

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zomarist 50 mg/850 mg tabletki powlekane
Zomarist 50 mg/1000 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Zomarist 50 mg/850 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg wildagliptyny i 850 mg metforminy chlorowodoru (co odpowiada 660 mg metforminy).

Zomarist 50 mg/1000 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg wildagliptyny i 1000 mg metforminy chlorowodoru (co odpowiada 780 mg metforminy).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Zomarist 50 mg/850 mg tabletki powlekane

Żółta, owalna tabletka powlekana o ściętych brzegach, z napisem „NVR” po jednej stronie i „SEH” po przeciwnej stronie tabletki.

Zomarist 50 mg/1000 mg tabletki powlekane

Ciemno żółta, owalna tabletka powlekana o ściętych brzegach, z napisem „NVR” po jednej stronie i „FLO” po przeciwnej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Zomarist jest wskazany do stosowania jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych w celu poprawy kontroli glikemii u osób dorosłych z cukrzycą typu 2:

- u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii po zastosowaniu chlorowodoru metforminy w monoterapii.
- u pacjentów już leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z chlorowodorkiem metforminy, w postaci oddzielnych tabletek.
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, w tym z insuliną, gdy produkty te nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii (dostępne dane o różnych terapiach skojarzonych, patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli z prawidłową czynnością nerek ($GFR \geq 90$ ml/min)

Dawkę produktu leczniczego Zomarist w leczeniu przeciwcukrzycowym należy ustalać indywidualnie, na podstawie aktualnego schematu leczenia pacjenta, skuteczności i tolerancji terapii,

nie przekraczając maksymalnej zalecanej dawki dobowej wynoszącej 100 mg wildagliptyny. Leczenie produktem leczniczym Zomarist można rozpoczynać od dawek 50 mg/850 mg lub 50 mg/1000 mg podawanych dwa razy na dobę, stosując jedną tabletkę rano i jedną wieczorem.

- U pacjentów, u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana, pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii:

Dawka początkowa produktu leczniczego Zomarist powinna zapewnić dostarczenie 50 mg wildagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz metforminy w dawce aktualnie przyjmowanej przez pacjenta.

- U pacjentów wcześniej stosujących jednocześnie wildagliptynę i metforminę w oddzielnych tabletkach:

Podawanie produktu leczniczego Zomarist należy rozpoczynać od dawki wildagliptyny i metforminy aktualnie stosowanej przez pacjenta.

- U pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii pomimo zastosowania dwulekowej terapii skojarzonej - metforminy z sulfonilomocznikiem:

Dawka produktu leczniczego Zomarist powinna zapewnić dostarczenie 50 mg wildagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz metforminy w dawce zbliżonej do dawki aktualnie stosowanej przez pacjenta. W przypadku, gdy produkt Zomarist jest stosowany w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem, w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii można rozważyć podanie mniejszej dawki sulfonilomocznika.

- U pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii pomimo zastosowania dwulekowej terapii skojarzonej - insuliny z metforminą w maksymalnie tolerowanej dawce:

Dawka produktu leczniczego Zomarist powinna zapewnić dostarczenie 50 mg wildagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz metforminy w dawce zbliżonej do dawki aktualnie przyjmowanej przez pacjenta.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności wildagliptyny i metforminy w trzylekowej terapii doustnej - w skojarzeniu z tiazolidynodionem.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat)

Metformina jest wydalana przez nerki, a u pacjentów w podeszłym wieku występuje skłonność do pogarszania się czynności nerek. Dlatego u osób w podeszłym wieku stosujących produkt leczniczy Zomarist, należy regularnie kontrolować czynność nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Wartość GFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem zawierającym metforminę, a następnie co najmniej raz na rok. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem dalszego pogorszenia czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3–6 miesięcy.

Maksymalna dawka dobową metforminy powinna być optymalnie podzielona na 2–3 dawki na dobę. Przed rozważeniem rozpoczęcia leczenia metforminą u pacjentów z wartością GFR < 60 ml/min, należy przeanalizować czynniki mogące zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt 4.4).

Jeśli nie ma postaci produktu Zomarist o odpowiedniej mocy, należy zastosować jego poszczególne składniki osobno zamiast produktu złożonego o ustalonej dawce.

GFR ml/min	Metformina	Wildagliptyna
60-89	Maksymalna dawka dobową wynosi 3000 mg. Można rozważyć zmniejszenie dawki w reakcji na pogarszającą się czynność nerek.	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
45-59	Maksymalna dawka dobową wynosi 2000 mg. Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.	Maksymalna dawka dobową wynosi 50 mg.
30-44	Maksymalna dawka dobową wynosi 1000 mg. Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.	
<30	Metformina jest przeciwwskazana.	

Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy stosować produktu leczniczego Zomarist u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tym u pacjentów, u których aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) przed zastosowaniem leczenia przekraczała ponad 3 razy górną granicę normy (ULN – ang. upper limit of normal) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.8).

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Zomarist nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży (< 18 lat). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Zomarist u dzieci i młodzieży (< 18 lat). Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Przyjmowanie produktu leczniczego Zomarist podczas posiłku lub zaraz po posiłku może zmniejszyć objawy ze strony żołądka i jelit związane ze stosowaniem metforminy (patrz także punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Każdy rodzaj ostrej kwasicy metabolicznej (takiej jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa);
- Cukrzycowy stan przedśpiączkowy;
- Ciężka niewydolność nerek (GFR < 30 ml/min) (patrz punkt 4.4);
- Stany ostre, które mogą zaburzać czynność nerek, takie jak:
 - odwodnienie,
 - ciężkie zakażenie,
 - wstrząs,
 - donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod (patrz punkt 4.4);
- Ostra lub przewlekła choroba, która może być przyczyną niedotlenienia tkanek, taka jak:
 - niewydolność serca lub układu oddechowego,
 - niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego,
 - wstrząs;
- Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8);
- Ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm;
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produkt leczniczy Zomarist nie zastępuje insuliny u pacjentów wymagających podawania insuliny i nie należy go podawać pacjentom z cukrzycą typu 1.

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa, bardzo rzadkie ale ciężkie powikłanie metaboliczne, występuje najczęściej w ostrym pogorszeniu czynności nerek, chorobach układu krążenia lub chorobach układu oddechowego, lub posocznicy. W przypadkach nagłego pogorszenia czynności nerek dochodzi do kumulacji metforminy, co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej.

W przypadku odwodnienia (ciężka biegunka lub wymioty, gorączka lub zmniejszona podaż płynów) należy tymczasowo wstrzymać stosowanie metforminy i zalecane jest zwrócenie się do lekarza.

U pacjentów leczonych metforminą należy ostrożnie rozpoczynać leczenie produktami leczniczymi, które mogą ciężko zaburzyć czynność nerek (takimi jak leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne lub NLPZ). Inne czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej to nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby, źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie i wszelkie stany związane z niedotlenieniem, jak również jednoczesne stosowanie produktów leczniczych mogących wywołać kwasicę mleczanową (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy poinformować o ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasicę mleczanową charakteryzuje występowanie duszności kwasicznej, bólu brzucha, skurczów mięśni, astenii i hipotermii, po której następuje śpiączka. W razie wystąpienia podejrzanych objawów pacjent powinien odstawić metforminę i szukać natychmiastowej pomocy medycznej. Odchylenia od wartości prawidłowych w wynikach badań laboratoryjnych obejmują zmniejszenie wartości pH krwi (< 7,35), zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu (> 5 mmol/l) oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku mleczanów do pirogronianów.

Podawanie środków kontrastowych zawierających jod

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może doprowadzić do nefropatii wywołanej środkiem kontrastowym, powodując kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Należy przerwać stosowanie metforminy przed badaniem lub podczas badania obrazowego i nie stosować jej przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie metforminy pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Pacjenci ze stwierdzonymi lub podejrzanymi chorobami mitochondrialnymi

U pacjentów ze stwierdzonymi chorobami mitochondrialnymi, takimi jak zespół encefalopatii mitochondrialnej z kwasicą mleczanową i incydentami podobnymi do udarów (MELAS, ang. mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes) oraz cukrzyca z głuchotą dziedziczna w sposób matczyzny (MIDD, ang. maternal inherited diabetes and deafness), stosowanie metforminy nie jest zalecane z powodu ryzyka nasilenia kwasicy mleczanowej i powikłań neurologicznych, co może prowadzić do nasilenia choroby.

Jeśli u pacjenta po przyjęciu metforminy wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o zespole MELAS lub MIDD, należy natychmiast przerwać leczenie metforminą i przeprowadzić szybką ocenę diagnostyczną.

Czynność nerek

Wartość GFR powinna być oznaczona przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu, patrz punkt 4.2. Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z GFR < 30 ml/min i

należy ją tymczasowo odstawić w razie występowania stanów wpływających na czynność nerek, patrz punkt 4.3.

Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie produkty lecznicze, które mogą wpłynąć na czynność nerek, powodować istotne zmiany hemodynamiczne lub hamować transport nerkowy i zwiększać ogólnoustrojową ekspozycję na metforminę (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy stosować produktu leczniczego Zomarist u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tym u pacjentów, u których aktywność AlAT lub AspAT przed zastosowaniem leczenia przekraczała ponad 3 razy ULN (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.8).

Monitorowanie enzymów wątrobowych

Zaburzenia czynności wątroby (w tym zapalenie wątroby) po zastosowaniu wildagliptyny zgłaszano rzadko. W przypadkach tych, przebiegały one zazwyczaj bezobjawowo, bez następstw klinicznych, a wyniki prób czynnościowych wątroby wracały do normy po zaprzestaniu leczenia. Próby czynnościowe wątroby należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Zomarist w celu poznania wartości wyjściowej u danego pacjenta. Czynność wątroby należy monitorować w czasie leczenia produktem leczniczym Zomarist w odstępach trzymiesięcznych w czasie pierwszego roku, a następnie okresowo. U pacjentów, u których wystąpi zwiększona aktywność aminotransferaz, należy wykonać powtórnie próby wątrobowe w celu potwierdzenia wcześniejszego wyniku. Kolejne badania powinny być wykonywane często, aż do ustąpienia zaburzenia(ń). W razie utrzymywania się aktywności AspAT lub AlAT co najmniej 3 razy większej od górnej granicy normy, zaleca się zaprzestanie leczenia produktem leczniczym Zomarist. Pacjenci, u których wystąpi żółtaczka lub inne objawy wskazujące na zaburzenia czynności wątroby powinni przerwać stosowanie produktu leczniczego Zomarist.

