

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Zomarist 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter  
Zomarist 50 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

## **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Zomarist 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg vildagliptin och 850 mg metforminhydroklorid (motsvarande 660 mg metformin).

Zomarist 50 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg vildagliptin och 1 000 mg metforminhydroklorid (motsvarande 780 mg metformin).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## **3. LÄKEMEDELFORM**

Filmdragerad tablett

Zomarist 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter

Gul, oval, filmdragerad tablett med fasad kant. Ena sidan är präglad med "NVR" och andra sidan med "SEH".

Zomarist 50 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

Mörkgul, oval, filmdragerad tablett med fasad kant. Ena sidan är präglad med "NVR" och andra sidan med "FLO".

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Zomarist är indicerat för behandling av vuxna med diabetes mellitus typ 2, som ett komplement till kost och motion för att förbättra glykemisk kontroll:

- hos patienter med otillräcklig glykemisk kontroll med metforminhydroklorid i monoterapi.
- hos patienter som redan behandlas med en kombination av vildagliptin och metformin i separata tabletter.
- i kombination med andra läkemedel för behandling av diabetes, inklusive insulin, när dessa inte ger tillräckligt god glykemisk kontroll (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1 för tillgängliga data om olika kombinationer).

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

#### Vuxna med normal njurfunktion (GFR $\geq$ 90 ml/min)

Dosen av antihyperglykemisk behandling med Zomarist bör individanpassas utifrån patientens nuvarande doseringsregim, effektivitet och tolerabilitet och samtidigt inte överstiga den maximala rekommenderade dagliga dosen om 100 mg vildagliptin. Zomarist kan påbörjas antingen vid 50 mg/850 mg eller 50 mg/1 000 mg tablettstyrka två gånger dagligen, en tablett på morgonen och den andra på kvällen.

- För patienter med otillräckligt kontrollerad diabetes på sin maximalt tolererbara dos av metformin monoterapi:

Startdosen av Zomarist bör motsvara vildagliptin 50 mg två gånger dagligen (100 mg total daglig dos) samt den dos metformin som redan används.

- För patienter som byter från samtidig användning av vildagliptin och metformin som separata tabletter:

Zomarist bör initieras på samma dos som redan använts för vildagliptin och metformin.

- För patienter med en otillräckligt kontrollerad diabetes med dubbel kombination med metformin och sulfonureid:

Doserna av Zomarist bör motsvara vildagliptin 50 mg två gånger dagligen (100 mg total daglig dos) och en dos av metformin likt den dos som redan använts. Vid kombinationsbehandling av Zomarist med en sulfonureid så kan en lägre dos av sulfonureiden övervägas för att minska risken för hypoglykemi.

- För patienter med en otillräckligt kontrollerad diabetes med dubbel kombinationsbehandling med insulin och den maximalt tolererbara dosen av metformin:

Dosen av Zomarist bör motsvara vildagliptin 50 mg två gånger dagligen (100 mg total daglig dos) och en dos av metformin lik den dos som redan använts.

Säkerhet och effekt med vildagliptin och metformin i oral trippelkombinationsbehandling med tiazolidindion har inte fastställts.

#### Särskilda patientgrupper

##### Äldre ( $\geq$ 65 år)

Eftersom metformin utsöndras via njurarna, och äldre patienter har tendens till nedsatt njurfunktion, bör njurfunktionen kontrolleras regelbundet hos äldre patienter som tar Zomarist (se avsnitt 4.4 och 5.2).

##### Nedsatt njurfunktion

GFR bör bedömas innan behandling med metformininnehållande läkemedel inleds och minst en gång årligen därefter. Hos patienter med ökad risk för ytterligare försämring av njurfunktionen och hos äldre ska njurfunktionen bedömas oftare, t.ex. var tredje till var sjätte månad.

Den maximala dygnsdosen av metformin ska helst delas upp i 2–3 dagliga doser. Faktorer som kan öka risken för laktatacidos (se avsnitt 4.4) ska bedömas innan behandlingsstart med metformin hos patienter med GFR  $<$ 60 ml/min.

Om ingen lämplig styrka av Zomarist finns tillgänglig ska enskilda monokomponenter användas i stället för den fasta doskombinationen.

GFR ml/min	Metformin	Vildagliptin
60-89	Den maximala dygnsdosen är 3 000 mg. Dossänkning kan övervägas i förhållande till avtagande njurfunktion.	Inga dosjusteringar
45-59	Den maximala dygnsdosen är 2 000 mg. Startdosen är högst halva den maximala dosen.	Den maximala dygnsdosen är 50 mg
30-44	Den maximala dygnsdosen är 1 000 mg. Startdosen är högst halva den maximala dosen.	
<30	Metformin är kontraindicerat.	

#### *Nedsatt leverfunktion*

Zomarist bör inte ges till patienter med nedsatt leverfunktion, inklusive patienter som inför behandling har alaninaminotransferas (ALAT) eller aspartataminotransferas (ASAT) högre än 3 gånger övre normalgräns (ULN) (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.8).

#### *Pediatrik population*

Zomarist rekommenderas inte till barn och ungdomar (<18 år). Säkerhet och effekt för Zomarist för barn och ungdomar (<18 år) har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringssätt

Oral användning.

Intag av Zomarist tillsammans med eller strax efter måltid kan minska de gastrointestinala symtom som förknippas med metformin (se även avsnitt 5.2).

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Alla typer av akut metabolisk acidosis (såsom laktatacidosis, diabetisk ketoacidosis)
- Diabetesprekoma.
- Svårt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min) (se avsnitt 4.4).
- Akuta tillstånd som eventuellt kan förändra njurfunktionen, såsom
  - dehydrering,
  - svår infektion,
  - chock,
  - intravaskulär administrering av joderat kontrastmedel (se avsnitt 4.4).
- Akut eller kronisk sjukdom, som kan orsaka hypoxi i vävnaderna, såsom
  - hjärtsvikt eller svikt i andningsorganen,
  - nyligen genomgången hjärtinfarkt,
  - chock.
- Nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8).
- Akut alkoholförgiftning, alkoholism.
- Amning (se avsnitt 4.6).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Allmänt

Zomarist ersätter inte insulin hos patienter med behov av insulin och ska inte användas till patienter med typ 1-diabetes.

## Laktatacidos

Laktatacidos, en mycket sällsynt men allvarlig metabolisk komplikation, uppträder ofta vid akut försämring av njurfunktionen, hjärt-lungsjukdom eller sepsis. Metformin ackumuleras vid akut försämring av njurfunktionen, vilket ökar risken för laktatacidos.

Vid dehydrering (kraftig diarré eller kräkning, feber eller minskat vätskeintag) ska metforminbehandlingen tillfälligt avbrytas och kontakt med sjukvården rekommenderas.

Läkemedel som kan ge akut nedsättning av njurfunktionen (t.ex. blodtryckssänkande läkemedel, diuretika och NSAID) ska sättas in med försiktighet hos patienter som behandlas med metformin. Andra riskfaktorer för laktatacidos är högt alkoholintag, nedsatt leverfunktion, diabetes som inte är under kontroll, ketos, långvarig fasta och alla tillstånd som är förknippade med hypoxi, liksom samtidig användning av läkemedel som kan orsaka laktatacidos (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Patienter och/eller vårdgivare ska informeras om risken för laktatacidos. Laktatacidos kännetecknas av acidotisk dyspné, buksmärta, muskelkramper, asteni och hypotermi, följt av koma. Vid misstänkta symtom ska patienten sluta ta metformin och omedelbart söka vård. Diagnostiska laboratoriefynd är sänkt pH i blodet ( $<7,35$ ), förhöjd laktathalt i plasma ( $>5$  mmol/l), ett ökat anjongap och en ökad laktat-pyruvatkvot.

### Administrering av joderade kontrastmedel

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel kan orsaka kontrastinducerad nefropati som leder till ackumulering av metformin och ökad risk för laktatacidos. Metformin ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bildiagnostiken och inte återinsätts förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil, se avsnitt 4.2 och 4.5.

## Njurfunktion

GFR ska bedömas innan behandling inleds och regelbundet därefter, se avsnitt 4.2. Metformin är kontraindicerat för patienter med GFR  $<30$  ml/min och ska avbrytas tillfälligt vid tillstånd som förändrar njurfunktionen, se avsnitt 4.3.

Samtidig användning av läkemedel som kan påverka njurfunktionen, resultera i signifikanta hemodynamiska förändringar eller hämma njurens transportsystem och öka den systemiska exponeringen av metformin, bör ske med försiktighet (se avsnitt 4.5).

