**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zomarist 50 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

Zomarist 50 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película

**2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Zomarist 50 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de vildagliptina e 850 mg de cloridrato de metformina (correspondente a 660 mg de metformina)

Zomarist 50 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de vildagliptina e 1000 mg de cloridrato de metformina (correspondente a 780 mg de metformina).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

**3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película.

Zomarist 50 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película ovaloide, amarelo com bordos biselados, com impressão “NVR” numa face e “SEH” na outra face.

Zomarist 50 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película ovaloide, amarelo-escuro com bordos biselados, com impressão “NVR” numa face e “FLO” na outra face.

**4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

**4.1 Indicações terapêuticas**

Zomarist é indicado como adjuvante da dieta e exercício para melhoria do controlo glicémico em doentes comdiabetes *mellitus* tipo 2:

* em doentes adultos que estão inadequadamente controlados com hidrocloreto de metformina isoladamente.
* em doentes que já estejam a ser tratados com a associação de vildagliptina e hidrocloreto de metformina, em comprimidos separados.
* em associação com outros medicamentos para o tratamento da diabetes, incluindo insulina, quando estes não proporcionam controlo glicémico adequado (ver secções 4.4, 4.5 e 5.1 para dados disponíveis sobre as diferentes associações).

**4.2 Posologia e modo de administração**

Posologia

*Adultos com função renal normal (TFG ≥ 90 ml/min)*

A dose da terapêutica anti hiperglicémica com Zomarist deve ser individualizada com base no regime terapêutico atual do doente, eficácia e tolerabilidade, não excedendo a dose diária máxima recomendada de 100 mg de vildagliptina. Zomarist pode ser iniciado com a dosagem de 50 mg/850 mg ou de 50 mg/1000 mg duas vezes por dia, um comprimido de manhã e outro à noite.

* Para doentes inadequadamente controlados na sua dose máxima tolerada de metformina em monoterapia:

A dose inicial de Zomarist deve fornecer 50 mg de vildagliptina duas vezes por dia (dose diária total de 100 mg) mais a dose de metformina já em utilização.

* Para doentes que mudaram da administração concomitante de vildagliptina e metformina em comprimidos separados:

Zomarist deve ser iniciado com a dose de vildagliptina e metformina já em utilização.

* Para doentes inadequadamente controlados com associação dupla de meftormina e uma sulfonilureia:

As doses de Zomarist devem fornecer 50 mg de vildagliptina duas vezes por dia (dose diária total de 100 mg) e uma dose de metformina semelhante à dose já em utilização. Quando Zomarist é utilizado em associação com uma sulfonilureia, pode considerar-se uma dose mais baixa da sulfonilureia para reduzir o risco de hipoglicemia.

* Para doentes inadequadamente controlados com terapêutica de associação dupla com insulina e a dose máxima tolerada de metformina:

A dose de Zomarist deve fornecer 50 mg de vildagliptina duas vezes por dia (dose diária total de 100 mg) e uma dose de metformina semelhante à dose já em utilização.

A segurança e eficácia da vildagliptina e metformina como terapêutica tripla oral em associação com uma tiazolidinediona não foram estabelecidas.

*Populações especiais*

*Idosos (≥ 65 anos)*

Como a metformina é excretada por via renal e os idosos têm tendência para um decréscimo da função renal, os doentes idosos a tomar Zomarist devem ser alvo de uma monitorização regular da função renal (ver secções 4.4 e 5.2).

*Compromisso renal*

A TFG deve ser avaliada antes do início do tratamento com medicamentos contendo metformina e, a partir daí, com uma frequência mínima anual. Nos doentes com maior risco de o compromisso renal continuar a evoluir e nos idosos, a função renal deve ser avaliada com maior frequência, p. ex., a cada 3 - 6 meses.

A dose máxima diária de metformina deve ser preferencialmente dividida em 2 a 3 doses diárias. Os fatores que podem aumentar o risco de acidose láctica (ver secção 4.4) devem ser revistos antes de se considerar iniciar a metformina em doentes com TFG <60 ml/min.