Po przerwaniu leczenia produktem leczniczym Zomarist i uzyskaniu prawidłowych wyników prób czynnościowych wątroby, nie należy ponownie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Zomarist.

Zaburzenia skóry

Podczas nieklinicznych badań toksykologicznych zgłaszano występowanie zmian chorobowych skóry, w tym powstawanie pęcherzy i owrzodzeń na kończynach u małp, którym podawano wildagliptynę (patrz punkt 5.3). Mimo iż w badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększonej częstości występowania zmian chorobowych skóry, istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania produktu leczniczego u pacjentów ze skórnymi powikłaniami cukrzycowymi. Ponadto, po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki występowania pęcherzowych i złuszcających zmian skórnych. Z tego względu, w ramach rutynowego postępowania z pacjentami chorymi na cukrzycę, zaleca się monitorowanie zaburzeń skóry, takich jak powstawanie pęcherzy i owrzodzeń.

Ostre zapalenie trzustki

Stosowanie wildagliptyny jest związane z ryzykiem wystąpienia ostrego zapalenia trzustki. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznym objawie ostrego zapalenia trzustki.

W razie podejrzenia wystąpienia zapalenia trzustki, należy przerwać stosowanie wildagliptyny; w razie potwierdzenia ostrego zapalenia trzustki, nie należy wznowiać stosowania wildagliptyny. Należy zachować ostrożność u pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki w wywiadzie.

Hipoglikemia

Znanym działaniem sulfonilomoczników jest wywoływanie hipoglikemii. U pacjentów otrzymujących wildagliptynę w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem może wystąpić ryzyko

hipoglikemii. Z tego względu można rozważyć podanie mniejszej dawki sulfonilomocznika, aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii.

Zabieg chirurgiczny

Podawanie metforminy musi być przerwane bezpośrednio przed zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po zabiegu chirurgicznym lub wznowieniu odżywiania doustnego oraz dopiero po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest stabilna.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących interakcji z produktem leczniczym Zomarist. Następujące dostępne informacje dotyczą każdej substancji czynnej z osobna.

Wildagliptyna

Potencjalne oddziaływanie wildagliptyny z równocześnie stosowanymi produktami leczniczymi jest niewielkie. Ponieważ wildagliptyna nie jest substratem enzymu cytochromu P (CYP) 450 i nie hamuje ani nie indukuje enzymów CYP 450 prawdopodobieństwo, by wildagliptyna wchodziła w interakcje z produktami leczniczymi będącymi substratami, inhibitorami lub induktorami tych enzymów jest niewielkie.

Wyniki badań klinicznych przeprowadzonych z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi – pioglitazonem, metforminą i gliburydem w skojarzeniu z wildagliptyną nie wykazały klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych w populacji docelowej.

Badania interakcji lek-lek z digoksyną (substratem P-glikoproteiny) i warfaryną (substratem CYP2C9) z udziałem zdrowych ochotników nie wykazały klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych po jednoczesnym podaniu tych leków z wildagliptyną.

Przeprowadzono badania interakcji lek-lek z amlodypiną, ramiprylem, walsartanem i symwastatyną, które podawano zdrowym ochotnikom. W badaniach tych nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych po jednoczesnym podaniu tych leków z wildagliptyną. Nie zostało to jednak ustalone w populacji docelowej.

Stosowanie w skojarzeniu z inhibitorami ACE

U pacjentów jednocześnie przyjmujących inhibitory ACE może zwiększyć się ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.8).

Podobnie jak w przypadku innych doustnych leków przeciwcukrzycowych, hipoglikemizujące działanie wildagliptyny może być osłabione pod wpływem niektórych leków, w tym tiazydów, kortykosteroidów, leków stosowanych w leczeniu chorób gruczołu tarczowego i sympatykomimetyków.

Metformina

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Alkohol

Zatrucie alkoholem związane jest ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadkach głodzenia, niedożywienia lub zaburzeń czynności wątroby.

Środki kontrastowe zawierające jod

Stosowanie metforminy musi być przerwane przed badaniem lub podczas badania obrazowego; nie wolno wznowiać jej stosowania przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie metforminy pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Skorzarzenia lek6w wymagaj4ce zachowania 6rodk6w ostro6no6ci podczas stosowania

Pewne produkty lecznicze mog4 wywier4 niekorzystne działanie na czynno66 nerek, co mo6e zwi6ksza6 ryzyko kwasicy mleczanowej, np. niesteroidowe leki przeciwwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy (COX) 2, inhibitory ACE, antagoni6ci receptora angiotensyny II i leki moczop6dne, w szczeg6łno6ci p6tlowe. W razie rozpoczynania stosowania lub stosowania takich produkt6w w skorzarzeniu z metformin4, konieczne jest dokładne monitorowanie czynno6ci nerek.

Glikokortykosteroidy, agoni6ci receptor6w beta-2-adrenergicznych i leki moczop6dne maj4 działanie hiperglikemiczne. Nale6y poinformowa6 o tym pacjenta i cz66ciej oznacza6 st66zenie glukozy we krwi, szczeg6łnie na pocz4tku leczenia. W razie konieczno6ci, dawk6 produktu leczniczego Zomarist mo6na dostosowa6 podczas leczenia w skorzarzeniu z tymi lekami i po ich odstawieniu.

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) mog4 zmniejsza6 st66zenie glukozy we krwi. W razie konieczno6ci dawk6 leku przeciwcukrzycowego, nale6y dostosowa6 w czasie leczenia innym produktem leczniczym i po jego odstawieniu.

Jednoczesne stosowanie produkt6w leczniczych, kt6re zaburzaj4 działanie wsp6lnych ukł6d6w transportuj4cych zlokalizowanych w kanalikach nerkowych uczestnicz4cych w wydalaniu metforminy przez nerki (np. inhibitory transportera kation6w organicznych-2 [OCT2]/ekstruzji wielolekowej i toksyn [MATE] takie jak ranolazyna, wandetanib, dolutegrawir i cymetydyna) mog4 zwi6ksza6 og6lnoustrojow4 ekspozycj6 na metformin6.

4.6 Wpływ na płodno66, ci46 i laktacj6

Ci46a

Brak wystarczaj4cych danych dotycz4cych stosowania produktu leczniczego Zomarist u kobiet w okresie ci46y. W przypadku wildagliptyny, badania na zwierz6tach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcj6 po podaniu du6ych dawek. W przypadku metforminy, badania na zwierz6tach nie wykazały szkodliwego wpływu na reprodukcj6. Badania na zwierz6tach przeprowadzone z podawaniem wildagliptyny i metforminy nie dostarczyły dowod6w na działanie teratogenne, jednak wykazały działania toksyczne na pł6d po podaniu dawek toksycznych dla matki (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagro6enie dla człowieka nie jest znane. Produktu leczniczego Zomarist nie wolno stosowa6 w okresie ci46y.

Karmienie piersi4

Badania na zwierz6tach wykazały przenikanie zar6wno metforminy, jak i wildagliptyny do mleka. Nie wiadomo, czy wildagliptyna przenika do mleka ludzkiego, jednak metformina przenika do mleka ludzkiego w niewielkich ilo6ciach. Z uwagi na mo6liwe ryzyko wyst4pienia hipoglikemii wywołanej metformin4 u noworodka, jak r6wnie6 brak danych dotycz4cych stosowania wildagliptyny u ludzi, produktu leczniczego Zomarist nie stosowa6 w okresie karmienia piersi4 (patrz punkt 4.3).

Płodno66

Nie przeprowadzono bada6 nad wpływym produktu leczniczego Zomarist na płodno66 u ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolno66 prowadzenia pojazd6w i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono bada6 nad wpływym produktu leczniczego na zdolno66 prowadzenia pojazd6w i obsługiwania maszyn. Pacjenci, u kt6rych wyst4pi4 zawroty gł6wy jako działania niepo66dane produktu leczniczego, powinni unika6 prowadzenia pojazd6w i obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa uzyskano od łącznej liczby 6 197 pacjentów z ekspozycją na wildagliptynę/metforminę w randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo. 3 698 spośród tych pacjentów otrzymało wildagliptynę/metforminę, a 2 499 pacjentów otrzymało placebo/metforminę.

Nie przeprowadzono badań klinicznych nad leczniczym podawaniem produktu leczniczego Zomarist. Wykazano jednak biorównoważność pomiędzy produktem leczniczym Zomarist a jednoczesnym stosowaniem wildagliptyny i metforminy (patrz punkt 5.2).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane były w większości łagodne i przemijające i nie wymagały przerwania leczenia. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy występowaniem działań niepożądanych a wiekiem, grupą etniczną pacjenta, czasem leczenia lub wielkością dawki dobowej. Stosowanie wildagliptyny wiąże się z ryzykiem wystąpienia zapalenia trzustki. Po zastosowaniu metforminy zgłaszano występowanie kwasicy mleczanowej, zwłaszcza u pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby (w tym zapalenie wątroby) po zastosowaniu wildagliptyny zgłaszano rzadko. W przypadkach tych, przebiegały one zazwyczaj bezobjawowo, bez następstw klinicznych, a wyniki prób czynnościowych wątroby wracały do normy po zaprzestaniu leczenia. W kontrolowanych, trwających do 24 tygodni badaniach, w których produkt leczniczy stosowano w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, częstość zwiększenia ALAT lub AspAT przekraczająca trzy lub więcej razy górną granicę normy (stwierdzona w trakcie co najmniej 2 kolejnych pomiarów lub ostatniej wizyty w czasie leczenia) wynosiła odpowiednio 0,2%, 0,3% i 0,2% dla wildagliptyny w dawce 50 mg raz na dobę, wildagliptyny w dawce 50 mg dwa razy na dobę i wszystkich leków porównywanych. Te zwiększenia aktywności aminotransferaz były zazwyczaj bezobjawowe, z natury niepostępujące i niezwiązane z cholestazą ani żółtaczką.

