinu večja (C_{\max} 8-66 %; AUC 32-134 %), celotni telesni očistek pa je bil manjši v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic.

Etnična pripadnost: Podatki omejenega obsega nakazujejo, da rasna pripadnost nima pomembnega vpliva na farmakokinetiko vildagliptina.

Metformin

Absorpcija

Po peroralni aplikaciji metformin doseže najvišjo koncentracijo v plazmi po približno 2,5 ure (C_{\max}). Pri zdravih odraslih je absolutna biološka uporabnost 500-miligramske tablete metformina približno 50-60 %. Po peroralnem odmerjanju je neabsorbirani delež v blatu znašal 20-30 %.

Po peroralni aplikaciji je absorpcija metformina nepopolna in poteka do zasičenja. Domnevajo, da je farmakokinetika absorpcije metformina nelinearna. Pri običajnih odmerkih in shemah odmerjanja se plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja dosežejo v 24-48 urah, večinoma pa so nižje od 1 $\mu\text{g/ml}$. V kontroliranih kliničnih preskušanjih najvišje koncentracije metformina v plazmi (C_{\max}) niso presegle 4 $\mu\text{g/ml}$ niti pri najvišjih odmerkih.

Hrana nekoliko upočasni absorpcijo metformina in zmanjša njen obseg. Po aplikaciji odmerka 850 mg je bila najvišja koncentracija v plazmi 40 % nižja, AUC manjša za 25 %, čas do najvišje koncentracije v plazmi pa daljši za 35 minut. Klinični pomen tega vpliva ni znan.

Porazdelitev

Obseg vezave na plazemske proteine je zanemarljiv. Metformin se porazdeli v eritrocite. Povprečni volumen porazdelitve (V_d) je bil v okviru 63-276 litrov.

Biotransformacija

Metformin se izloča z urinom v nespremenjeni obliki. Presnovkov pri ljudeh niso ugotovili.

Izločanje

Metformin se izloča preko ledvic. Ledvični očistek metformina je > 400 ml/min, kar nakazuje, da se metformin izloča z glomerulno filtracijo in tubulno sekrecijo. Po peroralnem odmerku je navidezni končni razpolovni čas izločanja približno 6,5 ur. Če je delovanje ledvic moteno, se ledvični očistek zmanjša sorazmerno z zmanjšanjem očistka kreatinina, zato je razpolovni čas izločanja podaljšan, to pa povzroča zvišane koncentracije metformina v plazmi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Na živalih so opravili 13 tednov trajajoče študije s kombinacijo učinkovin v zdravilu Zomarist. Pri tem niso ugotovili nobenega novega toksičnega vpliva, povezanega s kombinacijo učinkovin. Naslednji podatki so izsledki študij, ki so jih izvajali ločeno z vildagliptinom ali metforminom.

Vildagliptin

Pri psih so opazili upočasnjeno prevajanje impulzov v srcu, pri tem je bil odmerek brez učinka 15 mg/kg (kar pomeni izpostavljenost, ki je 7-krat večja od izpostavljenosti pri človeku glede na C_{max}).

Pri miših in podganah so opazili kopičenje penastih alveolarnih makrofagov v pljučih. Pri podganah je bil odmerek brez učinka 25 mg/kg (kar pomeni izpostavljenost, ki je 5-krat večja od izpostavljenosti pri človeku glede na AUC), pri miših pa 750 mg/kg (izpostavljenost, ki je 142-krat večja od izpostavljenosti pri človeku).

Pri psih so opazili gastrointestinalne simptome, zlasti mehko blato, sluzavo blato, drisko in pri višjih odmerkih kri v blatu. Odmerka brez učinka niso ugotovili.

V običajnih testih genotoksičnosti *in vitro* in *in vivo* vildagliptin ni bil mutagen.