Caso não esteja disponível uma dosagem adequada de Zomarist, devem utilizar-se os componentes individuais em separado em vez da combinação de dose fixa.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| TFG ml/min | Metformina | Vildagliptina |
| 60‑89 | A dose máxima diária é de 3000 mg  Pode ponderar-se reduzir a dose em caso de agravamento da função renal. | Sem ajuste de dose. |
| 45‑59 | A dose máxima diária é de 2000 mg  A dose inicial não pode exceder metade da dose máxima. | A dose diária máxima total é 50 mg. |
| 30‑44 | A dose máxima diária é de 1000 mg  A dose inicial não pode exceder metade da dose máxima. |
| <30 | A metformina está contraindicada. |

*Compromisso hepático*

Zomarist não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático, incluindo doentes com alanina-aminotransferase (ALT) ou aspartato-aminotransferase (AST) > 3x o limite superior do normal (LSN) antes do tratamento (ver secções 4.3, 4.4 e 4.8).

*População pediátrica*

Zomarist não é recomendado em crianças e adolescentes (< 18 anos). A segurança e eficácia de Zomarist em crianças e adolescentes com (< 18 anos) não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral

Tomar Zomarist com alimentos ou imediatamente após a refeição pode reduzir os sintomas gastrointestinais associados à metformina (ver também secção 5.2).

**4.3 Contraindicações**

* Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
* Qualquer tipo de acidose metabólica aguda (tal como acidose láctica ou cetoacidose diabética)
* Pré-coma diabético)
* Insuficiência renal aguda (TFG < 30ml/min) (ver secção 4.4)
* Condições agudas com potencial para alterar a função renal, tais como:
* desidratação,
* infeção grave,
* choque,
* administração endovenosa de agentes iodados de contraste (ver secção 4.4)
* Doença crónica ou aguda que possa provocar hipóxia dos tecidos, tais como:
* insuficiência respiratória ou cardíaca,
* enfarte do miocárdio recente,
* choque
* Compromisso hepático (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8)
* Intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo
* Amamentação (ver secção 4.6)

**4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Geral

Zomarist não é um substituto da insulina em doentes insulino-dependentes e não deve ser utilizado em doentes com diabetes tipo 1.

Acidose láctica

A acidose láctica, é uma complicação metabólica muito rara, mas grave, que ocorre habitualmente com o agravamento agudo da função renal, com a doença cardiorrespiratória ou com a sepsia. Com o agravamento agudo da função renal, dá-se uma acumulação de metformina que aumenta o risco de acidose láctica.

Em caso de desidratação (diarreia ou vómitos graves, febre ou redução da ingestão de líquidos), a metformina deve ser temporariamente interrompida, recomendando-se contactar um profissional de saúde.

Os medicamentos que podem comprometer a função renal de forma aguda (tais como anti-hipertensores, diuréticos e AINE) devem ser iniciados com precaução nos doentes tratados com metformina. Outros fatores de risco de acidose láctica são o consumo excessivo de álcool, insuficiência hepática, diabetes mal controlada, cetose, jejum prolongado e quaisquer situações associadas a hipóxia, assim como a utilização concomitante de medicamentos que possam provocar acidose láctica (ver secções 4.3 e 4.5).

Os doentes e/ou cuidadores devem ser informados do risco de acidose láctica. A acidose láctica caracteriza-se por dispneia acidótica, dor abdominal, cãibras musculares, astenia e hipotermia, seguidas de coma. Se ocorrerem sintomas suspeitos, o doente deve parar de tomar metformina e procurar assistência médica imediata. Os resultados laboratoriais que permitem o diagnóstico são a diminuição do pH do sangue (< 7,35), o aumento das concentrações plasmáticas de lactato (> 5 mmol/l) e o aumento do hiato aniónico e do quociente lactato/piruvato.

*Administração de agentes de contraste iodados*

A administração intravascular de agentes de contraste iodados pode provocar nefropatia induzida pelo contraste, resultando na acumulação de metformina e no aumento do risco de acidose láctica. A utilização de metformina deve ser interrompida antes ou no momento do procedimento imagiológico e só ser retomada pelo menos 48 horas depois, desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável (ver secções 4.2 e 4.5).