## Nedsatt leverfunktion

Patienter med nedsatt leverfunktion inklusive patienter som inför behandling har ALAT eller ASAT högre än 3 gånger ULN ska inte behandlas med Zomarist (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.8).

### Kontroll av leverenzym

Sällsynta fall av leverdysfunktion (inklusive hepatit) har rapporterats hos patienter som fått behandling med vildagliptin. I dessa fall var patienterna generellt asymtomatiska utan kvarstående kliniska symtom och resultat av leverfunktionstest normaliserades efter avbrytande av behandlingen.

Leverfunktionstest ska utföras före start av behandling med Zomarist för att få kunskap om patientens utgångsvärden. Leverfunktionen ska kontrolleras under behandling med Zomarist med tre månaders intervall under första året och periodvis därefter. Hos patienter som får förhöjda transaminasnivåer bör leverfunktionen kontrolleras ytterligare en gång, för att bekräfta resultaten, därefter följt av upprepade leverfunktionstester tills värdena åter blir normala. Om förhöjt ASAT- eller ALAT-värde om 3 gånger ULN eller mer kvarstår, rekommenderas utsättande av behandlingen med Zomarist. Patienter som utvecklar gulsot eller får andra tecken på leverdysfunktion ska avbryta behandling med Zomarist.

Efter utsättande av behandling med Zomarist och normalisering av leverfunktionsprover, ska behandling med Zomarist inte återupptas.

## Hudbesvär

Hudlesioner med blåsor och sår har rapporterats med vildagliptin på extremiteter hos apor i prekliniska toxikologistudier (se avsnitt 5.3). Trots att hudlesioner inte kunde ses i någon ökad grad i kliniska studier var erfarenheten av hudkomplikationer hos diabetespatienter begränsad. Utöver detta så har det efter marknadsföring funnits rapporter av bullösa och exfoliativa hudlesioner. Därför rekommenderas övervakning i samband med rutinvård för att upptäcka hudbesvär såsom blåsor och sår hos diabetespatienten.

## Akut pankreatit

Användning av vildagliptin har associerats med risk för utveckling av akut pankreatit. Patienter bör informeras om det karakteristiska symtomet på akut pankreatit.

Om pankreatit misstänks bör vildagliptin sättas ut; om akut pankreatit bekräftas ska vildagliptin inte återinsättas. Försiktighet ska iaktas hos patienter med tidigare genomgången akut pankreatit.

## Hypoglykemi

Läkemedel med en sulfonureid är kända för att kunna orsaka hypoglykemi. Risk för hypoglykemi kan föreligga för patienter som får vildagliptin i kombination med en sulfonureid. Därför bör en lägre dos sulfonureid övervägas för att minska på risken för hypoglykemi.

## Kirurgiska ingrepp

Metformin måste sättas ut vid kirurgiska ingrepp under narkos, spinalanestesi eller epiduralanestesi. Behandlingen får inte återinsättas förrän minst 48 timmar efter ett kirurgiskt ingrepp eller efter återupptagen oral nutrition, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Det har inte gjorts någon särskild interaktionsstudie med Zomarist. Följande uppgifter visar på den information som finns tillgänglig för det enskilda aktiva substanserna.

### Vildagliptin

Vildagliptin har låg risk för interaktioner med läkemedel som ges samtidigt. Vildagliptin är inte ett cytokrom P (CYP) 450-enzymsubstrat och hämmar eller inducerar inte CYP 450-enzym. Det torde därför inte interagera med aktiva substanser som är substrat eller som hämmar eller inducerar dessa enzymer.

Resultat från kliniska studier som utförts med perorala diabetesmedel såsom pioglitazon, metformin och glyburid i kombination med vildagliptin har inte visat några kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner på målgruppen.

Läkemedelsinteraktionsstudier med digoxin (P-glykoprotein-substrat) och warfarin (CYP2C9-substrat) på friska försökspersoner har inte visat några kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner vid samtidig administrering med vildagliptin.

Läkemedelsinteraktionsstudier har utförts på friska försökspersoner med amlodipin, ramipril, valsartan och simvastatin. I dessa studier sågs inga kliniskt relevanta interaktioner vad gäller farmakokinetik vid samtidig administrering av vildagliptin. Detta har dock inte fastställts på målgruppen.

#### Kombinationsbehandling med ACE-hämmare

Det kan finnas en förhöjd risk för angioödem hos patienter som samtidigt behandlas med ACE-hämmare (se avsnitt 4.8).

Liksom andra perorala diabetesmedel kan vildagliptins hypoglykemiska effekt reduceras av vissa aktiva substanser, inklusive tiazider, kortikosteroider, tyroidealäkemedel och sympatomimetika.

#### Metformin

##### Samtidig användning rekommenderas inte

##### Alkohol

Alkoholintoxikation är förknippad med ökad risk för laktatacidos, särskilt vid fasta, undernäring och nedsatt leverfunktion.

##### Joderade kontrastmedel

Metformin ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bildiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil, se avsnitt 4.2 och 4.4.

##### Kombinationer som kräver försiktighet vid användning

Vissa läkemedel kan försämra njurfunktionen vilket kan öka risken för laktatacidos, t.ex. NSAID-, inklusive selektiva cyklooxygenas II-hämmare (COX II-hämmare), ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister och diuretika, i synnerhet loopdiuretika. När sådana läkemedel sätts in i kombination med metformin krävs noggrann övervakning av njurfunktionen.

Glukokortikoider, beta-2-agonister och diuretika har en viss hyperglykemisk aktivitet. Patienten bör informeras och blodglukosvärdet kontrolleras oftare, särskilt i början av behandlingen. Om nödvändigt kan dosen av Zomarist behöva justeras vid samtidig behandling med andra läkemedel och vid utsättandet av Zomarist.

Angiotensinkonvertas (ACE)-hämmare kan minska blodglukosnivåerna. Om nödvändigt bör dosen av det blodglukossänkande medlet justeras vid behandling tillsammans med det andra läkemedlet och vid utsättandet.

Samtidig användning av läkemedel som interagerar med vanliga njurtubulära transportsystem involverade i njurutsöndringen av metformin (t.ex. organic cationic transporter-2 [OCT2] / multidrug and toxin extrusion [MATE] -hämmare såsom ranolazin, vandetanib, dolutegravir och cimetidin) kan öka systemisk exponering av metformin.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns inga adekvata data från användningen av Zomarist i gravida kvinnor. Djurstudier av vildagliptin har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid höga doser. Djurstudier av metformin har inte visat några reproduktionstoxikologiska effekter. Djurstudier av vildagliptin och metformin har inte visat några teratogena effekter, däremot fetotoxiska effekter vid modertoxiska doser (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Zomarist ska inte användas under graviditet.

## Amning

Djurstudier har visat att vildagliptin och metformin utsöndras i mjölk. Det är okänt om vildagliptin utsöndras i bröstmjölks, men metformin utsöndras i bröstmjölks i liten mängd. På grund av både den eventuella risken för neonatal hypoglykemi vid behandling med metformin och avsaknad av humandata med vildagliptin ska Zomarist inte användas amning (se avsnitt 4.3).

## Fertilitet

Inga studier på effekten på människans fertilitet har utförts för Zomarist (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier har utförts på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter som upplever yrsel som biverkning bör undvika att framföra fordon och använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

#### Summering av säkerhetsprofilen

I randomiserade placebokontrollerade studier har säkerhetsdata erhållits från totalt 6 197 patienter som exponerats för vildagliptin/metformin. Av dessa patienter fick 3 698 patienter vildagliptin/metformin och 2 499 patienter fick placebo/metformin.

Inga terapeutiska kliniska prövningar har utförts med Zomarist. Zomarist har emellertid visat bioekvivalens med samtidigt administrerat vildagliptin och metformin (se avsnitt 5.2).

De flesta biverkningarna var lätta och övergående, och krävde inte utsättande av behandlingen. Inget samband sågs mellan biverkningar och ålder, etnisk tillhörighet, exponeringstid eller daglig dos. Användning av vildagliptin är förknippat med risken att utveckla pankreatit. Laktatacidos har rapporterats efter användning med metformin, särskilt hos patienter med underliggande njurfunktionsnedsättning.

#### Biverkningstabell

De biverkningar som rapporterats av patienter som fått vildagliptin i dubbelblinda kliniska prövningar som monoterapi och som tilläggsbehandlingar är listade nedan efter organsystem och absolut frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.