Podczas przyjmowania wildagliptyny rzadko zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego, występujące z częstością podobną do grupy kontrolnej. Większy odsetek tych objawów zgłaszano, gdy wildagliptynę podawano w skojarzeniu z inhibitorem ACE. Większość zdarzeń miała charakter łagodny i ustępowała w czasie leczenia wildagliptyną.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej wymieniono działania niepożądane występujące u pacjentów otrzymujących wildagliptynę w podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych stosowaną w monoterapii oraz jako terapię dodatkowe, według klasyfikacji układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania. Częstość występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów otrzymujących wildagliptynę i metforminę (jako poszczególne składniki osobno lub jako produkt złożony o ustalonej dawce) lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów – działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Zakażenie górnych dróg oddechowych	często
Zapalenie nosogardzieli	często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Hipoglikemia	niezbyt często
Utrata apetytu	niezbyt często
Zmniejszenie wchłaniania witaminy B ₁₂ i kwasica mleczanowa	bardzo rzadko*
Zaburzenia układu nerwowego	
Zawroty głowy	często
Ból głowy	często
Drżenie	często
Metaliczny posmak w ustach	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	
Wymioty	często
Biegunka	często
Nudności	często
Choroba refluksowa przełyku	często
Wzdęcia	często
Zaparcie	często
Ból brzucha, w tym ból w nadbrzuszu	często
Zapalenie trzustki	niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Zapalenie wątroby	niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Nadmierne pocenie się	często
Świąd	często
Wysypka	często
Zapalenie skóry	często
Rumień	niezbyt często
Pokrzywka	niezbyt często
Złuszczające i pęcherzowe zmiany skórne, w tym pemfigoid pęcherzowy	nieznana [†]
Zapalenie naczyń skóry	nieznana [†]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Ból stawów	często
Ból mięśni	niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Astenia	często
Uczucie zmęczenia	niezbyt często
Dreszcze	niezbyt często
Obrzęk obwodowy	niezbyt często
Badania diagnostyczne	
Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby	niezbyt często
* Działania niepożądane zgłoszone u pacjentów, którzy otrzymali metforminę w monoterapii i których nie obserwowano u pacjentów otrzymujących wildagliptynę+ metforminę jako produkt złożony o ustalonej dawce. W celu uzyskania dodatkowych informacji należy odnieść się do charakterystyki produktu leczniczego dla metforminy.	
† Na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu.	

Opis wybranych działań niepożądanych

Wildagliptyna

Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby (w tym zapalenie wątroby) po zastosowaniu wildagliptyny zgłaszano rzadko. W przypadkach tych, przebiegały one zazwyczaj bezobjawowo, bez następstw klinicznych, a wyniki prób czynnościowych wątroby wracały do normy po zaprzestaniu leczenia.

W kontrolowanych, trwających do 24 tygodni badaniach, w których produkt leczniczy stosowano w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, częstość zwiększenia AlAT lub AspAT przekraczająca trzy lub więcej razy górną granicę normy (stwierdzona w trakcie co najmniej 2 kolejnych pomiarów lub ostatniej wizyty w czasie leczenia) wynosiła odpowiednio 0,2%, 0,3% i 0,2% dla wildagliptyny w dawce 50 mg raz na dobę, wildagliptyny w dawce 50 mg dwa razy na dobę i wszystkich leków porównywanych. Te zwiększenia aktywności aminotransferaz były zazwyczaj bezobjawowe, z natury niepostępujące i niezwiązane z cholestazą ani żółtaczką.

Obrzęk naczynioruchowy

Podczas przyjmowania wildagliptyny rzadko zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego, występujące z częstością podobną do grupy kontrolnej. Większy odsetek tych objawów zgłaszano, gdy wildagliptynę podawano w skojarzeniu z inhibitorem ACE. Większość zdarzeń miała charakter łagodny i ustępowała w czasie leczenia wildagliptyną.

Hipoglikemia

Hipoglikemia występowała niezbyt często, gdy wildagliptynę (0,4%) stosowano w monoterapii w porównawczych badaniach z monoterapią kontrolowanych substancją czynną lub placebo (0,2%). Nie zgłoszono ciężkich lub poważnych zdarzeń hipoglikemii. Gdy wildagliptynę stosowano w skojarzeniu z metforminą, hipoglikemia wystąpiła u 1% pacjentów leczonych wildagliptyną i u 0,4% pacjentów otrzymujących placebo. Po dodaniu pioglitazonu hipoglikemia wystąpiła u 0,6% pacjentów leczonych wildagliptyną i u 1,9% pacjentów otrzymujących placebo. Po dodaniu sulfonilomocznika hipoglikemia wystąpiła u 1,2% pacjentów leczonych wildagliptyną i u 0,6% pacjentów otrzymujących placebo. Po dodaniu sulfonilomocznika i metforminy, hipoglikemia wystąpiła u 5,1% pacjentów leczonych wildagliptyną i u 1,9% pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów przyjmujących wildagliptynę w skojarzeniu z insuliną częstość występowania hipoglikemii wyniosła 14% dla wildagliptyny i 16% dla placebo.

Metformina

Zmniejszenie wchłaniania witaminy B₁₂

U pacjentów leczonych przewlekłe metforminą bardzo rzadko obserwowano zmniejszenie wchłaniania witaminy B₁₂ wraz ze zmniejszeniem jej stężenia w surowicy. Należy wziąć pod uwagę te działania jako czynnik etiologiczny ewentualnej niedokrwistości megaloblastycznej.

Czynność wątroby

Zgłaszano pojedyncze przypadki nieprawidłowych wyników prób czynnościowych wątroby lub zapalenia wątroby, które ustępowały po przerwaniu leczenia metforminą.

Zaburzenia żołądka i jelit

Działania niepożądane ze strony żołądka i jelit występują najczęściej w czasie rozpoczynania leczenia i w większości przypadków ustępują spontanicznie. W celu zapobieżenia ich występowaniu, zaleca się przyjmowanie metforminy 2 razy na dobę podczas posiłków lub po posiłku. Powolne zwiększanie dawki może także poprawić tolerancję leczenia przez układ pokarmowy.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Brak danych dotyczących przedawkowania produktu leczniczego Zomarist.

Wildagliptyna

Informacje dotyczące przedawkowania wildagliptyny są ograniczone.

Objawy

Informacje o prawdopodobnych objawach przedawkowania wildagliptyny pochodzą z badania tolerancji wildagliptyny podawanej w coraz większych dawkach osobom zdrowym przez 10 dni. W przypadku stosowania dawki 400 mg odnotowano trzy przypadki bólu mięśni oraz pojedyncze przypadki łagodnych i przemijających parestezji, gorączki, obrzęku oraz przemijającego zwiększenia stężenia lipazy. W przypadku stosowania dawki 600 mg, u jednej osoby wystąpił obrzęk stóp i dłoni oraz zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CPK), AspAT, stężenia białka C-reaktywnego (CRP) oraz stężenia mioglobiny. U trzech innych osób obserwowano obrzęk stóp, w tym parestezje w dwóch przypadkach. Wszystkie objawy i nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych ustąpiły po odstawieniu badanego produktu leczniczego bez konieczności leczenia.

Metformina

Znaczne przedawkowanie metforminy (lub współistniejące ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej) może prowadzić do wystąpienia kwasicy mleczanowej, która jest stanem zagrożenia wymagającym hospitalizacji.

Postępowanie

Najskuteczniejszą metodą usunięcia metforminy z ustroju jest hemodializa. Jednak wildagliptyny nie można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy, natomiast jej główny metabolit będący produktem hydrolizy (LAY 151) może być usuwany z organizmu podczas hemodializy. Zaleca się leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty lecznicze stosowane w leczeniu cukrzycy, złożone leki doustne, zmniejszające stężenie glukozy we krwi, kod ATC: A10BD08

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Zomarist zawiera dwie substancje hipoglikemizujące o uzupełniających się mechanizmach działania, stosowane w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2: wildagliptynę z grupy leków poprawiających czynność wysepek Langerhansa i metforminy chlorowodorek - lek z grupy biguanidów.

Wildagliptyna, lek z grupy związków poprawiających czynność wysepek Langerhansa, jest silnym i selektywnym inhibitorem peptydazy dipeptydylowej-4 (DPP-4). Działanie metforminy polega głównie na zmniejszaniu endogennej wątrobowej wytwarzania glukozy.

Działanie farmakodynamiczne

Wildagliptyna

Wildagliptyna działa głównie poprzez hamowanie aktywności DPP-4, enzymu odpowiedzialnego za rozpad inkretyn GLP-1 (glukagonopodobnego peptydu-1) i GIP (żołądkowego peptydu hamującego).

Podanie wildagliptyny powoduje szybkie i całkowite zahamowanie czynności DPP-4, powodując zwiększenie stężenia endogennych inkretyn GLP-1 i GIP, zarówno na czczo, jak i po posiłku.

Zwiększając endogenne stężenie tych inkretyn wildagliptyna zwiększa wrażliwość komórek beta na glukozę, co skutkuje zwiększonym wydzielaniem insuliny zależnym od glukozy. Leczenie wildagliptyną w dawce od 50 do 100 mg na dobę u pacjentów z cukrzycą typu 2 znacząco poprawiło markery czynności komórek beta w tym HOMA- β (ang. Homeostasis Model Assessment- β), stosunek proinsuliny do insuliny oraz wskaźniki reaktywności komórek beta na test tolerancji często podawanego posiłku. U osób bez cukrzycy (z prawidłową glikemią) wildagliptyna nie stymuluje wydzielania insuliny ani nie zmniejsza stężenia glukozy.

Zwiększając endogenne stężenie GLP-1 wildagliptyna poprawia również wrażliwość komórek alfa na glukozę, sprawiając, że wydzielanie glukagonu jest w większym stopniu dostosowane do stężenia glukozy.