V študijah plodnosti in zgodnjega razvoja zarodka pri podganah ni bilo nobenih znakov slabše plodnosti, motene sposobnosti razmnoževanja ali motenj zgodnjega razvoja zarodka zaradi vildagliptina. Toksičnost za zarodek in plod so ocenjevali pri podganah in kuncih. Pri podganah so opazili zvišano incidenco valovite deformacije reber v povezavi s parametri zmanjšane telesne mase mater, pri tem je bil odmerek brez učinka 75 mg/kg (kar pomeni izpostavljenost, ki je 10-krat večja od izpostavljenosti pri človeku). Pri kuncih so samo v primerih hude toksičnosti za mater zabeležili zmanjšano telesno maso zarodkov in skeletne različice, ki nakazujejo zaostanke v razvoju, pri tem je bil odmerek brez učinka 50 mg/kg (kar pomeni izpostavljenost, ki je 9-krat večja od izpostavljenosti pri človeku). Pri podganah so opravili študijo razvoja pred rojstvom in po njem. Učinke so opazili samo v povezavi s toksičnostjo za mater pri odmerkih ≥ 150 mg/kg, vključevali pa so prehodno zmanjšanje telesne mase in zmanjšano motorično aktivnost v F1 generaciji.

Dvoletno študijo karcinogenosti so opravili na podganah s peroralnimi odmerki do 900 mg/kg (kar pomeni izpostavljenost, ki je približno 200-krat večja od izpostavljenosti pri človeku pri največjih priporočenih odmerkih). Pri tem niso opazili zvišanih incidenc tumorjev, ki bi jih lahko pripisali vildagliptinu. Drugo dvoletno študijo karcinogenosti so opravili na miših s peroralnimi odmerki do 1000 mg/kg. Opazili so višjo incidenco adenokarcinomov dojke, pri čemer je bil odmerek brez učinka 500 mg/kg (izpostavljenost, ki je 59-krat večja od izpostavljenosti pri človeku), in hemangiosarkomov, pri čemer je bil odmerek brez učinka 100 mg/kg (izpostavljenost, ki je 16-krat večja od izpostavljenosti pri človeku). Ocenjeno je, da zvišana incidenca teh tumorjev pri miših ne predstavlja pomembnega tveganja za ljudi glede na to, da vildagliptin in njegov glavni presnovek nista genotoksična, da je do tumorjev prišlo le pri eni živalski vrsti in glede na visoka razmerja med izpostavljenostmi, pri katerih so tumorje opazili.

V 13-tedenski toksikološki študiji na opicah (vrste javanski makak) so zabeležili kožne spremembe pri odmerkih ≥ 5 mg/kg/dan. Te spremembe so dosledno opazili na udih (rokah, stopalih, uhljih in repu). Pri odmerku 5 mg/kg/dan (kar približno ustreza izpostavljenosti AUC pri človeku pri odmerku 100 mg) so opazili samo mehurčke. Ti so bili reverzibilni kljub nadaljevanju zdravljenja in jih niso spremljale histopatološke nepravilnosti. Pri odmerku ≥ 20 mg/kg/dan (kar približno ustreza 3-kratni izpostavljenosti AUC pri človeku pri odmerku 100 mg) so opazili luskavost in luščenje kože, kraste in ranice na repu z ustreznimi histopatološkimi spremembami. Pri odmerku ≥ 80 mg/kg/dan so opazili nekrotične lezije na repu. Pri opicah, ki so prejemale 160 mg/kg/dan, kožne lezije niso bile reverzibilne v 4-tedenskem obdobju okrevanja.

Metformin

Predklinični podatki o metforminu na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

hidroksipropilceluloza
magnezijev stearat

Filmska obloga

hipromeloza
titanov dioksid (E 171)
železov oksid, rumeni (E 172)
makrogol 4000
smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

PA/alu/PVC/alu 2 leti
PCTFE/PVC/alu 18 mesecev
PVC/PE/PVDC/alu 18 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini (v pretisnem omotu) za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

pretisni omot iz aluminija/aluminija (PA/alu/PVC/alu)

Na voljo so v pakiranjih, ki vsebujejo po 10, 30, 60, 120, 180 ali 360 filmsko obloženih tablet, in v skupnih pakiranjih, ki vsebujejo po 120 (2 pakiranja po 60), 180 (3 pakiranja po 60) ali 360 (6 pakiranj po 60) filmsko obloženih tablet.

pretisni omot iz poliklorotrifluoretilena (PCTFE/PVC/alu)