**Tabell 1 Biverkningar som rapporterats hos patienter som fått vildagliptin och metformin (enkilda monokomponenter eller i en fast kombination eller i kombination med andra diabetesbehandlingar) i kliniska prövningar och efter introduktion på marknaden**

<b>Organsystem/ biverkning</b>	<b>Frekvens</b>
<b>Infektioner och infestationer</b>	
Övre luftvägsinfektion	Vanliga
Nasofaryngit	Vanliga
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Hypoglykemi	Mindre vanliga
Aptitförlust	Mindre vanliga
Minskad absorption av vitamin B12 samt laktatacidos	Mycket sällsynta*
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Yrsel	Vanliga
Huvudvärk	Vanliga
Tremor	Vanliga
Metallsmak i munnen	Mindre vanliga
<b>Magtarmkanalen</b>	
Kräkningar	Vanliga
Diarré	Vanliga
Illamående	Vanliga
Gastroesofageal refluxsjukdom	Vanliga
Gasbildningar	Vanliga
Förstoppning	Vanliga
Buksmärta (inklusive övre magtrakten)	Vanliga
Pankreatit	Mindre vanliga
<b>Lever och gallvägar</b>	
Hepatit	Mindre vanliga
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Hyperhidros	Vanliga
Pruritus	Vanliga
Utslag	Vanliga
Dermatit	Vanliga
Erytem	Mindre vanliga
Urtikaria	Mindre vanliga
Exfoliativa och bullösa hudlesioner, såsom bullös pemfigoid	Ingen känd frekvens <sup>†</sup>
Kutan vaskulit	Ingen känd frekvens <sup>†</sup>
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Ledvärk	Vanliga
Myalgi	Mindre vanliga
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Asteni	Vanliga
Trötthet	Mindre vanliga
Frossa	Mindre vanliga
Perifert ödem	Mindre vanliga
<b>Undersökningar</b>	
Onormala leverfunktionstester	Mindre vanliga
* Biverkningar som rapporterats hos patienter som fått metformin som monoterapi och som inte observerats hos patienter som fått vildagliptin+metformin i fast kombination. Se produktresumé för metformin för ytterligare information.	
† Erfarenheter efter att läkemedlet godkännts för försäljning	

## Beskrivning av utvalda biverkningar

### Vildagliptin

#### *Nedsatt leverfunktion*

Sällsynta fall av leverdysfunktion (inklusive hepatit) har rapporterats hos patienter som fått vildagliptin. I dessa fall var patienterna generellt asymtomatiska utan kliniska kvarstående symtom och leverfunktionen normaliserades efter avbrytande av behandlingen. I data från kontrollerade monoterapi- och tilläggsbehandlingsstudier som pågått i upp till 24 veckor var incidensen av förhöjda ALAT- eller ASAT  $\geq 3x$  ULN (klassificerad som förekommande vid minst 2 på varandra följande mätningar eller vid det sista besöket på behandling) 0,2 %, 0,3 % och 0,2 % för vildagliptin 50 mg en gång dagligen, vildagliptin 50 mg två gånger dagligen respektive alla jämförelseprodukter. Dessa höjningar i transaminaser var i allmänhet asymtomatiska, av icke-progressiv natur och inte förknippade med kolestas eller gulsot.

#### *Angioödem*

Sällsynta fall av angioödem har rapporterats för vildagliptin i samma utsträckning som för kontroller. Ett större antal fall rapporterades när vildagliptin gavs i kombination med en ACE-hämmare. Majoriteten av dessa händelser var lindriga och avklingade under pågående vildagliptinbehandling.

#### *Hypoglykemi*

Hypoglykemi var ovanligt när vildagliptin användes som monoterapi (0,4%) i jämförande kontrollerade monoterapistudier med en aktiv kontroll eller placebo (0,2%). Inga svåra eller allvarliga händelser av hypoglykemi rapporterades. När det användes som tillägg till metformin inträffade hypoglykemi hos 1 % av vildagliptinbehandlade patienter och hos 0,4% av placebobehandlade patienter. När pioglitazon lades till inträffade hypoglykemi hos 0,6% av vildagliptinbehandlade patienter och hos 1,9% av placebobehandlade patienter. När sulfonureid lades till inträffade hypoglykemi hos 1,2% av vildagliptinbehandlade patienter och hos 0,6% av placebobehandlade patienter. När sulfonureid och metformin lades till inträffade hypoglykemi hos 5,1% av vildagliptinbehandlade patienter och hos 1,9% av placebobehandlade patienter. Hos patienter som tog vildagliptin i kombination med insulin var incidensen av hypoglykemi 14% för vildagliptin och 16% för placebo.

### Metformin

#### *Minskad absorption av vitamin B12*

Minskad absorption av vitamin B<sub>12</sub> och minskade serumnivåer har mycket sällsynt observerats hos patienter som fått långtidsbehandling med metformin. Hänsyn bör tas till denna etiologi vid uppkomst av megaloblastisk anemi hos en patient.

#### *Leverfunktion*

Isolerade fall av onormala leverfunktionstester eller hepatit, som avklingat efter utsättande av metformin har rapporterats.

#### *Gastrointestinala störningar*

Gastrointestinala biverkningar är vanligt förekommande i början av behandlingen men försvinner vanligtvis utan åtgärd. För att förhindra dem rekommenderas att metformin tas vid två dagliga doseringstillfällen, under eller efter måltid. En långsam dosökning kan förbättra den gastrointestinala toleransen.

## Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Information om överdosering med Zomarist saknas.

### Vildagliptin

Information om överdosering med vildagliptin är begränsad.

#### Symtom

Information om sannolika symtom på överdosering med vildagliptin har hämtats från en tolerabilitetsstudie på friska försökspersoner som fått stigande doser av vildagliptin i 10 dagar. Vid 400 mg rapporterades tre fall av muskelsmärta och enstaka fall av lätt och övergående parestesi, feber och ödem samt en tillfällig ökning av lipasnivåerna. Vid 600 mg upplevde en försöksperson ödem i fötter och händer samt ökade nivåer av kreatininkinas (CK), ASAT, C-reaktivt protein (CRP) och myoglobin. Tre andra försökspersoner upplevde ödem i fötterna, med parestesi i två fall. Alla symtom och onormala laboratorievärden avklingade utan behandling efter utsättande av studieläkemedlet.

### Metformin

En stor överdos av metformin (eller vid samtidig risk för laktacidosis) kan leda till laktacidosis, vilket är en medicinsk akutsituation och måste behandlas på sjukhus.

#### Behandling

Den effektivaste metoden att avlägsna metformin är hemodialys. Vildagliptin kan emellertid inte avlägsnas med hemodialys, även om den främsta hydrolysmetaboliten (LAY 151) kan det. Stödåtgärder rekommenderas.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel, perorala diabetesmedel, kombinationer, ATC-kod: A10BD08

#### Verkningsmekanism

Zomarist är en kombination av två blodglukossänkande medel med kompletterande verkningsmekanismer för att förbättra den glykemiska kontrollen hos patienter med typ 2 diabetes: vildagliptin, som tillhör klassen öcellsförstärkare och metforminhydroklorid, som tillhör klassen biguanider.

Vildagliptin tillhör klassen öcellsförstärkare och är en potent och selektiv hämmare av dipeptidylpeptidas-4 (DPP-4 hämmare). Metformin verkar främst genom att minska den endogena glukosproduktionen i levern.

#### Farmakodynamisk effekt

##### Vildagliptin

Vildagliptin verkar främst genom att hämma DPP-4, enzym som svarar för nedbrytningen av inkretinhormonerna GLP-1 (glukagonlik peptid-1) och GIP (glukosberoende insulinotropisk polypeptid).

Administrering av vildagliptin leder till en snabb och fullständig hämning av DPP-4-aktiviteten, som leder till ökade endogena nivåer vid fasta och efter måltid av inkretinhormonerna GLP-1 och GIP.

Genom att öka de endogena nivåerna av dessa inkretinhormoner förstärker vildagliptin betacellernas känslighet för glukos, vilket leder till förbättrad glukosberoende utsöndring av insulin. Behandling med vildagliptin 50-100 mg dagligen hos patienter med diabetes typ 2 gav en signifikant förbättring av markörer över betacellsfunktionen inklusive HOMA- $\beta$  (Homeostasis Model Assessment- $\beta$ ), förhållandet mellan proinsulin och insulin och mått på betacellernas respons från ofta tagna måltidstoleranstester. Hos icke-diabetiker (med normal glykemisk kontroll) stimulerar inte vildagliptin insulinutsöndringen och minskar inte glukosnivåerna.

Genom att öka de endogena GLP-1-nivåerna förstärker vildagliptin också alfacellernas känslighet för glukos, vilket leder till mer adekvat glukosberoende glukagonutsöndring.