Compromisso renal

A TFG deve ser avaliada antes do início do tratamento e, depois, com regularidade; ver secção 4.2. A metformina está contraindicada em doentes com TFG < 30 ml/min e deve ser temporariamente interrompida na presença de situações que alterem a função renal (ver secção 4.3).

A toma concomitante de medicamentos que podem afetar a função renal, resultar em alterações hemodinâmicas, ou inibir o transporte renal e aumentar a exposição sistémica a metformina, deve ser feita com precaução (ver secção 4.5).

Compromisso hepático

Doentes com compromisso hepático incluindo doentes com ALT ou AST > 3x o LSN antes do tratamento não devem ser tratados com Zomarist (ver secçõe  4.2, 4.3 e 4.8).

*Monitorização das enzimas hepáticas*

Foram notificados casos raros de compromisso hepático (incluindo hepatite) com vildagliptina. Nestes casos, os doentes foram geralmente assintomáticos sem sequelas clínicas e os resultados das análises da função hepática (AFH) voltaram ao normal após interrupção do tratamento. Devem ser efetuadas análises à função hepática antes de se iniciar o tratamento com Zomarist para conhecer os valores basais do doente. A função hepática deve ser monitorizada durante o tratamento com Zomarist, em intervalos trimestrais durante o primeiro ano e depois periodicamente. Doentes que revelem um aumento dos níveis de transaminases devem ser monitorizados com uma segunda avaliação da função hepática para confirmar os resultados e serem seguidos a partir daí com avaliações laboratoriais regulares até os valores normalizarem. Se persistir um aumento da AST ou da ALT igual ou superior a 3x o LSN, recomenda-se a interrupção da terapêutica com Zomarist. Doentes com icterícia ou outros sinais sugestivos de compromisso hepático devem interromper o tratamento com Zomarist.

Após interrupção do tratamento com Zomarist e normalização da função hepática, o tratamento com Zomarist não deve ser reiniciado.

Afeções cutâneas

Em estudos toxicológicos não clínicos realizados em macacos, foram notificadas lesões da pele, incluindo vesículas e ulcerações nas extremidades (ver secção 5.3) Apesar das lesões cutâneas não terem sido observadas com uma maior incidência em ensaios clínicos, existe experiência limitada em doentes com complicações cutâneas da diabetes. Além disso, tem havido notificações pós-comercialização de lesões cutâneas bolhosas e esfoliativas. Assim, no tratamento de rotina do doente diabético, recomenda-se a monitorização de afeções da pele, tais como vesículas ou úlcerações.

Pancreatite aguda

A utilização de vildagliptina tem sido associada a risco de desenvolvimento de pancreatite aguda. Os doentes devem ser informados sobre os sintomas característicos de pancreatite aguda.

Em caso de suspeita de pancreatite deve suspender-se a vildagliptina; se a pancreatite aguda for confirmada, a vildagliptina não deve ser retomada. Deve ter-se precaução em doentes com antecedentes de pancreatite aguda.

Hipoglicemia

As sulfonilureias são conhecidas por causar hipoglicemia. Os doentes tratados com vildagliptina em associação com uma sulfonilureia podem estar em risco para hipoglicemia. Por conseguinte, pode considerar-se uma dose mais baixa de sulfonilureia para reduzir o risco de hipoglicemia.

Cirurgia

A utilização de metformina deve ser interrompida no momento da cirurgia com anestesia geral, espinal ou epidural. A terapêutica só se pode reiniciar pelo menos 48 horas após a cirurgia ou retoma da alimentação por via oral e desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável.

**4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram efetuados estudos formais de interação com Zomarist. As informações seguintes refletem a informação disponível com as substâncias ativas em monoterapia.

Vildagliptina

A vildagliptina tem um fraco potencial de interação com outros medicamentos administrados em associação. Uma vez que a vildagliptina não é um substrato do citocromo P (CYP) 450 e não inibe nem induz as enzimas CYP 450, não é provável a interação com substâncias ativas que sejam substratos, inibidores ou indutores dessas enzimas.

Os resultados dos ensaios clínicos efetuados com os antidiabéticos orais pioglitazona, metformina e glibenclamida em associação com vildagliptina demonstraram que não existem interações farmacocinéticas clinicamente relevantes na população-alvo.