Na voljo so v pakiranjih, ki vsebujejo po 10, 30, 60, 120, 180 ali 360 filmsko obloženih tablet, in v skupnih pakiranjih, ki vsebujejo po 120 (2 pakiranja po 60), 180 (3 pakiranja po 60) ali 360 (6 pakiranj po 60) filmsko obloženih tablet.

pretisni omot iz polivinilklorida/polietilena/poliviniliden klorida/aluminija (PVC/PE/PVDC/alu)

Na voljo so v pakiranjih, ki vsebujejo po 10, 30, 60, 120, 180 ali 360 filmsko obloženih tablet, in v skupnih pakiranjih, ki vsebujejo po 120 (2 pakiranja po 60), 180 (3 pakiranja po 60) ali 360 (6 pakiranj po 60) filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj in jakosti tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Zomarist 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete

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

Zomarist 50 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 01. december 2008
Datum zadnjega podaljšanja: 31 julij 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Nemčija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenija

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSURza to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA POSAMIČNO PAKIRANJE****1. IME ZDRAVILA**

Zomarist 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete
vildagliptin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 50 mg vildagliptina in 850 mg metforminijevega klorida (kar ustreza 660 mg metformina).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

10 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
120 filmsko obloženih tablet
180 filmsko obloženih tablet
360 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini (v pretisnem omotu) za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Zomarist 50 mg/850 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Zomarist 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete
vildagliptin/metforminijev klorid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA PRI SKUPNEM PAKIRANJU (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)****1. IME ZDRAVILA**

Zomarist 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete
vildagliptin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 50 mg vildagliptina in 850 mg metforminijevega klorida (kar ustreza 660 mg metformina).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

60 filmsko obloženih tablet. Del skupnega pakiranja. Ni namenjen ločeni prodaji.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojni (v pretisnem omotu) za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Zomarist 50 mg/850 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Zomarist 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete
vildagliptin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 50 mg vildagliptina in 850 mg metforminijevega klorida (kar ustreza 660 mg metformina).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

Skupno pakiranje: 120 tablet (2 pakiranj po 60) filmsko obloženih tablet.
Skupno pakiranje: 180 tablet (3 pakiranja po 60) filmsko obloženih tablet.
Skupno pakiranje: 360 tablet (6 pakiranj po 60) filmsko obloženih tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini (v pretisnem omotu) za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Zomarist 50 mg/850 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA POSAMIČNO PAKIRANJE

1. IME ZDRAVILA

Zomarist 50 mg/1000 mg filmsko obložene tablete
vildagliptin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 50 mg vildagliptina in 1000 mg metforminijevega klorida (kar ustreza 780 mg metformina).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

10 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
120 filmsko obloženih tablet
180 filmsko obloženih tablet
360 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini (v pretisnem omotu) za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Zomarist 50 mg/1000 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Zomarist 50 mg/1000 mg filmsko obložene tablete
vildagliptin/metforminijev klorid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA PRI SKUPNEM PAKIRANJU (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)****1. IME ZDRAVILA**

Zomarist 50 mg/1000 mg filmsko obložene tablete
vildagliptin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 50 mg vildagliptina in 1000 mg metforminijevega klorida (kar ustreza 780 mg metformina).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

60 filmsko obloženih tablet. Del skupnega pakiranja. Ni namenjeno ločeni prodaji.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini (v pretisnem omotu) za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Zomarist 50 mg/1000 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Zomarist 50 mg/1000 mg filmsko obložene tablete
vildagliptin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 50 mg vildagliptina in 1000 mg metforminijevega klorida (kar ustreza 780 mg metformina).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

Skupno pakiranje: 120 tablet (2 pakiranja po 60) filmsko obloženih tablet.
Skupno pakiranje: 180 tablet (3 pakiranja po 60) filmsko obloženih tablet.
Skupno pakiranje: 360 tablet (6 pakiranj po 60) filmsko obloženih tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini (v pretisnem omotu) za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Zomarist 50 mg/1000 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Zomarist 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete **Zomarist 50 mg/1000 mg filmsko obložene tablete** vildagliptin/metforminijev klorid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovo prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Zomarist in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zomarist
3. Kako jemati zdravilo Zomarist
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zomarist
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Zomarist in za kaj ga uporabljamo

Zdravilni učinkovini v zdravilu Zomarist, vildagliptin in metformin, sodita v skupino zdravil, ki se imenujejo "peroralni antidiabetiki".