Den förstärkta ökningen av insulin/glukagon-kvoten under hyperglykemi, på grund av ökade inkretinhormonnivåer, leder till nedgång av glukosproduktionen i levern vid fasta och efter måltid, med reducerad glykemi som följd.

Den kända effekten att ökade GLP-1-nivåer ger fördröjning av ventrikeltömningen har inte observerats vid vildagliptinbehandling.

### Metformin

Metformin är en biguanid med blodglukossänkande effekter, vilket sänker plasmaglukosvärdet både basalt och efter måltid. Det stimulerar inte insulinutsöndringen och orsakar därför inte hypoglykemi eller viktökning.

Metformin kan verka via tre glukossänkande mekanismer:

- genom minskning av glukosproduktionen i levern, till följd av hämning av glukoneogenes och glukogenolys;
- i en muskel, genom en modest ökning av insulinkänsligheten, vilket förbättrar det perifera upptaget och användningen av glukos;
- genom fördröjning av glukosabsorptionen i tarmen.

Metformin stimulerar den intracellulära glykogensyntesen genom att verka på glykogensyntasen och ökar transportkapaciteten för specifika typer av membranglukostransportörer (GLUT-1 och GLUT-4).

Hos människa har metformin gynnsam effekt på lipidmetabolismen, oberoende av dess glykemiska effekt. Detta har visats vid terapeutiska doser i kontrollerade kliniska studier under medellång eller lång tid: metformin minskar serumnivåerna av total kolesterol, LDL-kolesterol och triglycerider.

Den prospektiva, randomiserade UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) har fastställt långtidsnyttan av intensiv kontroll av blodglukosvärdet vid diabetes typ 2. En analys av resultaten hos patienter med övervikt, som fått metformin efter misslyckad behandling med endast diet visade följande:

- en signifikant minskad absolut risk för diabetesrelaterad komplikation i metformingruppen (29,8 händelser/1 000 patientår) jämfört med endast diet (43,3 händelser/1 000 patientår),  $p=0,0023$  samt jämfört med grupperna som fick kombinationsbehandling med en sulfonureid och insulin i monoterapi (40,1 händelser/1 000 patientår),  $p=0,0034$ ;
- en signifikant minskad absolut risk för diabetesrelaterat dödsfall: metformin 7,5 händelser/1 000 patientår, endast diet 12,7 händelser/1 000 patientår,  $p=0,017$ ;
- en signifikant minskad absolut risk för dödsfall, totalt sett: metformin 13,5 händelser/1 000 patientår jämfört med endast diet 20,6 händelser/1 000 patientår ( $p=0,011$ ), samt jämfört med grupperna som fick kombinationsbehandling med en sulfonureid och insulin i monoterapi 18,9 händelser/1 000 patientår ( $p=0,021$ );
- en signifikant minskad absolut risk för hjärtinfarkt: metformin 11 händelser/1 000 patientår, endast diet 18 händelser/1 000 patientår, ( $p=0,01$ ).

## Klinisk effekt och säkerhet

Administrering av vildagliptin som tilläggsbehandling i 6 månader till patienter vars glykemiska kontroll var otillräcklig, trots behandling med metformin i monoterapi, gav ytterligare statistiskt signifikanta, genomsnittliga minskningar i HbA<sub>1c</sub>-värdena jämfört med placebo (skillnader mellan grupperna -0,7 % till -1,1 % för vildagliptin 50 mg respektive 100 mg). Andelen patienter som uppnådde en minskning av HbA<sub>1c</sub> om  $\geq 0,7$  % från utgångsvärdet var statistiskt signifikant högre i båda grupperna som fick vildagliptin + metformin (46 % respektive 60 %), jämfört med den grupp som fick metformin + placebo (20 %).

I en 24-veckors studie på patienter som var otillräckligt kontrollerade med metformin (genomsnittlig daglig dos: 2 020 mg) jämfördes vildagliptin (50 mg två gånger dagligen) med pioglitazon (30 mg en gång dagligen). Med ett utgångsvärde för HbA<sub>1c</sub> på 8,4 % var den genomsnittliga minskningen 0,9 % med vildagliptin som tillägg till metformin och 1,0 % med pioglitazon som tillägg till metformin. En genomsnittlig viktökning om +1,9 kg sågs hos patienter som fick pioglitazon som tillägg till metformin, jämfört med +0,3 kg för de som fick vildagliptin som tillägg till metformin.

I en studie som pågått i 2 år jämfördes vildagliptin (50 mg två gånger dagligen) med glimepirid (upp till 6 mg dagligen – genomsnittlig dos efter 2 år: 4,6 mg) hos patienter behandlade med metformin (genomsnittlig daglig dos: 1 894 mg). Efter 1 år var den genomsnittliga minskningen av HbA<sub>1c</sub> 0,4 % med vildagliptin som tillägg till metformin och 0,5 % med glimepirid som tillägg till metformin från ett genomsnittligt utgångsvärde för HbA<sub>1c</sub> på 7,3 %. Förändringen av kroppsvikten var -0,2 kg med vildagliptin och +1,6 kg med glimepirid. Incidensen av hypoglykemier var signifikant lägre i vildagliptingruppen (1,7 %) jämfört med glimepiridgruppen (16,2 %). Vid studiens slut (efter 2 år) var HbA<sub>1c</sub> för båda behandlingsgrupperna jämförbara med utgångsvärdena, medan förändringen av kroppsvikten och skillnaderna i hypoglykemifrekvensen mellan behandlingsgrupperna kvarstod.

I en 52-veckors studie på patienter som var otillräckligt kontrollerade med metformin (metformindosen vid baseline var 1928 mg/dag) jämfördes vildagliptin (50 mg två gånger dagligen) med gliklazid (genomsnittlig daglig dos: 229,5 mg). Efter ett år var den genomsnittliga minskningen av HbA<sub>1c</sub> -0,81 % med vildagliptin som tillägg till metformin (genomsnittligt utgångsvärde för HbA<sub>1c</sub> var 8,4 %) och -0,85 % med gliklazid som tillägg till metformin (genomsnittligt utgångsvärde för HbA<sub>1c</sub> var 8,5 %), statistisk non-inferiority uppnåddes (95 % CI; -0,11 – 0,20). Förändringen av kroppsvikten var +0,1 kg med vildagliptin jämfört med en viktuppgång på +1,4 kg med gliklazid.

I en 24-veckors studie utvärderades effekten av en fast doskombination med vildagliptin och metformin (gradvist titrerat till en dos av 50 mg/500 mg två gånger dagligen eller 50 mg/1 000 mg två gånger dagligen) som initial behandling hos tidigare icke läkemedelsbehandlade patienter. Med ett utgångsvärde av HbA<sub>1c</sub> på 8,6 %, gav vildagliptin/metformin 50 mg/1 000 mg två gånger dagligen en minskning av HbA<sub>1c</sub> på -1,82 %, vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg två gånger dagligen gav en minskning på -1,61 %, metformin 1 000 mg två gånger dagligen gav en minskning på -1,36 % och vildagliptin 50 mg två gånger dagligen gav en minskning på -1,09 %. Hos patienter med ett utgångsvärde som var  $\geq 10,0$  % observerades en större minskning av HbA<sub>1c</sub>.

En 24-veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie utfördes på 318 patienter för att utvärdera vildagliptins effekt och säkerhet (50 mg två gånger dagligen) i kombination med metformin ( $\geq 1$  500 mg dagligen) och glimepirid ( $\geq 4$  mg dagligen). Vildagliptin i kombination med metformin och glimepirid minskade signifikant HbA<sub>1c</sub> i jämförelse med placebo. Från ett medelbasvärde av HbA<sub>1c</sub> på 8,8 % var den placebojusterade medelminskningen -0,76 %.

En femårig, randomiserad, dubbelblind multicenterstudie (VERIFY) utfördes på patienter med typ 2-diabetes för att utvärdera effekten av en tidigt insatt kombinationsbehandling med vildagliptin och metformin (N=998) jämfört med standardbehandling med initial monoterapi med metformin följt av kombination med vildagliptin (sekventiell behandlingsgrupp) (N=1 003) hos nydiagnostiserade patienter med typ 2-diabetes. Kombinationsregimen av vildagliptin 50 mg två gånger dagligen plus metformin resulterade i en statistiskt och kliniskt signifikant relativ minskning av risken för "tid till bekräftad initial behandlingssvikt" (HbA<sub>1c</sub>-värde  $\geq 7\%$ ) jämfört med metformin som monoterapi i behandlingsnaiva patienter med typ 2-diabetes under den 5 åriga studietiden (HR [95%CI]: 0.51 [0.45, 0.58]; p<0.001). Förekomsten av initial behandlingssvikt (HbA<sub>1c</sub>-värde  $\geq 7\%$ ) sågs hos 429 patienter (43,6%) i kombinationsbehandlingsgruppen och 614 patienter (62,1%) i den sekventiella behandlingsgruppen.