Zwiększenie współczynnika insulina/glukagon podczas hiperglikemii, w wyniku zwiększonego stężenia inkretyn, skutkuje zmniejszonym wątrobowym wydzielaniem glukozy, zarówno na czczo, jak i po posiłku, a w konsekwencji - zmniejszeniem glikemii.

W czasie leczenia wildagliptyną nie zaobserwowano wpływu zwiększonego stężenia GLP-1 na opóźnianie opróżniania żołądkowego.

Metformina

Metformina jest biguanidem o działaniu przeciwcukrzycowym, zmniejszającym zarówno podstawowe, jak i poposiłkowe stężenie glukozy w osoczu. Metformina nie pobudza wydzielania insuliny i dlatego nie wywołuje hipoglikemii ani nie wpływa na zwiększenie masy ciała.

Metformina może wywierać działanie zmniejszające stężenie glukozy poprzez trzy mechanizmy:

- zmniejszając wątrobowe wytwarzanie glukozy poprzez zahamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy;
- w mięśniach, poprzez niewielkie zwiększenie wrażliwości na insulinę, poprawiając obwodowy wychwyt glukozy i jej zużycie;
- opóźniając jelitowe wchłanianie glukozy.

Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu działając na syntazę glikogenu oraz zwiększa zdolności transportowe specyficznych błonowych transporterów glukozy (GLUT-1 i GLUT-4).

U ludzi, niezależnie od wpływu na glikemię, metformina działa korzystnie na metabolizm lipidów. Potwierdzają to wyniki średnio- i długoterminowych kontrolowanych badań klinicznych z zastosowaniem dawek terapeutycznych: metformina zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i trójglicerydów w surowicy.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu UKPDS (*ang. UK Prospective Diabetes Study*) wykazano długoterminowe korzyści intensywnej kontroli glikemii w cukrzycy typu 2. Analiza wyników uzyskanych u pacjentów z nadwagą, leczonych metforminą po niepowodzeniu leczenia samą dietą wykazała:

- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka wszelkich powikłań związanych z cukrzycą, w grupie metforminy (29,8 zdarzeń/1000 pacjento-lat) w porównaniu z leczeniem samą dietą (43,3 zdarzenia/1000 pacjento-lat), $p=0,0023$ oraz w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup leczonych sulfonilomocznikiem i insuliną w monoterapii (40,1 zdarzeń/1000 pacjento-lat), $p=0,0034$;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zgonu związanego z cukrzycą: metformina 7,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat, sama dieta 12,7 zdarzeń/1000 pacjento-lat, $p=0,017$;

- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka ogólnej śmiertelności: metformina 13,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat w porównaniu z samą dietą 20,6 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,011$) oraz w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup leczonych sulfonilomocznikiem i insuliną w monoterapii 18,9 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,021$);
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zawału mięśnia sercowego: metformina 11 zdarzeń/1000 pacjento-lat, sama dieta 18 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,01$).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wildagliptyna dołączona do schematu leczenia u pacjentów bez zadowalającej kontroli glikemii pomimo monoterapii metforminą spowodowała dodatkową, statystycznie istotną średnią redukcję HbA_{1c} po 6 miesiącach leczenia w porównaniu z placebo (różnica pomiędzy grupami od -0,7% do -1,1% odpowiednio dla wildagliptyny w dawce 50 mg i 100 mg). Odsetek pacjentów z redukcją HbA_{1c} o $\geq 0,7\%$ względem wartości wyjściowych był statystycznie istotnie większy w obu grupach otrzymujących wildagliptynę i metforminę (odpowiednio 46% i 60%) w porównaniu do pacjentów otrzymujących metforminę i placebo (20%).

W 24-tygodniowym badaniu wildagliptyna (50 mg dwa razy na dobę) była porównywana z pioglitazonem (30 mg raz na dobę) u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy (średnia dawka dobową wynosiła 2020 mg). Średnia redukcja HbA_{1c} od wartości wyjściowej wynoszącej 8,4% wynosiła -0,9% w przypadku stosowania wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą i -1,0% w przypadku stosowania pioglitazonu w skojarzeniu z metforminą. Średnie zwiększenie masy ciała wynoszące +1,9 kg obserwowano u pacjentów otrzymujących pioglitazon w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do +0,3 kg u pacjentów otrzymujących wildagliptynę w skojarzeniu z metforminą.

W badaniu klinicznym, trwającym 2 lata, wildagliptyna (50 mg dwa razy na dobę) była porównywana z glimepirydem (w dawce do 6 mg/dobę – średnia dawka w czasie 2 lat wynosiła 4,6 mg) u pacjentów leczonych metforminą (średnia dawka dobową wynosiła 1894 mg). Po 1 roku średnie redukcje HbA_{1c} od wartości wyjściowej HbA_{1c} wynoszącej 7,3% wynosiły -0,4% w przypadku stosowania wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą i -0,5% w przypadku stosowania glimepirydu w skojarzeniu z metforminą. Zmiana masy ciała w przypadku stosowania wildagliptyny wynosiła -0,2 kg w porównaniu z +1,6 kg w przypadku stosowania glimepirydu. Częstość występowania hipoglikemii była znacznie mniejsza w grupie wildagliptyny (1,7%) niż w grupie glimepirydu (16,2%). W punkcie końcowym badania (2 lata) wartość HbA_{1c} była podobna do wartości wyjściowych w obu leczonych grupach, a zmiany masy ciała i różnice w częstości występowania hipoglikemii utrzymywały się.

W badaniu klinicznym, trwającym 52 tygodnie, wildagliptyna (50 mg dwa razy na dobę) była porównywana z gliklazydem (średnia dawka dobową wynosiła 229,5 mg) u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy (wyjściowa dawka metforminy wynosiła 1928 mg/dobę). Po 1 roku zmniejszenie wartości HbA_{1c} wyniosło średnio 0,81% w przypadku stosowania wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą (średnia wartość wyjściowa HbA_{1c} wynosiła 8,4%) oraz 0,85% w przypadku stosowania gliklazydu w skojarzeniu z metforminą (średnia wartość wyjściowa HbA_{1c} wynosiła 8,5%). Nie wykazano statystycznie przewagi jednego leczenia nad drugim (95% CI -0,11 – 0,20). Zmiana masy ciała w przypadku stosowania wildagliptyny wynosiła +0,1 kg w porównaniu ze zwiększeniem masy ciała wynoszącym +1,4 kg w przypadku stosowania gliklazydu.

W badaniu klinicznym, trwającym 24 tygodnie, oceniano skuteczność leczenia produktem złożonym zawierającym wildagliptynę i metforminę (dawka była zwiększana stopniowo do 50 mg/500 mg dwa razy na dobę lub 50 mg/1000 mg dwa razy na dobę) w terapii początkowej u pacjentów, którzy nie byli wcześniej poddawani leczeniu. W stosunku do wartości wyjściowej HbA_{1c} 8,6%, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą w dawce 50 mg/1000 mg dwa razy na dobę, zmniejszyła wartość HbA_{1c} o 1,82%, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą w dawce 50 mg/500 mg dwa razy na dobę o -1,61%, metformina w dawce 1000 mg dwa razy na dobę o -1,36%, natomiast wildagliptyna w dawce 50 mg dwa razy na dobę o -1,09%. U pacjentów z wartością wyjściową HbA_{1c} $\geq 10,0\%$ obserwowano większą redukcję HbA_{1c}.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wildagliptyny (w dawce 50 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z metforminą (w dawce ≥ 1500 mg na dobę) i glimepirydem (w dawce ≥ 4 mg na dobę) oceniano u 318 pacjentów podczas 24-tygodniowego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania kontrolowanego placebo. Wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą i glimepirydem spowodowała znaczne zmniejszenie wartości HbA_{1c} w porównaniu z placebo. Po dokonaniu korekty względem placebo wartość HbA_{1c} zmniejszyła się średnio o -0,76% w stosunku do średniej wyjściowej wartości HbA_{1c} wynoszącej 8,8%.

Przeprowadzono pięcioletnie wieloośrodkowe, randomizowane badanie metodą podwójnie ślepej próby (VERIFY) z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu oceny skuteczności wczesnego leczenia skojarzonego wildagliptyną z metforminą (N=998) w porównaniu ze standardowym leczeniem początkowym metforminą w monoterapii, po którym następowało leczenie skojarzone z wildagliptyną (grupa leczenia sekwencyjnego) (N=1 003) u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2. Schemat leczenia skojarzonego wildagliptyną w dawce 50 mg dwa razy na dobę z metforminą spowodował statystycznie i klinicznie istotne względne zmniejszenie ryzyka dla parametru „czas do potwierdzonego niepowodzenia leczenia początkowego” (wartość HbA_{1c} $\geq 7\%$) w porównaniu z monoterapią metforminą u wcześniej nieleczonych pacjentów z cukrzycą typu 2 w 5-letnim okresie trwania badania (HR [95% CI]: 0,51 [0,45; 0,58]; $p < 0,001$). Częstość występowania niepowodzenia terapii początkowej (wartość HbA_{1c} $\geq 7\%$) wyniosła 429 (43,6%) pacjentów w grupie leczenia skojarzonego i 614 (62,1%) pacjentów w grupie leczenia sekwencyjnego.

Przeprowadzono 24-tygodniowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kontrolowane placebo z udziałem 449 pacjentów w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wildagliptyny (w dawce 50 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu ze stałą dawką insuliny bazalnej lub gotowej mieszanki insulinowej (średnia dawka dobową 41 jednostek), z jednoczesnym stosowaniem metforminy (n=276) lub bez jej stosowania (n=173). Wildagliptyna w skojarzeniu z insuliną powodowała istotne zmniejszenie wartości HbA_{1c} w porównaniu z placebo. W całej populacji pacjentów średnie zmniejszenie względem średniej wyjściowej wartości HbA_{1c} wynoszącej 8,8%, skorygowane względem placebo wyniosło -0,72%. W podgrupach pacjentów leczonych insuliną z jednoczesnym stosowaniem metforminy lub bez jej stosowania, średnie zmniejszenie wartości HbA_{1c} skorygowane względem placebo wyniosło odpowiednio -0,63% i -0,84%. Częstość występowania hipoglikemii w całej populacji pacjentów wyniosła 8,4% i 7,2% odpowiednio w grupie wildagliptyny i placebo. U pacjentów otrzymujących wildagliptynę nie doszło do zwiększenia masy ciała (+0,2 kg), natomiast u pacjentów przyjmujących placebo masa ciała zmniejszyła się (-0,7 kg).