Zdravilo Zomarist se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, ki se imenuje tudi od insulina neodvisna sladkorna bolezen. Zdravilo Zomarist se uporablja v primerih, ko sladkorne bolezni ni mogoče urediti samo z dieto in telesno dejavnostjo in/ali skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni (z insulinom ali sulfonilsečnino).

Sladkorna bolezen tipa 2 se razvije v primeru, ko organizem ne tvori dovolj insulina, ali pa če insulin, ki ga organizem tvori, ne deluje tako, kot bi moral. Sladkorna bolezen se razvije tudi v primeru, ko organizem tvori preveč glukagona.

Tako insulin kot glukagon nastajata v trebušni slinavki. Insulin pomaga zniževati koncentracijo sladkorja v krvi, posebno po obrokih. Glukagon sproži tvorbo sladkorja v jetrih in tako povzroči zviševanje koncentracije sladkorja v krvi.

Kako zdravilo Zomarist deluje

Obe učinkovini, vildagliptin in metformin, pomagata uravnati koncentracijo sladkorja v krvi. Učinkovina vildagliptin deluje tako, da spodbuja trebušno slinavko, da tvori več insulina in manj glukagona. Učinkovina metformin deluje tako, da pomaga organizmu bolje izrabiti insulin. Dokazano je bilo, da to zdravilo znižuje koncentracijo sladkorja v krvi in tako pomaga preprečevati zaplete sladkorne bolezni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zomarist

Ne jemljite zdravila Zomarist

- če ste alergični na vildagliptin, metformin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če menite, da bi lahko bili alergični na karkoli od navedenega, se posvetujte z zdravnikom, preden začnete jemati zdravilo Zomarist;
- če imate nenadzorovano sladkorno bolezen, na primer s hudo hiperglikemijo (visoko ravno sladkorja v krvi), siljenjem na bruhanje, bruhanjem, drisko, hitro izgubo telesne mase, laktacidozo (glejte spodaj "Tveganje za laktacidozo") ali ketoacidozo. Ketoacidoza je stanje, pri katerem se snovi, imenovane ketonska telesa, kopičijo v krvi, kar lahko povzroči diabetično predkomo. Simptomi vključujejo bolečine v trebuhu, hitro in globoko dihanje, zaspanost ali zadah z nenavadnim sadnim vonjem;
- če ste pred nedavnim doživeli srčni infarkt ali če imate srčno popuščanje, resne težave s krvnim obtokom ali težave z dihanjem, ki bi bile lahko znak težav s srcem;
- če imate hudo oslABLjeno delovanje ledvici;
- če prebolevate hudo okužbo ali ste močno dehidrirani (ste izgubili veliko vode iz organizma);
- če ste naročeni na rentgensko kontrastno preiskavo (posebno vrsto rentgenske preiskave, pri kateri v žilo vbrizgajo barvilo), informacije o tem dobite tudi pod naslovom "Opozorila in previdnostni ukrepi";
- če imate težave z jetri;
- če prekomerno uživate alkohol (bodisi vsakodnevno ali samo občasno);
- če dojite (glejte tudi "Nosečnost in dojenje").

Opozorila in previdnostni ukrepi

Tveganje za laktacidozo

Zdravilo Zomarist lahko povzroči zelo redek, a zelo resen neželeni učinek, imenovan laktacidoza, zlasti če ledvice ne delujejo pravilno. Tveganje za razvoj laktacidoze je večje tudi ob sočasni nenadzorovani sladkorni bolezni, resnih okužbah, dolgotrajnem postenju ali čezmernem uživanju alkohola, dehidraciji (glejte dodatne informacije spodaj), težavah z jetri ali katerih koli bolezenskih stanjih, pri katerih je oskrba dela telesa s kisikom zmanjšana (na primer akutna huda bolezen srca). Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas, se za več navodil posvetujte z zdravnikom.

Za kratek čas prenehajte jemati zdravilo Zomarist, če imate stanje, ki je lahko povezano z dehidracijo (znatna izguba telesnih tekočin), kot je hudo bruhanje, driska, zvišana telesna temperatura, izpostavljenost vročini ali če pijete manj tekočine, kot običajno. Za več navodil se posvetujte z zdravnikom.