En 24-veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie utfördes på 449 patienter för att utvärdera vildagliptins effekt och säkerhet (50 mg två gånger dagligen) i kombination med en stabil dos av basal eller mix- insulin (daglig medeldos 41 IU), och samtidig användning med metformin (N=276) eller utan samtidig metformin (N=173). Vildagliptin i kombination med insulin minskade signifikant HbA<sub>1c</sub> i jämförelse med placebo. Från ett medelbasvärde av HbA<sub>1c</sub> på 8,8 % var den placebojusterade medelminskningen i den totala populationen -0,72 %. I subgrupperna som behandlats med insulin med samtidig eller utan samtidig användning med metformin så var den placebojusterade medelminskningen av HbA<sub>1c</sub> -0,63 % respektive -0,84 %. Förekomsten av hypoglykemi i den totala populationen var 8,4 % i vildagliptin och 7,2 % i placebogruppen. För patienter som fått vildagliptin uppstod ingen viktökning (+0,2 kg) medan för de som fått placebo uppstod en viktminskning (-0,7 kg).

I en annan 24-veckors studie med patienter med en mer avancerad typ 2 diabetes som var otillräckligt kontrollerade med insulin (kort och medellångverkande, medelinsulindos 80 IU/dag), så var medelminskningen av HbA<sub>1c</sub> när vildagliptin (50 mg två gånger dagligen) adderades till insulin statistiskt signifikant större än med placebo plus insulin (0,5 % mot 0,2 %). Förekomsten av hypoglykemi var lägre i vildagliptingruppen än i placebogruppen (22,9 % mot 29,6 %).

#### Kardiovaskulär risk

En metaanalys av oberoende och prospektivt verifierade hjärt-kärlhändelser från 37 kliniska fas III- och IV-studier som monoterapi och kombinationsterapi med upp till mer än 2 års duration (exponering i medelvärde 50 veckor för vildagliptin och 49 veckor för jämförelseläkemedlen) genomfördes och visade att vildagliptinbehandling inte var associerat med en ökad kardiovaskulär risk mot jämförelseläkemedel. Den sammansatta effektvariabeln av större negativa hjärt-kärlhändelser (major adverse cardiovascular events, MACE) inklusive akut hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulär död, var likartad för vildagliptin jämfört med kombinerade aktiva jämförelseläkemedel och placebo [Mantel-Haenszel risk ratio (M-H RR) 0,82 (95 % CI; 0,61-1,11)]. En MACE inträffade hos 83 av 9 599 (0,86 %) vildagliptinbehandlade patienter och hos 85 av 7 102 (1,20 %) jämförelsebehandlade patienter. Bedömning av varje enskild MACE-händelse visade ingen ökad risk (liknande M-H RR). Bekräftade hjärtsviktshändelser (HF) som definieras som en HF som kräver sjukhusvistelse eller på uppkomst av HF, rapporterades hos 41 (0,43 %) vildagliptinbehandlade patienter och hos 32 (0,45 %) jämförelsebehandlade patienter med M-H RR 1,08 (95 % CI; 0,68-1,70).

#### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för vildagliptin i kombination med metformin, för alla grupper av den pediatrika populationen med diabetes mellitus typ 2 (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Zomarist

#### Absorption

Bioekvivalens har visats mellan Zomarist vid tre dosstyrkor (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg och 50 mg/1 000 mg), jämfört med en fri kombination av vildagliptin och metforminhydrokloridtabletter i motsvarande doser.

Intag av föda påverkar inte absorptionsgraden och absorptionshastigheten av vildagliptin från Zomarist. Absorptionsgraden och absorptionshastigheten av metformin från Zomarist 50 mg/1 000 mg minskade när det gavs tillsammans med föda, vilket avspeglades genom minskat  $C_{\max}$  med 26 % och AUC med 7 % samt fördröjt  $T_{\max}$  (2,0 till 4,0 timmar).

Följande redovisning avspeglar de farmakokinetiska egenskaperna hos de enskilda aktiva substanserna i Zomarist.

### Vildagliptin

#### Absorption

Efter peroral administrering vid fasta absorberas vildagliptin snabbt, och maximala plasmakoncentrationer har observerats efter 1,7 timmar. Intag av föda fördröjer tiden till maximala plasmakoncentrationer något, till 2,5 timmar, men förändrar inte den totala exponeringen (AUC). Administrering av vildagliptin tillsammans med föda resulterade i minskat  $C_{\max}$  (19 %) jämförd med dosering vid fasta. Förändringens storlek är dock inte kliniskt signifikant, och vildagliptin kan därför ges med eller utan föda. Den absoluta biotillgängligheten är 85 %.

#### Distribution

Vildagliptins plasmaproteinbindning är låg (9,3 %) och vildagliptin fördelas jämnt mellan plasma och röda blodkroppar. Vildagliptins genomsnittliga distributionsvolym vid steady state efter intravenös administrering ( $V_{ss}$ ) är 71 liter, vilket tyder på extravaskulär distribution.

#### Metabolism

Metabolism är den främsta eliminationsvägen för vildagliptin hos människa och svarar för 69 % av dosen. Den främsta metaboliten (LAY 151) är farmakologiskt inaktiv och är cyanodelens hydrolysisprodukt, svarar för 57 % av dosen, följt av amidens hydrolysisprodukt (4 % av dosen). DPP-4 bidrar delvis till vildagliptins hydrolysis, baserat på en *in vivo*-studie på råttor med DPP-4-brist. Vildagliptin metaboliseras inte av CYP 450-enzymerna i någon kvantifierbar utsträckning. Således förväntas inte vildagliptins metaboliska clearance påverkas av samtidig behandling med läkemedel som hämmar och/eller inducerar CYP 450. *In vitro*-studier har visat att vildagliptin inte hämmar/inducerar CYP 450-enzymerna. Vildagliptin torde därför inte påverka metabolisk clearance för läkemedel som ges samtidigt och som metaboliseras av CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 eller CYP 3A4/5.

#### Eliminering

Efter peroral administrering av [ $^{14}\text{C}$ ] vildagliptin utsöndrades cirka 85 % av dosen i urin, och 15 % av dosen återfanns i feces. Efter peroral administrering utsöndrades 23 % av vildagliptindosen via njurarna som oförändrat läkemedel. Efter intravenös administrering på friska försökspersoner är vildagliptins totala plasma- och njurclearance 41 liter/timme respektive 13 liter/timme. Den genomsnittliga elimineringshalveringstiden är cirka 2 timmar efter intravenös administrering. Elimineringshalveringstiden är cirka 3 timmar efter peroral administrering.

#### Linjäritet/icke-linjäritet

Vildagliptins  $C_{\max}$  och området under plasmakoncentrationerna kontra tidskurvorna (AUC), ökade på ett i huvudsak dosproportionerligt sätt över det terapeutiska dosområdet.

### Egenskaper hos patienterna

**Kön:** Inga kliniskt relevanta skillnader sågs i vildagliptins farmakokinetik mellan friska manliga och kvinnliga studiepatienter med stor spännvidd vad avser ålder och kroppsmasseindex (BMI). Vildagliptins hämning av DPP-4 påverkas inte av kön.

**Ålder:** Hos friska äldre försökspersoner ( $\geq 70$  år) ökade den totala exponeringen för vildagliptin (100 mg en gång dagligen) med 32 %, med en ökning av den maximala plasmakoncentrationen om 18 %, jämfört med unga friska försökspersoner (18-40 år). Dessa förändringar anses dock inte kliniskt relevanta. Vildagliptins hämning av DPP-4 påverkas inte av ålder.

**Nedsatt leverfunktion:** Hos patienter med lätt, måttligt och gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng A-C) var det ingen signifikant skillnad (maximalt ~30 %) i exponeringen för vildagliptin.

**Nedsatt njurfunktion:** Hos försökspersoner med lätt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion ökade den systemiska exponeringen för vildagliptin ( $C_{\max}$  8-66 %; AUC 32-134 %) och totalt kropps clearance minskade, jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion.

**Etnisk grupp:** Begränsade data visar att ras inte har någon större påverkan på vildagliptins farmakokinetik.

### Metformin

#### Absorption

Efter en peroral dos av metformin uppnås maximal plasmakoncentration ( $C_{\max}$ ) efter cirka 2,5 timmar. Den absoluta biotillgängligheten hos en metformintablett 500 mg är cirka 50-60 % hos friska försökspersoner. Efter en peroral dos återfanns 20-30 % av den icke-absorberade fraktionen i feces.