W innym 24-tygodniowym badaniu z udziałem pacjentów z bardziej zaawansowaną cukrzycą typu 2 niedostatecznie kontrolowaną za pomocą insuliny (krótko i dłużej działającej, średnia dawka insuliny 80 j.m./dobę), średnie zmniejszenie wartości HbA_{1c} po dodaniu wildagliptyny (w dawce 50 mg dwa razy na dobę) do leczenia insuliną, było statystycznie istotnie większe niż po zastosowaniu placebo z insuliną (0,5% w porównaniu do 0,2%). Częstość występowania hipoglikemii była mniejsza w grupie wildagliptyny niż w grupie placebo (22,9% w porównaniu do 29,6%).

Ryzyko chorób sercowo-naczyniowych

W przeprowadzonej meta-analizie niezależnie i prospektywnie oceniającej występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych w 37 badaniach klinicznych fazy III i IV z monoterapią i leczeniem skojarzonym, trwających do ponad 2 lat (średni czas ekspozycji wyniósł 50 tygodni dla wildagliptyny i 49 tygodni dla produktów porównawczych) wykazano, że leczenie wildagliptyną nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych w porównaniu do leków porównawczych. Punkt końcowy złożony z ocenionych ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) obejmujących ostry zawał mięśnia sercowego, udar lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych był podobny dla wildagliptyny w porównaniu z czynnym lekiem porównawczym oraz placebo [współczynnik ryzyka Mantel-Haenszela (M-H RR) wyniósł 0,82 (95% CI 0,61-1,11)]. MACE wystąpiło u 83 z 9 599 (0,86%) pacjentów leczonych wildagliptyną oraz u 85 z 7 102 (1,20%) pacjentów otrzymujących lek porównawczy. Ocena każdego z poszczególnych elementów MACE nie wykazała zwiększonego ryzyka (podobny M-H RR). Zdarzenia potwierdzonej niewydolności serca

(HF) definiowane jako HF wymagająca hospitalizacji lub nowy przypadek HF były zgłaszane u 41 (0,43%) pacjentów leczonych wildagliptyną i u 32 (0,45%) pacjentów otrzymujących produkt porównawczy, a M-H RR wyniósł 1,08 (95% CI 0,68-1,70).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego złożonego zawierającego wildagliptynę i metforminę we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Zomarist

Wchłanianie

Wykazano biorównoważność pomiędzy produktem Zomarist w trzech dawkach (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg i 50 mg/1000 mg) a połączeniem tabletek wildagliptyny z metforminy chlorowodorkiem w analogicznych dawkach.

Pokarm nie wpływa na zakres i tempo wchłaniania wildagliptyny z produktu leczniczego Zomarist. Zakres i szybkość wchłaniania metforminy z produktu leczniczego Zomarist 50 mg/1000 mg były zmniejszone, gdy produkt leczniczy podawano z pokarmem, co znalazło odzwierciedlenie w zmniejszeniu wartości C_{max} o 26%, AUC – o 7% i opóźnieniu czasu T_{max} (2 do 4 h).

Poniższe informacje odzwierciedlają właściwości farmakokinetyczne substancji czynnych wchodzących w skład produktu leczniczego Zomarist.

Wildagliptyna

Wchłanianie

Po podaniu doustnym na czczo wildagliptyna jest szybko wchłaniana, a maksymalne stężenia w osoczu obserwuje się po 1,7 h. Spożycie pokarmu opóźnia nieznacznie czas uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu - do 2,5 h, jednak nie zmienia całkowitej ekspozycji na produkt leczniczy (AUC). Podanie wildagliptyny z pokarmem powodowało zmniejszenie wartości C_{max} (19%) w porównaniu do dawkowania na czczo. Nasilenie tych zmian nie ma jednak znaczenia klinicznego, więc wildagliptynę można podawać niezależnie od posiłków. Całkowita biodostępność wynosi 85%.

Dystrybucja

Wildagliptyna w niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza (9,3%) i jest równomiernie rozmieszczana w osoczu i krwinkach czerwonych. Średnia objętość dystrybucji wildagliptyny w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym (V_{ss}) wynosi 71 litrów, co sugeruje dystrybucję poza naczynia.

Metabolizm

U ludzi znaczna część dawki wildagliptyny, 69%, jest metabolizowana. Główny metabolit (LAY 151) jest farmakologicznie nieaktywny i jest on produktem hydrolizy grupy cyjanowej. Metabolit ten stanowi 57% dawki, a kolejnym metabolitem jest produkt hydrolizy amidu (4% dawki). Na podstawie badania *in vivo* na szczurach z niedoborem DPP-4 stwierdzono, że peptydaza dipeptydylowa IV (DPP-4) częściowo przyczynia się do hydrolizy wildagliptyny. Wildagliptyna nie jest metabolizowana za pośrednictwem enzymów CYP 450 w wymiernych ilościach. Dlatego należy oczekiwać, że klirens metaboliczny wildagliptyny nie będzie zależał od jednocześnie przyjmowanych produktów leczniczych będących inhibitorami i (lub) induktorami CYP 450. Badania *in vitro* wykazały, że wildagliptyna nie hamuje i nie indukuje aktywności enzymów CYP 450. Dlatego istnieje małe prawdopodobieństwo, by wildagliptyna miała wpływ na klirens metaboliczny jednocześnie przyjmowanych produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 i CYP 3A4/5.

Eliminacja

Po podaniu doustnym wildagliptyny znakowanej ^{14}C , około 85% dawki było wydalane z moczem, a 15% - z kałem. Po podaniu doustnym 23% dawki wildagliptyny w postaci niezmienionej jest wydalane przez nerki. Po dożylnym podaniu wildagliptyny osobom zdrowym, całkowity klirens osoczowy i nerkowy wyniósł odpowiednio 41 i 13 l/h. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu dożylnym wynosi w przybliżeniu 2 godziny. Okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu doustnym wynosi w przybliżeniu 3 godziny.

Liniowość lub nieliniowość

Wartości $C_{\max}$ oraz pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) zwiększały się w sposób w przybliżeniu proporcjonalny do dawki w zakresie dawek terapeutycznych.

Charakterystyka pacjentów

Płeć: Nie obserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce wildagliptyny pomiędzy zdrowymi kobietami a mężczyznami w szerokim zakresie wieku i wskaźnika masy ciała (BMI). Hamowanie aktywności DPP-4 przez wildagliptynę nie zależy od płci.

Wiek: U zdrowych osób w podeszłym wieku (≥ 70 lat) całkowite pole pod krzywą (AUC) dla wildagliptyny (w dawce 100 mg na dobę) było większe o 32%, przy 18% zwiększeniu maksymalnego stężenia w osoczu niż u zdrowych młodych osób (w wieku 18-40 lat). Uważa się jednak, że zmiany te nie są klinicznie istotne. Hamowanie aktywności DPP-4 przez wildagliptynę nie zależy od wieku.

Zaburzenia czynności wątroby: U pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh A-C) nie występowały klinicznie istotne zmiany (maksimum ~30%) w ekspozycji na wildagliptynę.

Zaburzenia czynności nerek: U pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, całkowity wpływ wildagliptyny na organizm zwiększał się ($C_{\max}$ 8-66%; AUC 32-134%), a całkowity klirens ogólnoustrojowy był mniejszy w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Grupy etniczne: Ograniczone dane wskazują, iż rasa nie ma znacznego wpływu na farmakokinetykę wildagliptyny.

Metformina

Wchłanianie

Po doustnym podaniu metforminy, maksymalne stężenie w osoczu krwi ($C_{\max}$) osiągane jest po upływie około 2,5 h. Bezwzględna biodostępność metforminy z tabletki 500 mg wynosi około 50-60% u osób zdrowych. Po podaniu dawki doustnej, zawartość nie wchłoniętej frakcji w kale wynosiła 20-30%.

Po podaniu doustnym absorpcja metforminy jest wysycalna i niepełna. Uznaje się, że farmakokinetyka wchłaniania metforminy jest nieliniowa. Po podaniu zazwyczaj stosowanych dawek i schematów dawkowania metforminy stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane są w ciągu 24-48 h i zazwyczaj wynoszą mniej niż 1 $\mu\text{g/ml}$. W kontrolowanych badaniach klinicznych, maksymalne stężenie metforminy w osoczu ($C_{\max}$) nie przekraczało 4 $\mu\text{g/ml}$, nawet po podaniu maksymalnych dawek.

Spożycie pokarmu nieznacznie opóźnia i zmniejsza wchłanianie metforminy. Po podaniu dawki 850 mg maksymalne stężenie w osoczu było o 40% mniejsze, AUC zmniejszało się o 25% a czas uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu był wydłużony o 35 minut. Znaczenie kliniczne zmniejszenia tych wartości nie jest znane.

Dystrybucja

Metformina w znikomym stopniu wiąże się z białkami osocza. Metformina przenika do erytrocytów. Średnie wartości objętości dystrybucji (V_d) wahały się od 63 do 276 litrów.

Metabolizm

Metformina jest wydalana w postaci niezmienionej z moczem. U ludzi nie zidentyfikowano żadnych metabolitów metforminy.

Eliminacja

Metformina jest wydalana na drodze wydzielania nerkowego. Klirens nerkowy metforminy przekracza 400 ml/min, co wskazuje na wydalanie metforminy drogą przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego. Po podaniu doustnej dawki produktu leczniczego, okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 6,5 h. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek klirens nerkowy jest zmniejszony proporcjonalnie do klirensu kreatyniny, a zatem okres półtrwania w fazie eliminacji ulega wydłużeniu, powodując zwiększenie stężenia metforminy w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Połączenie substancji czynnych w produkcie leczniczym Zomarist było przedmiotem badań na zwierzętach trwających do 13 tygodni. Nie stwierdzono nowych działań toksycznych związanych z podawaniem tych substancji w postaci produktu złożonego. Poniższe dane pochodzą z badań przeprowadzonych osobno dla wildagliptyny i metforminy.