Takoj prenehajte jemati zdravilo Zomarist in se obrnite na zdravnika ali najbližjo bolnišnico, če se pojavijo nekateri od simptomov laktacidoze, saj lahko to stanje vodi v komo.

Simptomi laktacidoze vključujejo:

- bruhanje
- bolečina v trebuhu (abdominalna bolečina)
- mišične krče
- splošno slabo počutje s hudo utrujenostjo
- težave z dihanjem
- znižano telesno temperaturo in počasen srčni utrip

Laktacidoza je urgentno zdravstveno stanje, ki ga je treba zdraviti v bolnišnici.

Zdravilo Zomarist ni nadomestek insulina, zato zdravila Zomarist ne smete prejemati za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 1.

Če imate ali ste imeli kdaj prej težave s trebušno slinavko, se pred začetkom jemaja zdravila Zomarist posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če jemljete antidiabetično zdravilo, ki ga imenujemo sulfonilsečnina, se pred začetkom jemanja zdravila Zomarist posvetujte s svojim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Zdravnik vam bo morda znižal odmerek sulfonilsečnine, ki jo boste jemali poleg zdravila Zomarist, da ne bi prišlo do zelo nizkih vrednosti glukoze v krvi (hipoglikemija).

Če ste vildagliptin že jemali, pa ste ga morali prenehati zaradi bolezni jeter, ne smete jemati tega zdravila.

Diabetične spremembe na koži so pogost zaplet sladkorne bolezni. Priporočamo vam, da se držite navodil za nego kože in stopal, kot vam jih priporoča vaš zdravnik ali medicinska sestra. Svetujemo vam tudi, da ste v času jemanja zdravila Zomarist posebno pozorni na pojavljanje novega mehurčastega izpuščaja ali novih razjed. Če pride do teh sprememb, takoj obvestite svojega zdravnika.

Če morate na večji kirurški poseg, morate v času posega in še nekaj časa po tem prenehati z jemanjem zdravila Eucras. Zdravnik se bo odločil, kdaj morate z jemanjem zdravila Zomarist prenehati in kdaj lahko nadaljujete.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zomarist boste opravili preiskavo delovanja jeter, med zdravljenjem pa boste v prvem letu opravljali kontrolne preiskave na tri mesece in kasneje v rednih časovnih intervalih. To je potrebno za čimprejšnje odkrivanje znakov zvišanih vrednosti jetrnih encimov.

Med zdravljenjem z zdravilom Zomarist bo zdravnik vsaj enkrat letno preveril delovanje ledvic, če pa ste starejša oseba in/ali se vam delovanje ledvic slabša, pa še pogosteje.

Poleg tega vam bo zdravnik redno pregledoval vsebnost sladkorja v krvi in urinu.

Otroci in mladostniki

Pri otrocih in mladostnikih do 18. leta starosti uporaba zdravila Zomarist ni priporočena.

Druga zdravila in zdravilo Zomarist

Če vam bodo v krvni obtok injicirali kontrastno sredstvo, ki vsebuje jod, na primer zaradi rentgenskega ali drugega slikanja, morate pred časom injiciranja ali v tem času prenehati z jemanjem zdravila Zomarist. Zdravnik se bo odločil, kdaj morate z jemanjem zdravila Zomarist prenehati in kdaj lahko nadaljujete.

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Morda boste morali pogosteje opravljati preiskave glukoze v krvi in delovanja ledvic, zdravnik pa bo morda moral prilagoditi odmerek zdravila Zomarist. Posebno pomembno je omeniti naslednje:

- glukokortikoide, ki se jih običajno uporablja za zdravljenje vnetij,
- beta-2 agoniste, ki se jih običajno uporablja za zdravljenje bolezni dihal,
- druga zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni,
- zdravila, ki povečajo nastajanje urina (diuretiki),
- zdravila za zdravljenje bolečine in vnetja (nesteroidna protivnetna zdravila in zaviralci COX-2, kot sta ibuprofen in celekoksib),
- nekatera zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka (zaviralci ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina II),
- določena zdravila, ki vplivajo na ščitnico,
- določena zdravila, ki vplivajo na živčevje, določena zdravila za zdravljenje angine pectoris (npr. ranolazin),
- določena zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV (npr. dolutegravir),
- določena zdravila za zdravljenje posebne vrste raka ščitnice (medularnega raka ščitnice) (npr. vandetanib),
- določena zdravila za zdravljenje zgage in peptičnih ulkusov (razjed) (npr. cimetidin).