Efter peroral administrering är metformins absorption mättnadsbar och ofullständig. Det antas att farmakokinetiken hos metforminabsorptionen är icke-linjär. Vid de vanliga metformindoserna och doseringstabellerna uppnås steady state plasmakoncentrationer inom 24-48 timmar och är vanligen mindre än 1  $\mu\text{g/ml}$ . I kontrollerade kliniska prövningar översteg inte de maximala plasmanivåerna av metformin ( $C_{\max}$ ) 4  $\mu\text{g/ml}$ , inte ens vid maximal dosering.

Intag av föda fördröjer och minskar absorptionsgraden av metformin något. Efter administrering av en dos om 850 mg var den maximala plasmakoncentrationen 40 % lägre, AUC minskat med 25 % och tiden till maximal plasmakoncentration förlängd med 35 minuter. Den kliniska relevansen för denna nedgång är okänd.

#### Distribution

Plasmaproteinbindningen är försumbar. Metformin tas upp i erythrocyter. Distributionsmedelvärdet ( $V_d$ ) låg mellan 63 och 276 liter.

#### Metabolism

Metformin utsöndras oförändrat i urinen. Inga metaboliter har identifierats hos människa.

#### Eliminering

Metformin elimineras genom renal utsöndring. Metformins renala clearance är  $>400$  ml/min, vilket tyder på att metformin elimineras genom glomerulär filtration och tubulär sekretion. Efter en peroral dos är den skenbara terminala elimineringshalveringstiden cirka 6,5 timmar. När njurfunktionen är nedsatt minskar njurclearance proportionellt med kreatininclearance. Således förlängs elimineringshalveringstiden, vilket leder till ökade nivåer av metformin i plasma.



### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurstudier under upp till 13 veckor har utförts med de kombinerade substanserna i Zomarist. Ingen ny toxicitet har identifierats med denna kombination. Följande data är resultat från studier som utförts individuellt med vildagliptin eller metformin.

#### Vildagliptin

Intrakardiella fördröjningar i impulsöverledningen har observerats hos hund med en icke-effekt dosnivå ("no effect level") om 15 mg/kg (7-faldigt högre exponering än hos människa baserat på  $C_{max}$ ).

Ansamling av skummiga alveolära makrofager i lungan sågs hos råtta och mus. Icke-effekt dosnivå på råtta var 25 mg/kg (5-faldigt högre exponering än hos människa baserat på AUC) och på mus 750 mg/kg (142-faldigt högre exponering än hos människa).

Gastrointestinala symtom, särskilt mjuk avföring, slemmig avföring, diarré och, vid högre doser, blod i avföringen sågs hos hund. Icke-effekt dosnivån har inte fastställts.

Vildagliptin var inte mutagent i traditionella *in vitro* och *in vivo* gentoxicitetsstudier.

En studie av fertilitet och tidig embryonal utveckling som utförts på råtta har inte visat några tecken på försämring vad gäller fertilitet, reproduktion eller tidig embryonal utveckling på grund av vildagliptin. Embryofoetal toxicitet har utvärderats hos råtta och kanin. Ökad incidens av vågformade revben har observerats hos råtta i samband med reducerad kroppsvikt hos modern med en icke-effekt dosnivå om 75 mg/kg (10-faldigt högre exponering än hos människa). Minskad fostervikt och skeletala variationer, vilket tyder på fördröjning i utvecklingen, sågs hos kanin endast i samband med svår maternell toxicitet, med en icke-effekt dosnivå om 50 mg/kg (9-faldigt högre exponering än hos människa). En pre- och postnatal utvecklingsstudie har utförts på råtta. Fynd har endast observerats i samband med maternell toxicitet vid  $\geq 150$  mg/kg och inkluderade en tillfällig minskning i kroppsvikten och reducerad motorisk aktivitet i F1-generationen.

En karcinogenicitetsstudie har utförts under 2 år på råtta med perorala doser upp till 900 mg/kg (cirka 200 gånger högre exponering än hos människa med maximalt rekommenderad dos). Ingen ökad tumörförekomst sågs, som kunde hänföras till vildagliptin. En annan karcinogenicitetsstudie har utförts under 2 år på mus med perorala doser upp till 1 000 mg/kg. Ökad förekomst av adenokarcinom i bröst samt hemangiosarkom observerades, med icke-effekt dosnivåer om 500 mg/kg (59-faldigt högre exponering än hos människa) respektive 100 mg/kg (16-faldigt högre exponering än hos människa). Den ökade incidensen av dessa tumörer hos mus anses inte utgöra någon signifikant risk hos människa, baserat på avsaknad av gentoxisk potential hos vildagliptin och dess huvudmetabolit, förekomsten av tumörer endast hos en art och höga systemiska exponeringskvoter när tumörerna observerades.

I en 13-veckors toxikologistudie på cynomolgusapa har hudskador rapporterats vid doser  $\geq 5$  mg/kg/dag. Dessa var konsekvent lokaliserade till extremiteterna (händer, fötter, öron och svans). Vid en dos om 5 mg/kg/dag (ungefär motsvarande AUC-exponeringen hos människa vid en dos om 100 mg) observerades endast blåsor. Dessa var reversibla trots fortsatt behandling och förknippades inte med onormal histopatologi. Flagnande och avskalad hud, skorpor och sår på svansen med motsvarande histopatologiska förändringar observerades vid doser  $\geq 20$  mg/kg/dag (cirka 3 gånger högre AUC-exponering än hos människa vid en dos om 100 mg). Nekrotiska skador på svansen observerades vid  $\geq 80$  mg/kg/dag. Hudskadorna var inte reversibla under en återhämningsperiod om 4 veckor hos apor som behandlats med 160 mg/kg/dag.

#### Metformin

Gångse studier på metformin avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Hydroxipropylcellulosa  
Magnesiumstearat

#### Filmhölje

Hypromellos  
Titandioxid (E 171)  
Gul järnoxid (E 172)  
Makrogol 4000  
Talk

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

PA/alu/PVC/alu 2 år  
PCTFE/PVC/alu 18 månader  
PVC/PE/PVDC/alu 18 månader

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.  
Förvaras i originalförpackningen (blister). Fuktkänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Aluminium/Aluminium (PA/alu/PVC/alu) blister  
Finns i förpackningar om 10, 30, 60, 120, 180 eller 360 filmdragerade tabletter och i multipelförpackningar innehållande 120 (2 förpackningar med 60), 180 (3 förpackningar med 60) eller 360 (6 förpackningar med 60) filmdragerade tabletter.

Polyklortrifluoreten (PCTFE/PVC/alu) blister  
Finns i förpackningar om 10, 30, 60, 120, 180 eller 360 filmdragerade tabletter och i multipelförpackningar innehållande 120 (2 förpackningar med 60), 180 (3 förpackningar med 60) eller 360 (6 förpackningar med 60) filmdragerade tabletter.

Polyvinylklorid/Polyetylen/Polyvinylidenklorid/Aluminium (PVC/PE/PVDC/alu) blister  
Finns i förpackningar om 10, 30, 60, 120, 180 eller 360 filmdragerade tabletter och i multipelförpackningar innehållande 120 (2 förpackningar med 60), 180 (3 förpackningar med 60) eller 360 (6 förpackningar med 60) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar och styrkor att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

### Zomarist 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter

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

### Zomarist 50 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

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

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 01 december 2008  
Datum för den senaste förnyelsen: 31 juli 2013

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovškova ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovenien

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG FÖR ENHETSFÖRPACKNING**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Zomarist 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter  
vildagliptin/metforminhydroklorid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 50 mg vildagliptin och 850 mg metforminhydroklorid (motsvarande 660 mg metformin).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

10 filmdragerade tabletter  
30 filmdragerade tabletter  
60 filmdragerade tabletter  
120 filmdragerade tabletter  
180 filmdragerade tabletter  
360 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.  
Förvaras i originalförpackningen (blister). Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSÄTSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Zomarist 50 mg/850 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Zomarist 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter  
vildagliptin/metforminhydroklorid

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Novartis Europharm Limited

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG SOM INTERMEDIÄRFÖRPACKNING DEL AV MULTIPELFÖRPACKNING  
(UTAN "BLUE BOX")**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Zomarist 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter  
vildagliptin/metforminhydroklorid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 50 mg vildagliptin och 850 mg metforminhydroklorid (motsvarande 660 mg metformin).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