Wildagliptyna

U psów obserwowano opóźnienia przewodzenia impulsów a dawka po podaniu której nie występowało takie działanie produktu leczniczego wynosiła 15 mg/kg mc. (7 razy więcej od całkowitego wpływu produktu leczniczego na organizm u ludzi na podstawie C_{max}).

U szczurów i myszy obserwowano gromadzenie się piankowatych makrofagów pęcherzykowych w płucach. U szczurów dawka niewywołująca niekorzystnego działania produktu leczniczego wynosiła 25 mg/kg mc. (5 razy więcej niż całkowity wpływ produktu leczniczego na organizm u ludzi, na podstawie AUC), a u myszy – 750 mg/kg mc. (142 razy więcej niż całkowity wpływ produktu leczniczego na organizm u ludzi).

U psów obserwowano objawy ze strony przewodu pokarmowego, szczególnie miękkie stolce, śluzowate stolce, biegunkę, a po podaniu większych dawek obecność krwi w kale. Nie ustalono wielkości dawki niepowodującej tych działań.

Wildagliptyna nie wykazywała działania mutagennego w konwencjonalnych badaniach genotoksyczności *in vitro* i *in vivo*.

Badania wpływu na płodność i wczesny rozwój zarodka szczurów nie dostarczyły dowodów, potwierdzających zaburzenia płodności, zdolności do reprodukcji lub wczesnego rozwoju zarodka spowodowanych wildagliptyną. Toksyczne działanie na zarodek i płód oceniano u szczurów i królików. U szczurów stwierdzono większą częstość występowania falistych żeber w związku ze zmniejszeniem parametrów masy ciała matki, a dawka niepowodująca niekorzystnego działania wynosiła 75 mg/kg mc. (10 razy więcej niż całkowity wpływ produktu leczniczego na organizm u ludzi). U królików, zmniejszenie masy ciała płodu i zmiany kośćca wskazujące na opóźnienia rozwoju obserwowano jedynie wtedy, gdy występowały ciężkie działania toksyczne u matki, a dawka niepowodująca niekorzystnego działania wynosiła 50 mg/kg mc. (9 razy więcej niż całkowity wpływ produktu leczniczego na organizm u ludzi). Badanie rozwoju przed- i pourodzeniowego przeprowadzono na szczurach. Toksyczne działanie, w tym przemijające zmniejszenie masy ciała i zmniejszoną aktywność ruchową w pokoleniu F1, obserwowano jedynie w związku z toksycznym działaniem na matkę po podaniu produktu leczniczego w dawce ≥ 150 mg/kg mc.

Przeprowadzono dwuletnie badanie rakotwórczości na szczurach, którym podawano dawki doustne do 900 mg/kg mc. (około 200 razy większe od całkowitego wpływu produktu leczniczego na organizm u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki). Nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania guzów w związku ze stosowaniem wildagliptyny. W innym dwuletnim badaniu

rakotwórczość oceniano u myszy, którym podawano doustne dawki do 1000 mg/kg mc. Obserwowano zwiększoną częstość występowania gruczolakoraka sutków i naczyniakomięsaka krwionośnego, a dawka niepowodująca niekorzystnego działania wynosiła odpowiednio 500 mg/kg mc. (59 razy więcej niż całkowity wpływ produktu leczniczego na organizm u ludzi) i 100 mg/kg mc. (16 razy więcej niż całkowity wpływ produktu leczniczego na organizm u ludzi). Uważa się, że zwiększona częstość występowania tych guzów u myszy nie stanowi istotnego ryzyka dla ludzi. Stwierdzono to na podstawie braku działań genotoksycznych wildagliptyny i jej głównego metabolitu, występowania guzów tylko u jednego gatunku i dużej ekspozycji na produkt leczniczy, przy której obserwowano guzy.

W 13-tygodniowym badaniu toksykologicznym na małpach cynomolgus, odnotowano zmiany skórne po zastosowaniu dawek ≥ 5 mg/kg mc./dobę. Zmiany te były zlokalizowane na kończynach (dłoniach, stopach, uszach i ogonie). Stosując dawkę 5 mg/kg mc./dobę (ekspozycja na produkt leczniczy w przybliżeniu równa AUC u ludzi po podaniu dawki 100 mg) obserwowano jedynie pęcherzyki na skórze. Znikały one pomimo kontynuowania leczenia i nie powodowały nieprawidłowości histopatologicznych. Łuszczenie się skóry płatami lub drobnymi fragmentami, strupy i rany na ogonie z odpowiadającymi im zmianami w badaniu histopatologicznym odnotowano po stosowaniu dawek ≥ 20 mg/kg mc./dobę (w przybliżeniu 3 razy większych od AUC u ludzi po podaniu dawki 100 mg). Zmiany martwicze ogona stwierdzano po zastosowaniu dawki ≥ 80 mg/kg mc./dobę. Zmiany skórne były nieodwracalne w 4-tygodniowym okresie zdrowienia u małp leczonych dawkami 160 mg/kg mc./dobę.

Metformina

Dane niekliniczne dla metforminy, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych, dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Hydroksypropyloceluloza
Magnezu stearynian

Otoczka

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Makrogol 4000
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

PA/alu/PVC/alu 2 lata
PVC/PE/PVDC/alu 18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu (blister) w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z aluminium/aluminium (PA/alu/PVC/alu).

Produkt leczniczy jest dostępny w opakowaniach zawierających 10, 30, 60, 120, 180 lub 360 tabletek powlekanych oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 120 (2 opakowania po 60), 180 (3 opakowania po 60) lub 360 (6 opakowań po 60) tabletek powlekanych.

Blister z polichlorku winylu/polietylenu/polichlorku winylidenu/aluminium (PVC/PE/PVDC/alu).

Produkt leczniczy jest dostępny w opakowaniach zawierających 10, 30, 60, 120, 180 lub 360 tabletek powlekanych oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 120 (2 opakowania po 60), 180 (3 opakowania po 60) lub 360 (6 opakowań po 60) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań i nie wszystkie dawki muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zomarist 50 mg/850 mg tabletki powlekane

EU/1/08/483/001-006

EU/1/08/483/013-015

EU/1/08/483/037-045

Zomarist 50 mg/1000 mg tabletki powlekane

EU/1/08/483/007-012

EU/1/08/483/016-018

EU/1/08/483/046-054

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01 grudnia 2008

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31 lipca 2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Słowenia

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO SKŁADANE DLA OPAKOWAŃ JEDNOSTKOWYCH****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zomarist 50 mg/850 mg tabletki powlekane
wildagliptyna/metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 50 mg wildagliptyny i 850 mg metforminy chlorowodoru (co odpowiada 660 mg metforminy).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

10 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
120 tabletek powlekanych
180 tabletek powlekanych
360 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu (blister) w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/483/001	10 tabletek powlekanych (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/002	30 tabletek powlekanych (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/003	60 tabletek powlekanych (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/004	120 tabletek powlekanych (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/005	180 tabletek powlekanych (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/006	360 tabletek powlekanych (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/037	10 tabletek powlekanych (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/483/038	30 tabletek powlekanych (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/483/039	60 tabletek powlekanych (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/483/040	120 tabletek powlekanych (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/483/041	180 tabletek powlekanych (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/483/042	360 tabletek powlekanych (PVC/PE/PVDC/alu)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zomarist 50 mg/850 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zomarist 50 mg/850 mg tabletki powlekane
wildagliptyna/metforminy chlorowodorek

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTONOWE PUDEŁKO POŚREDNIE DLA OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (BEZ BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zomarist 50 mg/850 mg tabletki powlekane
wildagliptyna/metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 50 mg wildagliptyny i 850 mg metforminy chlorowodoru (co odpowiada 660 mg metforminy).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

60 tabletek powlekanych. Część opakowania zbiorczego. Nie należy sprzedawać osobno.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu (blister) w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/483/013	120 tabletek powlekanych (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/014	180 tabletek powlekanych (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/015	360 tabletek powlekanych (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/043	120 tabletek powlekanych (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/483/044	180 tabletek powlekanych (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/483/045	360 tabletek powlekanych (PVC/PE/PVDC/alu)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zomarist 50 mg/850 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO KARTONOWE DLA OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH
(ZAWIERAJĄCE BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zomarist 50 mg/850 mg tabletki powlekane
wildagliptyna/metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 50 mg wildagliptyny i 850 mg metforminy chlorowodoru (co odpowiada 660 mg metforminy).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

Opakowanie zbiorcze: 120 (2 opakowania po 60) tabletek powlekanych.
Opakowanie zbiorcze: 180 (3 opakowania po 60) tabletek powlekanych.
Opakowanie zbiorcze: 360 (6 opakowań po 60) tabletek powlekanych.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu (blister) w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/483/013	120 tabletek powlekanych (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/014	180 tabletek powlekanych (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/015	360 tabletek powlekanych (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/043	120 tabletek powlekanych (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/483/044	180 tabletek powlekanych (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/483/045	360 tabletek powlekanych (PVC/PE/PVDC/alu)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zomarist 50 mg/850 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO SKŁADANE DLA OPAKOWAŃ JEDNOSTKOWYCH****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zomarist 50 mg/1000 mg tabletki powlekane
wildagliptyna/metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 50 mg wildagliptyny i 1000 mg metforminy chlorowodorku (co odpowiada 780 mg metforminy).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