Zdravilo Zomarist skupaj z alkoholom

Med jemanjem zdravila Zomarist ne uživajte čezmernih količin alkohola, saj lahko to poveča tveganje za laktacidozo (glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Nosečnost in dojenje

- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Zdravnik vam bo pojasnil možna tveganja zaradi jemanja zdravila Zomarist med nosečnostjo.
- Če ste noseči ali dojite, ne smete uporabljati zdravila Zomarist (glejte tudi "Ne jemljite zdravila Zomarist").

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če ste med jemanjem zdravila Zomarist omotični, ne vozite avtomobila in ne upravljajte z orodji in stroji.

3. Kako jemati zdravilo Zomarist

Koliko zdravila Zomarist morajo ljudje jemati, je odvisno od njihovega stanja. Zdravnik vam bo natančno povedal, kolikšen odmerek zdravila Zomarist morate jemati.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je ena filmsko obložena tableta bodisi jakosti 50 mg/850 mg ali 50 mg/1000 mg dvakrat na dan.

Če imate zmanjšano delovanje ledvic, vam bo zdravnik morda predpisal nižji odmerek. Nižji odmerek vam bo morda predpisal tudi v primeru, da jemljete zdravilo za sladkorno bolezen, ki se imenuje sulfonilsečnina.

Zdravnik vam lahko predpiše, da jemljete to zdravilo samostojno ali pa skupaj z določenimi drugimi zdravili, ki znižujejo raven sladkorja v krvi.

Kdaj in kako jemati zdravilo Zomarist

- Tablete pogoltnite cele z malo vode.
- Eno tableto vzemite zjutraj, drugo pa zvečer s hrano ali takoj po njej. Jemanje tablete takoj po hrani bo zmanjšalo možnost želodčnih težav.

Še naprej se držite diete, ki vam jo je priporočil zdravnik. Še posebno če se držite diete za uravnavanje telesne mase za sladkorne bolnike, z dieto nadaljujte tudi v obdobju jemanja zdravila Zomarist.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Zomarist, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč tablet zdravila Zomarist ali če kdo drug vzame vaše tablete, **se takoj obrnite na zdravnika ali farmacevta**. Morda bo potrebna zdravniška pomoč. Če morate k zdravniku oziroma v bolnišnico, vzemite škatlo zdravil in ta navodila s seboj.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Zomarist

Če ste pozabili vzeti tableto, jo vzemite z naslednjim obrokom, razen če je že čas, da vzamete naslednjo tableto. Ne vzemite dvojnega odmerka (dveh tablet naenkrat), če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo Zomarist

Z jemanjem zdravila nadaljujte, dokler vam ga zdravnik predpisuje, tako da boste lahko v tem času z zdravilom uravnavali raven sladkorja v krvi. Ne prenehajte jemati zdravila Zomarist, če vam tega ne naroči zdravnik. Če vas zanima, kako dolgo morate jemati to zdravilo, se pogovorite s svojim zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Prenehajte jemati zdravilo Zomarist in takoj obiščite zdravnika, če se pri vas pojavijo naslednji neželeni učinki:

- **laktacidoza** (zelo redek: pojavi se lahko pri do 1 od 10 000 bolnikov): Zdravilo Zomarist lahko povzroči zelo redek, a zelo resen neželeni učinek, imenovan laktacidoza (glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi"). V tem primeru morate **prenehati jemati zdravilo Zomarist in se takoj obrniti na zdravnika ali najbližjo bolnišnico**, saj lahko laktacidoza vodi v komo;
- angioedem (redk: pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov): simptomi vključujejo otečen obraz, jezik ali grlo in žrelo, oteženo požiranje, oteženo dihanje, nenaden izbruh izpuščaja ali koprivnice, kar lahko kaže na reakcijo imenovano "angioedem";
- bolezen jeter (hepatitis) (občasen: pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov): simptomi vključujejo rumeno kožo in oči, siljenje na bruhanje, izgubo apetita ali temno obarvan urin, kar lahko kaže na bolezen jeter (hepatitis);
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis) (občasen: pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov): simptomi vključujejo hudo in trdovratno bolečino v trebuhu (v predelu želodca), ki lahko seva nazaj proti hrbtu, ter siljenje na bruhanje in bruhanje.