Estudos de interação medicamentosa com digoxina (substrato da glicoproteína-P) e varfarina (substrato CYP2C9) em indivíduos saudáveis revelaram não existir interações farmacocinéticas clinicamente relevantes, após coadministração com vildagliptina.

Foram efetuados estudos de interação medicamentosa com amlodipina, ramipril, valsartan e sinvastatina em indivíduos saudáveis. Nestes estudos não se observaram interações farmacocinéticas clinicamente relevantes após a administração concomitante com vildagliptina. No entanto, estas não foram determinadas na população-alvo.

*Associação com inibidores da ECA*

Pode existir um risco aumentado de angioedema em doentes a tomar concomitantemente inibidores da ECA (ver secção 4.8).

Tal como sucede com outros medicamentos antidiabéticos orais, o efeito hipoglicémico da vildagliptina pode ser reduzido por determinadas substâncias ativas, incluindo tiazidas, corticosteroides, fármacos para tratamento de patologia da tiroide e simpaticomiméticos.

Metformina

*Associações não recomendadas*

*Álcool*

A intoxicação alcoólica está associada a um risco acrescido de acidose láctica, particularmente em casos de jejum, má nutrição ou compromisso hepático.

*Agentes de contraste iodados*

A utilização de metformina tem de ser interrompida antes ou no momento do procedimento imagiológico e só ser retomada pelo menos 48 horas depois, desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável (ver secções 4.2 e 4.4).

*Associações que requerem precauções de utilização*

Alguns medicamentos podem afetar negativamente a função renal, o que pode aumentar o risco de acidose láctica; p. ex.: AINE, incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase (COX) 2, inibidores da ECA, inibidores do recetor da angiotensina II e diuréticos, sobretudo diuréticos da ansa. Quando se iniciam ou utilizam esses medicamentos em associação com a metformina, é necessária uma monitorização atenta da função renal.

Os glicocorticoides, agonistas beta 2, e diuréticos possuem atividade hiperglicémica intrínseca. O doente deve ser informado e deve ser efetuada monitorização mais frequente da glicemia, especialmente no início do tratamento. Se necessário, a dose de Zomarist pode ter de ser ajustada durante a terapêutica concomitante ou interrompida.

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) podem diminuir os níveis de glicose sanguínea. Se necessário, a dose de medicamento antihiperglicémico deve ser ajustada durante a terapêutica com o outro medicamento ou a sua administração interrompida.

O uso concomitante de medicamentos que interferem com os sistemas tubulares comuns de transporte renal envolvidos na eliminação renal de metformina (por ex. inibidores do transportador de catiões orgânicos 2 [OCT2] / extrusão de múltiplos fármacos e toxinas [MATE] como a ranolazina, vandetanib, dolutegravir and cimetidina) podem aumentar a exposição sistémica à metformina.

**4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de Zomarist em mulheres grávidas. Os estudos com vildagliptina em animais revelaram toxicidade reprodutiva em doses elevadas Os estudos com metformina em animais não revelaram toxicidade reprodutiva. Os estudos em animais realizados com vildagliptina e metformina não revelaram evidência de teratogenicidade, mas efeitos fetotóxicos em doses maternotóxicas (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Zomarist não deve ser utilizado durante a gravidez.

Amamentação

Estudos em animais demonstraram excreção no leite tanto da metformina como da vildagliptina. Desconhece-se se a vildagliptina é excretada no leite humano, mas a metformina é excretada no leite humano em quantidades baixas. Devido tanto ao risco potencial de hipoglicemia neonatal relacionada com a metformina como à ausência de dados sobre a vildagliptina, Zomarist não deve ser utilizado durante a amamentação (ver secção 4.3).

Fertilidade

Não foram efetuados estudos sobre os efeitos de Zomarist na fertilidade do ser humano (ver secção 5.3).

**4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes que tenham tonturas como reação adversa devem evitar conduzir veículos ou manusear máquinas.