10 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
120 tabletek powlekanych
180 tabletek powlekanych
360 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu (blister) w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/483/007	10 tabletek powlekanych (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/008	30 tabletek powlekanych (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/009	60 tabletek powlekanych (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/010	120 tabletek powlekanych (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/011	180 tabletek powlekanych (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/012	360 tabletek powlekanych (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/046	10 tabletek powlekanych (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/483/047	30 tabletek powlekanych (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/483/048	60 tabletek powlekanych (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/483/049	120 tabletek powlekanych (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/483/050	180 tabletek powlekanych (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/483/051	360 tabletek powlekanych (PVC/PE/PVDC/alu)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zomarist 50 mg/1000 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zomarist 50 mg/1000 mg tabletki powlekane
wildagliptyna/metforminy chlorowodorek

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTONOWE PUDEŁKO POŚREDNIE DLA OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (BEZ BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zomarist 50 mg/1000 mg tabletki powlekane
wildagliptyna/metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 50 mg wildagliptyny i 1000 mg metforminy chlorowodoru (co odpowiada 780 mg metforminy).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

60 tabletek powlekanych. Część opakowania zbiorczego. Nie należy sprzedawać osobno.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu (blister) w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/483/016	120 tabletek powlekanych (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/017	180 tabletek powlekanych (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/018	360 tabletek powlekanych (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/052	120 tabletek powlekanych (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/483/053	180 tabletek powlekanych (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/483/054	360 tabletek powlekanych (PVC/PE/PVDC/alu)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zomarist 50 mg/1000 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO KARTONOWE DLA OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH
(ZAWIERAJĄCE BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zomarist 50 mg/1000 mg tabletki powlekane
wildagliptyna/metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 50 mg wildagliptyny i 1000 mg metforminy chlorowodoru (co odpowiada 780 mg metforminy).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

Opakowanie zbiorcze: 120 (2 opakowania po 60) tabletek powlekanych.
Opakowanie zbiorcze: 180 (3 opakowania po 60) tabletek powlekanych.
Opakowanie zbiorcze: 360 (6 opakowań po 60) tabletek powlekanych.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu (blister) w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/483/016	120 tabletek powlekanych (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/017	180 tabletek powlekanych (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/018	360 tabletek powlekanych (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/483/052	120 tabletek powlekanych (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/483/053	180 tabletek powlekanych (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/483/054	360 tabletek powlekanych (PVC/PE/PVDC/alu)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zomarist 50 mg/1000 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Zomarist 50 mg/850 mg tabletki powlekane Zomarist 50 mg/1000 mg tabletki powlekane wildagliptyna/metforminy chlorowodorek

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet, jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Zomarist i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zomarist
3. Jak stosować lek Zomarist
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zomarist
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Zomarist i w jakim celu się go stosuje

Substancjami czynnymi leku Zomarist są wildagliptyna i metformina, które należą do leków z grupy doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Lek Zomarist jest stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Ten rodzaj cukrzycy jest również zwany cukrzycą insulinoniezależną. Zomarist jest stosowany, gdy do opanowania cukrzycy nie wystarcza dieta i ćwiczenia fizyczne i (lub) jest podawany z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy (insuliną lub sulfonilomocznikami).

Cukrzyca typu 2 jest chorobą, w której organizm nie wytwarza wystarczającej ilości insuliny, bądź insulina wytwarzana przez organizm nie działa tak jak powinna. Cukrzyca typu 2 może również występować, gdy organizm wytwarza zbyt dużą ilość glukagonu.

Zarówno insulina, jak i glukagon są wytwarzane w trzustce. Insulina pomaga zmniejszać stężenie cukru we krwi, szczególnie po posiłku. Glukagon jest substancją pobudzającą wytwarzanie cukru w wątrobie i powoduje zwiększenie stężenia cukru we krwi.

W jaki sposób działa lek Zomarist

Obie substancje czynne, wildagliptyna i metformina, pomagają kontrolować stężenie cukru we krwi. Działanie wildagliptyny polega na pobudzaniu trzustki do wytwarzania insuliny i zmniejszenia wytwarzania glukagonu. Metformina natomiast, pomaga organizmowi lepiej wykorzystać insulinę. Wykazano, że lek zmniejsza stężenie cukru we krwi, co może pomóc w zapobieganiu powikłaniom w przebiegu cukrzycy.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zomarist

Kiedy nie stosować leku Zomarist

- Jeśli pacjent ma uczulenie na wildagliptynę, metforminę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Jeśli pacjent uważa, że może być uczulony na którykolwiek z tych składników, powinien powiedzieć o tym lekarzowi przed zastosowaniem leku Zomarist.
- Jeśli u pacjenta występuje niewyrównana cukrzyca, na przykład ciężka hiperglikemia (duże stężenie glukozy we krwi), nudności, wymioty, biegunka, nagłe zmniejszenie masy ciała, kwasica mleczanowa (patrz „Ryzyko kwasicy mleczanowej” poniżej) lub kwasica ketonowa. Kwasica ketonowa to choroba w przypadku której substancje nazywane ciałami ketonowymi kumulują się we krwi i która może doprowadzić do cukrzycowego stanu przedśpiączkowego. Do objawów należą: ból brzucha, szybki i głęboki oddech, senność lub nietypowy owocowy zapach z ust.
- Jeśli pacjent w ostatnim czasie miał zawał serca lub jeśli u pacjenta występuje niewydolność serca bądź ciężkie zaburzenia krążenia krwi lub problemy z oddychaniem, które mogą być objawem niewydolności serca.
- Jeśli pacjent ma znacznie zmniejszoną czynność nerek.
- Jeśli u pacjenta występuje ciężkie zakażenie lub pacjent jest silnie odwodniony (utracił dużo wody z organizmu).
- Jeśli pacjent ma być poddany kontrastowemu badaniu radiologicznemu (szczególnemu rodzajowi badania wymagającego wstrzyknięcia środka kontrastowego). Odnośnie informacji na ten temat, patrz też punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.
- Jeśli u pacjenta występują choroby wątroby.
- Jeśli pacjent spożywa nadmierne ilości alkoholu (zarówno codziennie jak i od czasu do czasu).
- Jeśli pacjentka karmi piersią (patrz także punkt „Ciąża i karmienie piersią”).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Ryzyko kwasicy mleczanowej

Lek Zomarist może wywołać bardzo rzadkie, ale bardzo ciężkie działanie niepożądane nazywane kwasicą mleczanową, zwłaszcza jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek. Ryzyko kwasicy mleczanowej zwiększa się także w przypadku niewyrównanej cukrzycy, ciężkiego zakażenia, długotrwałego głodzenia lub spożywania alkoholu, odwodnienia (patrz dokładniejsze informacje poniżej), zaburzeń czynności wątroby oraz wszelkich stanów chorobowych, w których jakaś część ciała jest niewystarczająco zaopatrywana w tlen (np. ostre ciężkie choroby serca).

Jeśli którakolwiek z powyższych okoliczności odnosi się do pacjenta, należy zwrócić się do lekarza o dokładniejsze instrukcje.

Należy zaprzestać czasowo stosowania leku Zomarist, jeśli u pacjenta występuje stan chorobowy, który może wiązać się z odwodnieniem (znaczną utratą wody z organizmu), taki jak ciężkie wymioty, biegunka, gorączka, narażenie na wysoką temperaturę lub jeśli pacjent pije mniej płynów niż zwykle. Należy zwrócić się do lekarza o dokładniejsze instrukcje.

Należy zaprzestać stosowania leku Zomarist i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem, jeżeli u pacjenta wystąpi którykolwiek z objawów kwasicy mleczanowej, bowiem stan ten może doprowadzić do śpiączki.

Objawy kwasicy mleczanowej obejmują:

- wymioty,
- ból brzucha,
- skurcze mięśni,
- ogólnie złe samopoczucie w połączeniu z silnym zmęczeniem,
- trudności z oddychaniem,
- zmniejszenie temperatury ciała i spowolnienie akcji serca.

Kwasica mleczanowa jest nagłym stanem zagrażającym życiu, w którym jest konieczne natychmiastowe leczenie w szpitalu.

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem w celu uzyskania dalszych instrukcji, jeśli:

- u pacjenta występuje genetycznie odziedziczona choroba wpływająca na mitochondria (wytworzące energię struktury w komórkach), taka jak zespół MELAS (encefalopatia mitochondrialna, miopatia, kwasica mleczanowa i incydenty podobne do udarów, ang. mitochondrial encephalopathy, myopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes) lub odziedziczona po matce cukrzyca i głuchota (MIDD, ang. maternal inherited diabetes and deafness).
- u pacjenta po rozpoczęciu stosowania metforminy wystąpił którykolwiek z poniższych objawów: drgawki, pogorszenie zdolności poznawczych, trudności w poruszaniu ciała, objawy wskazujące na uszkodzenie nerwów (np. ból lub drętwienie), migrena i głuchota.

Zomarist nie zastępuje insuliny. Dlatego nie należy stosować leku Zomarist w leczeniu cukrzycy typu 1.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Zomarist należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli u pacjenta występują lub występowały choroby trzustki.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Zomarist pacjent powinien zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, jeżeli przyjmuje lek przeciwcukrzycowy zwany sulfonilomocznikiem. Lekarz może chcieć zmniejszyć dawkę sulfonilomocznika stosowanego razem z lekiem Zomarist, aby uniknąć małego stężenia glukozy we krwi (hipoglikemia).

Jeśli pacjent stosował wcześniej wildagliptynę, ale z powodu choroby wątroby musiał przestać ją przyjmować, nie powinien stosować tego leku.

Cukrzycowe zmiany skórne są częstym powikłaniem cukrzycy. Należy stosować się do zaleceń lekarza lub pielęgniarki dotyczących pielęgnacji skóry i stóp. Zaleca się również, aby pacjent zwracał szczególną uwagę na występowanie nowych pęcherzy lub owrzodzeń w czasie przyjmowania leku Zomarist. W przypadku ich wystąpienia, pacjent powinien szybko porozmawiać o tym z lekarzem prowadzącym.

Jeśli pacjent ma mieć duży zabieg chirurgiczny, nie może stosować leku Zomarist podczas zabiegu i przez pewien czas po nim. Lekarz zdecyduje, kiedy pacjent musi przerwać i wznowić leczenie lekiem Zomarist.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Zomarist oraz w odstępach trzymiesięcznych w czasie pierwszego roku leczenia, a następnie okresowo, należy wykonać badania określające czynność wątroby. Dzięki temu objawy zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych mogą być wykryte tak szybko, jak tylko jest to możliwe.