60 filmdragerade tabletter  
Beståndsdel av multipelförpackning. Ska ej säljas separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.  
Förvaras i originalförpackningen (blister). Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Zomarist 50 mg/850 mg

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG PÅ MULTIFÖRPACKNING (INKLUSIVE "BLUE BOX")**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Zomarist 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter  
vildagliptin/metforminhydroklorid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 50 mg vildagliptin och 850 mg metforminhydroklorid (motsvarande 660 mg metformin).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

Multipelförpackning: 120 (2 förpackningar med 60) filmdragerade tabletter.  
Multipelförpackning: 180 (3 förpackningar med 60) filmdragerade tabletter.  
Multipelförpackning: 360 (6 förpackningar med 60) filmdragerade tabletter.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.  
Förvaras i originalförpackningen (blister). Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Zomarist 50 mg/850 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****KARTONG FÖR ENHETSFÖRPACKNING****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Zomarist 50 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter  
vildagliptin/metforminhydroklorid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 50 mg vildagliptin och 1 000 mg metforminhydroklorid (motsvarande 780 mg metformin).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN****4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

10 filmdragerade tabletter  
30 filmdragerade tabletter  
60 filmdragerade tabletter  
120 filmdragerade tabletter  
180 filmdragerade tabletter  
360 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.  
Förvaras i originalförpackningen (blister). Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSÄTSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Zomarist 50 mg/1 000 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Zomarist 50 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter  
vildagliptin/metforminhydroklorid

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Novartis Europharm Limited

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG SOM INTERMEDIÄRFÖRPACKNING DEL AV MULTIPELFÖRPACKNING  
(UTAN "BLUE BOX")**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Zomarist 50 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter  
vildagliptin/metforminhydroklorid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 50 mg vildagliptin och 1 000 mg metforminhydroklorid (motsvarande 780 mg metformin).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

60 filmdragerade tabletter  
Beståndsdel av multipelförpackning. Ska ej säljas separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.  
Förvaras i originalförpackningen (blister). Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Zomarist 50 mg/1 000 mg

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG PÅ MULTIFÖRPACKNING (INKLUSIVE "BLUE BOX")**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Zomarist 50 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter  
vildagliptin/metforminhydroklorid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 50 mg vildagliptin och 1 000 mg metforminhydroklorid (motsvarande 780 mg metformin).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

Multipelförpackning: 120 (2 förpackning med 60) filmdragerade tabletter.  
Multipelförpackning: 180 (3 förpackningar med 60) filmdragerade tabletter.  
Multipelförpackning: 360 (6 förpackningar med 60) filmdragerade tabletter.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.  
Förvaras i originalförpackningen (blister). Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Zomarist 50 mg/1 000 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN



## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Zomarist 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter Zomarist 50 mg/1000 mg filmdragerade tabletter vildagliptin/metforminhydroklorid**

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Zomarist är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Zomarist
3. Hur du tar Zomarist
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zomarist ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Zomarist är och vad det används för**

De aktiva substanserna i Zomarist, vildagliptin och metformin, tillhör en grupp läkemedel som kallas ”perorala diabetesmedel”.

Zomarist används vid behandling av vuxna patienter med typ 2-diabetes. Denna typ av diabetes kallas också icke-insulinberoende diabetes mellitus. Zomarist används när sjukdomen inte kan regleras med endast kost och motion och/eller med andra läkemedel som används vid behandling av diabetes (insulin eller sulfonureider).

Typ 2-diabetes utvecklas om kroppen inte producerar tillräckligt med insulin eller om det insulin som kroppen producerar inte fungerar så bra som det borde. Diabetes kan också utvecklas om kroppen producerar för mycket glukagon.

Både insulin och glukagon produceras i bukspottkörteln. Insulin hjälper till att sänka blodsockernivån, särskilt efter måltiderna. Glukagon sätter igång sockerproduktionen i levern, vilket gör att blodsockernivån stiger.

#### **Hur Zomarist fungerar**

ZomaristBåda de aktiva substanserna, vildagliptin och metformin, hjälper till att reglera blodsockernivån. Substansen vildagliptin verkar genom att få bukspottkörteln att producera mer insulin och mindre glukagon. Substansen metformin verkar genom att hjälpa kroppen att använda insulin på ett bättre sätt. Denna medicin har visats sänka blodsockret, vilket kan hjälpa till att förhindra komplikationer av din diabetes.

## 2. Vad du behöver veta innan du tar Zomarist

### Ta inte Zomarist

- om du är allergisk mot vildagliptin, metformin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Om du tror att du kan vara allergisk mot något av dessa innehållsämnen, ta inte Zomarist utan tala med läkare.
- om du har okontrollerad diabetes, med exempelvis svår hyperglykemi (högt blodsocker), illamående, kräkningar, diarré, snabb viktning, laktatacidos (se "Risk för laktatacidos" nedan) eller ketoacidosis. Ketoacidosis är ett tillstånd där ämnen som kallas ketonkroppar ansamlas i blodet, vilket kan leda till diabetisk prekoma. Symtomen är bland annat magont, snabb och djup andning, sömnlighet eller att din andedräkt får en annorlunda, fruktig lukt.
- om du nyligen har haft hjärtattack eller om du har hjärtsvikt eller allvarliga problem med blodcirkulationen eller svårigheter att andas, kan vara tecken på hjärtsjukdom.
- om du har kraftigt nedsatt njurfunktion.
- om du har en svår infektion eller om du är allvarligt uttorkad (har förlorat mycket vatten från kroppen).
- om du ska genomgå kontraströntgen (en speciell typ av röntgen med injektion av färgämne). Se även informationen om detta i avsnittet "Varningar och försiktighet med Zomarist".
- om du har en leversjukdom.
- om du dricker för mycket alkohol (antingen du gör det varje dag eller endast periodvis).
- om du ammar (se även under "Graviditet och amning").

### Varningar och försiktighet

#### Risk för laktatacidos

Zomarist kan orsaka den mycket sällsynta, men mycket allvarliga, biverkningen laktatacidos, i synnerhet om dina njurar inte fungerar som de ska. Risken för att utveckla laktatacidos är också förhöjd vid okontrollerad diabetes, svåra infektioner, långvarig fasta eller alkoholintag, uttorkning (se mer information nedan), leverproblem och tillstånd där en del av kroppen har minskad syretillförsel (bland annat akut svår hjärtsjukdom).

Om något av ovanstående gäller dig ska du tala med läkare för närmare anvisningar.

**Sluta ta Zomarist under en kortare tid om du har ett tillstånd som kan vara förknippat med uttorkning**, så som kraftiga kräkningar, diarré, feber, exponering för värme eller om du dricker mindre vätska än normalt. Tala med läkare för närmare anvisningar.

**Sluta ta Zomarist och kontakta omedelbart läkare eller närmaste sjukhus om du får något av symtomen på laktatacidos** eftersom tillståndet kan leda till koma.

Symtomen på laktatacidos är bland annat:

- kräkningar
- buksmärta (magont)
- muskelkramper
- en allmän känsla av att inte må bra och uttalad trötthet
- svårt att andas
- sänkt kroppstemperatur och puls.

Laktatacidos är ett akut medicinskt tillstånd som måste behandlas på sjukhus.

Zomarist ersätter inte insulin. Du bör därför inte ta Zomarist för behandling av typ 1-diabetes.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Zomarist om du har eller har haft en sjukdom i bukspottkörteln.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Zomarist om du tar ett diabetesläkemedel känt som en sulfonureid. Din läkare kan vilja sänka din dos av sulfonureiden när du tar den tillsammans med Zomarist för att undvika ett lågt blodsocker (hypoglykemi).

Om du har tagit vildagliptin tidigare men blivit tvungen att sluta ta det på grund av leversjukdom, ska du inte ta detta läkemedel.

Diabeteshudåkommor är en vanlig komplikation hos diabetiker. Därför rekommenderas du att följa de råd du får av läkare eller sjuksköterska för hud och fotvård. Du rekommenderas även att vara särskilt uppmärksam på uppkomst av blåsor eller sår när du tar Zomarist. Skulle något av detta uppträda, kontakta snarast läkare.

Om du ska genomgå en större operation måste du sluta ta Zomarist under operationen och en viss tid efter den. Läkaren avgör när du måste sluta ta Zomarist och när du ska börja ta det igen.

Leverfunktionstest kommer att göras innan du påbörjar behandling med Zomarist, med tre månaders intervall under första året och periodvis därefter. Detta är för att så tidigt som möjligt upptäcka förhöjda leverenzymvärden.

Under behandling med Zomarist kommer läkaren att kontrollera din njurfunktion minst en gång om året eller oftare om du är äldre och/eller om din njurfunktion försämras.