Drugi neželeni učinki

Pri nekaterih bolnikih je med jemanjem zdravila Zomarist prišlo do naslednjih neželenih učinkov:

- Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov): boleče grlo, nahod, zvišana telesna temperatura, srbeč izpuščaj, čezmerno znojenje, bolečina v sklepih, omotičnost, glavobol, drhtenje, ki ga ni mogoče umiriti, zaprtje, siljenje na bruhanje, bruhanje, driska, vetrovi, zgaga, bolečina v želodcu in okrog njega (bolečine v trebuhu).
- Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov): utrujenost, šibkost, kovinski okus, nizka koncentracija glukoze v krvi, izguba apetita, otečene roke, gležnji ali stopala (edemi), mrazenje, vnetje trebušne slinavke, bolečina v mišicah.
- Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov): znaki visoke koncentracije mlečne kisline v krvi (kar imenujemo laktacidoza), kot so dremavost ali omotičnost, hudo siljenje na bruhanje ali bruhanje, bolečine v trebuhu, neredno bitje srca ali globoko hitro dihanje, rdečina kože, srbenje, znižane vrednosti vitamina B₁₂ (bledica, utrujenost, psihični simptomi, kot sta zmedenost ali motnje spomina).

Po prihodu zdravila na trgu, so poročali tudi o naslednjem neželenem učinku

- neznana pogostnost (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): lokalizirano luščenje kože ali mehurji, vnetje krvnih žil (vaskulitis), ki lahko povzroči kožni izpuščaj ali točkaste, ploščate, rdeče, okrogle spremembe pod površino kože ali podplutbe.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Zomarist

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
- Shranjujte v originalni ovojnini (v pretisnem omotu) za zagotovitev zaščite pred vlago.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zomarist

- Učinkovini sta vildagliptin in metforminijev klorid.
- Ena filmsko obložena tableta Zomarist 50 mg/850 mg vsebuje 50 mg vildagliptina in 850 mg metforminijevega klorida (kar ustreza 660 mg metformina).
- Ena filmsko obložena tableta Zomarist 50 mg/1000 mg vsebuje 50 mg vildagliptina in 1000 mg metforminijevega klorida (kar ustreza 780 mg metformina).
- Druge sestavine zdravila so: hidroksipropilceluloza, magnezijev stearat, hipromeloza, titanov dioksid (E 171), rumeni železov oksid (E 172), makrogol 4000 in smukec.

Izgled zdravila Zomarist in vsebina pakiranja

Zomarist 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete so rumene, ovalne tablete z oznako "NVR" na eni strani in "SEH" na drugi.

Zomarist 50 mg/1000 mg filmsko obložene tablete so temno rumene, ovalne tablete z oznako "NVR" na eni strani in "FLO" na drugi.

Zdravilo Zomarist je na voljo v pakiranjih po 10, 30, 60, 120, 180 ali 360 filmsko obloženih tablet in v skupnih pakiranjih, ki vsebujejo po 120 (2x60), 180 (3x60) ali 360 (6x60) filmsko obloženih tablet. V vaši državi morda niso na voljo vse velikosti pakiranj in jakosti tablet.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Nemčija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenija

Novartis Farmacéutica, S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Španija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.

Τηλ: +30 210 281 17 12

ή

WIN MEDICA ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 210 74 88 821

España

Esteve Pharmaceuticals, S.A.

Tel: +34 93 446 60 00

France

Novartis Pharma S.A.S.

Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.

Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited

Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.

Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.

Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics

Tel: +371 67 887 070

Österreich

Novartis Pharma GmbH

Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Bialport-Produtos Farmacêuticos, S.A.

Tel: +351 22 986 61 00

România

Novartis Pharma Services Romania SRL

Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy

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

Sverige

Novartis Sverige AB

Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited

Tel: +44 1276 698370

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

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