Podczas leczenia lekiem Zomarist lekarz będzie kontrolować czynność nerek pacjenta przynajmniej raz na rok lub częściej, jeśli pacjent jest w podeszłym wieku i (lub) ma pogarszającą się czynność nerek.

Lekarz będzie regularnie oceniał stężenie cukru we krwi i w moczu.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Zomarist u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat.

Lek Zomarist a inne leki

Jeśli pacjent będzie miał wstrzyknięty do krwiobiegu środek kontrastowy zawierający jod, na przykład w celu badania rentgenowskiego lub tomografii komputerowej, musi przerwać przyjmowanie leku

Zomarist przed lub najpóźniej w momencie takiego wstrzyknięcia. Lekarz zdecyduje, kiedy pacjent musi przerwać i wznowić leczenie lekiem Zomarist.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Pacjent może wymagać częstszych kontroli stężenia glukozy we krwi i ocen czynności nerek lub też modyfikacji dawki leku Zomarist przez lekarza. Szczególnie ważne jest poinformowanie o następujących lekach:

- glikokortykosteroidy stosowane zazwyczaj w leczeniu stanów zapalnych
- leki z grupy agonistów receptorów beta-2-adrenergicznych, stosowane zazwyczaj w leczeniu zaburzeń oddychania
- inne leki stosowane w leczeniu cukrzycy
- leki zwiększające wytwarzanie moczu (moczopędne)
- leki stosowane w leczeniu bólu i stanu zapalnego (NLPZ i inhibitory COX-2, takie jak ibuprofen i celekoksyb)
- pewne leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi (inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensyny II)
- pewne leki wpływające na tarczycę, lub
- pewne leki wpływające na układ nerwowy
- pewne leki stosowane w leczeniu dusznicy, np. ranolazyna
- pewne leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV, np. dolutegrawir
- pewne leki stosowane w leczeniu specyficznego rodzaju raka tarczycy (raka rdzeniastego tarczycy), np. wandetanib
- pewne leki stosowane w leczeniu zgagi i wrzodów trawiennych, np. cymetydyna.
-

Stosowanie leku Zomarist z alkoholem

Należy unikać spożywania nadmiernych ilości alkoholu podczas przyjmowania leku Zomarist, bowiem może to zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Ciąża i karmienie piersią

- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Lekarz omówi z pacjentką możliwe ryzyko związane z przyjmowaniem leku Zomarist w czasie ciąży.
- Nie należy stosować leku Zomarist w czasie ciąży lub karmienia piersią (patrz również „Kiedy nie stosować leku Zomarist”).

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jeśli u pacjenta wystąpią zawroty głowy podczas przyjmowania leku Zomarist, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

3. Jak stosować lek Zomarist

Dawka leku Zomarist różni się w zależności od stanu pacjenta. Lekarz ustali, jaką dawkę leku Zomarist należy przyjąć.

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to jedna tabletka powlekana 50 mg/850 mg lub 50 mg/1000 mg stosowana dwa razy na dobę.

Jeśli pacjent ma zaburzoną czynność nerek, lekarz może przepisać mniejszą dawkę. Jeśli pacjent przyjmuje lek przeciwcukrzycowy zwany sulfonilomocznikiem, lekarz może również przepisać mniejszą dawkę.

Lekarz może przepisać ten lek do stosowania pojedynczo (w monoterapii) lub z niektórymi innymi lekami, które zmniejszają stężenie cukru we krwi.

Kiedy i jak przyjmować lek Zomarist

- Tabletki należy połykać w całości popijając szklanką wody.
- Należy przyjmować jedną tabletkę rano i jedną wieczorem z posiłkiem lub tuż po posiłku. Przyjmowanie tabletki zaraz po posiłku pozwoli zmniejszyć ryzyko zaburzeń żołądkowych.

Należy nadal stosować się do wszelkich zaleceń lekarza dotyczących diety. Stosowanie diety podczas przyjmowania leku Zomarist jest szczególnie ważne, gdy pacjent stosuje dietę kontrolującą masę ciała.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Zomarist

W razie przypadkowego zażycia zbyt wielu tabletek leku Zomarist lub jeśli ktoś inny zażył te tabletki, **należy natychmiast poinformować o tym lekarza lub farmaceutę**. Pacjent może wymagać opieki medycznej. Jeśli konieczne jest zgłoszenie się do lekarza lub szpitala, należy zabrać ze sobą opakowanie leku i ulotkę.

Pominięcie zastosowania leku Zomarist

Jeśli pacjent zapomni przyjąć tabletkę, należy przyjąć ją podczas następnego posiłku, chyba, że jest już pora zażycia kolejnej tabletki. Nie należy stosować dawki podwójnej (dwóch tabletek na raz) w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Przerwanie stosowania leku Zomarist

W celu utrzymania kontroli stężenia cukru we krwi, lek należy przyjmować tak długo jak to zalecił lekarz. Nie należy przerywać stosowania leku Zomarist bez zalecenia lekarza. W przypadku pytań, jak długo przyjmować lek Zomarist, należy zwrócić się do lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy **przerwać stosowanie leku Zomarist i natychmiast zgłosić się do lekarza**, w razie wystąpienia któregokolwiek z wymienionych niżej działań niepożądanych:

- **Kwasica mleczanowa** (bardzo rzadko: może wystąpić u maksymalnie 1 na 10 000 pacjentów): Lek Zomarist może bardzo rzadko powodować wystąpienie bardzo ciężkiego działania niepożądanego, określanego jako kwasica mleczanowa (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”). Jeżeli wystąpi ona u pacjenta, należy **przerwać przyjmowanie leku Zomarist i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem**, gdyż kwasica mleczanowa może doprowadzić do śpiączki.
- **Obrzęk naczynioruchowy** (rzadko: może wystąpić maksymalnie u 1 na 1 000 pacjentów): Do objawów należą obrzęk twarzy, języka lub gardła, trudności w przełykaniu, trudności w oddychaniu, nagłe pojawienie się wysypki lub pokrzywki. Mogą one wskazywać na reakcję zwaną „obrzękiem naczynioruchowym”.
- **Choroba wątroby (zapalenie wątroby)** (niezbyt często: może wystąpić maksymalnie u 1 na 100 pacjentów): Do objawów należą zażółcenie skóry i białówek oczu, nudności, utrata apetytu lub ciemno zabarwiony mocz. Mogą one wskazywać na chorobę wątroby (zapalenie wątroby).

- Zapalenie trzustki (niezbyt często: może wystąpić maksymalnie u 1 na 100 pacjentów): Objawy obejmują silny i uporczywy ból brzucha (okolice żołądka), który może promieniować do pleców, a także nudności i wymioty.

Inne działania niepożądane

U niektórych pacjentów podczas przyjmowania leku Zomarist wystąpiły wymienione niżej działania niepożądane:

- Często (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 pacjentów): ból gardła, katar, gorączka, swędząca wysypka, nadmierne pocenie się, ból stawów, zawroty głowy, ból głowy, niekontrolowane drżenie, zaparcie, nudności, wymioty, biegunka, wzdęcia, zgaga, ból żołądka i wokół żołądka (ból brzucha).
- Niezbyt często (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 100 pacjentów): zmęczenie, osłabienie, metaliczny posmak w ustach, małe stężenie glukozy we krwi, utrata apetytu, opuchnięcie dłoni, kostek lub stóp (obrzęk), dreszcze, zapalenie trzustki, ból mięśni.
- Bardzo rzadko (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 000 pacjentów): objawy dużego stężenia kwasu mlekowego we krwi (zwane kwasicią mleczanową) takie jak senność lub zawroty głowy, ciężkie nudności lub wymioty, ból brzucha, nieregularne bicie serca lub pogłębiony, przyspieszony oddech; zaczerwienienie skóry, swędzenie; zmniejszone stężenie witaminy B12 (bładość, zmęczenie, objawy psychiczne, takie jak stany splątania lub zaburzenia pamięci).

Po wprowadzeniu tego leku do obrotu, zgłaszano również występowanie następujących działań niepożądanych:

- Częstość występowania nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): miejscowe łuszczenie skóry lub powstawanie pęcherzy, zapalenie naczyń krwionośnych, które może powodować wysypkę skórą lub spiczaste, płaskie, czerwone, okrągłe plamy pod powierzchnią skóry lub siniaki.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zomarist

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze lub pudełku po „EXP”/„Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu (blister) w celu ochrony przed wilgocią.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Zomarist

- Substancjami czynnymi leku są wildagliptyna i chlorowodorek metforminy.
- Każda tabletkowa powlekana leku Zomarist 50 mg/850 mg zawiera 50 mg wildagliptyny i 850 mg metforminy chlorowodoru (co odpowiada 660 mg metforminy).

- Każda tabletkowa powlekana leku Zomarist 50 mg/1000 mg zawiera 50 mg wildagliptyny i 1000 mg metforminy chlorowodoru (co odpowiada 780 mg metforminy).
- Pozostałe składniki to: hydroksypropyloceluloza magnezu stearynian, hypromeloza, tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek żółty (E 172), makrogol 4000 i talk.

Jak wygląda lek Zomarist i co zawiera opakowanie

Tabletki leku Zomarist 50 mg/850 mg tabletki powlekane są owalne, żółte, z napisem „NVR” po jednej stronie i „SEH” po przeciwnej stronie tabletki.

Tabletki leku Zomarist 50 mg/1000 mg tabletki powlekane są owalne, ciemno żółte, z napisem „NVR” po jednej stronie i „FLO” po przeciwnej stronie tabletki.

Lek Zomarist jest dostępny w opakowaniach zawierających 10, 30, 60, 120, 180 lub 360 tabletek powlekanych oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 120 (2x60), 180 (3x60) lub 360 (6x60) tabletek powlekanych. Nie wszystkie rodzaje opakowań i dawki muszą znajdować się w obrocie w danym kraju.

Podmiot odpowiedzialny

Novartis Europharm Limited
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

Wytwórca

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Słowenia

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

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

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>