Läkaren tar regelbundet blod- och urinprov för kontroll av ditt blodsocker.

### **Barn och ungdomar**

Användning av Zomarist till barn och ungdomar upp till 18 års ålder rekommenderas inte.

### **Andra läkemedel och Zomarist**

Om du behöver få en injektion i blodet med kontrastmedel som innehåller jod, till exempel i samband med röntgen eller datortomografi måste du sluta ta Zomarist före eller vid tidpunkten för injektionen.. Läkaren avgör när du måste sluta ta Zomarist och när du ska börja ta det igen.

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Du kan behöva göra fler blodsocker- och njurfunktionstester, eller så kan läkaren behöva justera dosen av Zomarist. Det är särskilt viktigt att du nämner följande:

- glukokortikoider som vanligen används vid behandling av inflammation
- beta-2-agonister som vanligen används vid behandling av andningsproblem
- andra läkemedel mot diabetes
- läkemedel som ökar urinproduktionen (diuretika)
- läkemedel som används för att behandla smärta och inflammation (NSAID-läkemedel och COX 2-hämmare, så som ibuprofen och celecoxib)
- vissa läkemedel för behandling av högt blodtryck (ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister)
- vissa läkemedel som påverkar sköldkörteln
- vissa läkemedel som påverkar nervsystemet.
- vissa läkemedel som används för att behandla kärlkramp (t.ex. ranolazin)
- vissa läkemedel som används för att behandla hiv-infektion (t.ex. dolutegravir)
- vissa läkemedel som används för att behandla en viss typ av sköldkörtelcancer (medullär sköldkörtelcancer) (t.ex. vandetanib)
- vissa läkemedel som används för att behandla halsbränna och magsår (t.ex. cimetidin)
- 

### **Zomarist med alkohol**

Undvik högt alkoholintag medan du tar Zomarist eftersom alkohol kan öka risken för laktatacidos (se avsnittet "Eventuella biverkningar").

### **Graviditet och amning**

- Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Läkaren kommer att diskutera med dig om den eventuella risken med att ta Zomarist under graviditet.
- Ta inte Zomarist om du är gravid eller ammar (se även ”Ta inte Zomarist”).

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Om du känner dig yr när du tar Zomarist, kör inte bil och använd inte verktyg eller maskiner.

## **3. Hur du tar Zomarist**

Dosen Zomarist varierar mellan olika personer beroende på deras sjukdomstillstånd. Läkaren kommer att tala om exakt vilken dos du ska ta av Zomarist.

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Den rekommenderade dosen är en filmdragerad tablett av antingen 50 mg/850 mg eller 50 mg/1 000 mg två gånger dagligen.

Om du har nedsatt njurfunktion kan din läkare förskriva en lägre dos. Din läkare kan också förskriva en lägre dos om du tar ett diabetesläkemedel känt som en sulfonureid.

Din läkare kan förskriva detta läkemedel ensamt eller tillsammans med vissa andra läkemedel som sänker din blodsockernivå.

### **När och hur du ska ta Zomarist**

- Svälj tabletterna hela tillsammans med ett glas vatten.
- Ta en tablett på morgonen och en på kvällen i samband med eller strax efter måltid. Om tablettens tas strax efter måltid minskas risken för magproblem.

Fortsätt att följa de kostråd du fått av läkaren, särskilt om du följer ett kostprogram för viktkontroll. Fortsätt med detta när du tar Zomarist.

### **Om du har tagit för stor mängd av Zomarist**

Om du tar för många tabletter av Zomarist, eller om någon annan tar dina tabletter, kontakta genast läkare eller apotekspersonal. Du kan behöva läkartillsyn. Om du måste åka till läkare eller sjukhus, ta med läkemedelsförpackningen och denna bipacksedel.

### **Om du har glömt att ta Zomarist**

Om du glömmet att ta en tablett, ta den vid nästa måltid, såvida det inte är dags att ta nästa dos. Ta inte dubbel dos (två tabletter på samma gång) för att kompensera för glömd tablett.

### **Om du slutar att ta Zomarist**

Fortsätt att ta detta läkemedel så länge som din läkare förskriver det så att det fortsatt kan kontrollera ditt blodsocker. Sluta inte att ta Zomarist, såvida inte läkaren säger till dig det. Tala med läkare om du har några frågor om hur länge du ska ta detta läkemedel.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

#### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Du ska **sluta ta Zomarist och omedelbart uppsöka läkare** om du får följande biverkningar:

- **Laktoacidosis** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 patienter) Zomarist kan orsaka den mycket sällsynta men mycket allvarliga biverkningen laktatacidosis (se avsnittet "Varningar och försiktighet"). Om detta händer dig måste du **sluta ta Zomarist och genast kontakta läkare eller närmaste sjukhus** eftersom laktatacidosis kan leda till koma.
- **Angioödem** (sällsynt; förekommer hos upp till 1 av 1 000 patienter): Symtom inkluderar svullnad av ansikte, tunga eller svalg, svårt att svälja, svårt att andas, plötslig uppkomst av utslag eller nässelfeber, vilka kan vara tecken på en reaktion som kallas "angioödem".
- **Leversjukdom (hepatit)** (mindre vanlig; förekommer hos upp till 1 användare av 100): Symtom inkluderar guldfärgad hud och guldfärgade ögonvitor, illamående, minskad aptit eller mörkfärgad urin, vilka kan vara tecken på leversjukdom (hepatit).
- **Inflammation i bukspottkörteln (pankreatit)** (mindre vanliga; förekommer hos upp till 1 av 100 patienter): Symtom inkluderar svår och ihållande smärta i buken, som kan nå bak till din rygg, liksom illamående och kräkningar.

#### Andra biverkningar

Vissa patienter har upplevt följande biverkningar när de tar Zomarist:

- **Vanliga** (förekommer hos upp till 1 av 10 patienter): halsont, rinnande näsa, feber, kliande utslag, överdriven svettning, ledvärk, yrsel, huvudvärk, dartringar som inte kan kontrolleras, förstoppning, illamående, kräkningar, diarré, gasbildning, halsbränna, smärta i eller runt magen (buksmärta).
- **Mindre vanliga** (förekommer hos upp till 1 av 100 patienter): trötthet, svaghet, metallsmak i munnen, lågt blodglukos, aptitförlust, svullnad i händer, anklar eller fötter (ödem), frossa, inflammation i bukspottkörteln, muskelsmärta.
- **Mycket sällsynta** (förekommer hos upp till 1 av 10 000 patienter): halsont, rinnande näsa, feber; tecken på hög nivå av mjölksyra i blodet (s k laktatacidosis) såsom trötthet eller yrsel, kraftigt illamående eller kräkningar, buksmärta, oregelbundna hjärtslag eller djup, snabb andning; hudrodnad, klåda; sänkt vitamin B12 nivå (blekhet, trötthet, mentala symtom som förvirring och minnesstörning).

Efter att läkemedlet godkännts för försäljning har även följande biverkningar rapporterats:

- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): lokaliserad avflagningshud eller blåsor, inflammation i blodkärlen (vaskulit) vilket kan resultera i hudutslag eller spetsiga, platta, röda, runda prickar under hudens yta eller blåmärken.

#### Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

#### 5. Hur Zomarist ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på blisterförpackningen eller på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras vid högst 30 °C.
- Förvaras i originalförpackningen (blister). Fuktkänsligt.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är vildagliptin och metforminhydroklorid.
- Varje Zomarist 50 mg/850 mg filmdragerad tablett innehåller 50 mg vildagliptin och 850 mg metforminhydroklorid (motsvarande 660 mg metformin).
- Varje Zomarist 50 mg/1 000 mg filmdragerad tablett innehåller 50 mg vildagliptin och 1 000 mg metforminhydroklorid (motsvarande 780 mg metformin).
- Övriga innehållsämnen är hydroxipropylcellulosa, magnesiumstearat, hypromellos, titandioxid (E 171), gul järnoxid (E 172), Makrogol 4000 och talk.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Zomarist 50 mg/850 mg är en gul, oval, filmdragerad tablett. Ena sidan är präglad med "NVR" och andra sidan med "SEH".

Zomarist 50 mg/1 000 mg är en mörkgul, oval, filmdragerad tablett. Ena sidan är präglad med "NVR" och andra sidan med "FLO".

Zomarist finns i förpackningar om 10, 30, 60, 120, 180 eller 360 filmdragerade tabletter och i multipelförpackningar innehållande 120 (2x60), 180 (3x60) eller 360 (6x60) filmdragerade tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar och tablettstyrkor att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning

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

### Tillverkare

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovškova ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovenien

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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



**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>