**4.8 Efeitos indesejáveis**

Não foram realizados ensaios clínicos terapêuticos com Zomarist. No entanto, foi demonstrada bioequivalência de Zomarist com vildagliptina e metformina administradas em associação (ver secção 5.2). Os dados aqui apresentados são referentes à coadministração de vildagliptina e metformina, onde a vildagliptina foi adicionada a metformina. Não existem estudos com metformina adicionada a vildagliptina.

Resumo do perfil de segurança

A maioria das reações adversas foram ligeiras e transitórias, não requerendo a interrupção do tratamento. Não se encontrou ligação entre as reações adversas e a idade, raça, duração da exposição ou dose diária.

Foram notificados casos raros de compromisso hepático (incluindo hepatite) com vildagliptina. Nestes casos, os doentes foram geralmente assintomáticos sem sequelas clínicas e a função hepática voltou ao normal após interrupção do tratamento. Em ensaios clínicos controlados em monoterapia ou em associação com duração até 24 semanas, a incidência de aumento da AST ou da ALT igual ou superior a 3x o LSN (classificado como presente em pelo menos 2 avaliações consecutivas ou na última consulta do tratamento) foi 0,2%, 0,3% e 0,2% para vildagliptina 50 mg uma vez por dia, vildagliptina 50 mg duas vezes por dia e todos os comparadores, respetivamente. Estas elevações das transaminases foram geralmente assintomáticas, de natureza não progressiva e não estiveram associados a colestase ou icterícia.

Foram notificados casos raros de angioedema com vildagliptina com taxas semelhantes às do controlo. Foi notificada uma proporção maior de casos quando a vildagliptina foi administrada em associação com um inibidor da ECA. A maioria dos acontecimentos foi de gravidade ligeira e desapareceram com a continuação da terapêutica com vildagliptina.

Tabela de reações adversas

As reações adversas notificadas em estudos clínicos realizados em dupla ocultação, com doentes que receberam vildagliptina em monoterapia e associação são apresentadas em baixo por classes de sistemas de órgãos e de frequência absoluta. As reações adversas enumeradas na Tabela 5 são baseadas no Resumo das Características do Medicamento da metformina disponível na UE. A frequência é definida como muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100, <1/10), pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100), raros (≥1/10.000, <1/1.000), muito raros (<1/10.000), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

**Tabela 1 Reações adversas notificadas em doentes que receberam vildagliptina na dose de 100 mg por dia como terapêutica de associação com metformina comparativamente com placebo mais metformina, em ensaios realizados em dupla ocultação (N=208)**

| **Doenças do metabolismo e da nutrição** | | |
| --- | --- | --- |
|  | Frequentes | Hipoglicemia |
| **Doenças do sistema nervoso** | | |
|  | Frequentes | Tremor, |
|  | Frequentes | Cefaleias |
|  | Frequentes | Tonturas |
|  | Pouco frequentes | Fadiga |
| **Doenças gastrointestinais** | | |
|  | Frequentes | Náuseas |

*Descrição de reações adversas selecionadas*

Em ensaios clínicos controlados com a associação de vildagliptina 100 mg por dia e metformina, não foram notificadas exclusões devidas a reações adversas tanto no grupo tratado com vildagliptina 100 mg por dia em associação com metformina como no grupo de placebo mais metformina.

Em ensaios clínicos, a incidência de hipoglicemia foi frequente em doentes tratados com vildagliptina em associação com metformina (1%) e pouco frequente em doentes tratados com placebo + metformina (0,4%). Não foram notificados efeitos hipoglicémicos graves nos grupos de tratamento com vildagliptina.

Em ensaios clínicos, o peso corporal não sofreu alteração em relação ao valor inicial quando a vildagliptina foi administrada na dose de 100 mg por dia em associação com a metformina (+0,2 kg e ‑1,0 kg para a vildagliptina e placebo, respetivamente).

Os ensaios clínicos com duração superior a mais de 2 anos não revelaram quaisquer sinais adicionais em termos de segurança ou riscos inesperados quando a vildagliptina foi associada a metformina.

*Associação com uma sulfonilureia*

**Tabela 2 Reações adversas notificadas em doentes que receberam 50 mg de vildagliptina duas vezes por dia em associação com metformina e uma sulfonilureia (N=175)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Doenças do metabolismo e da nutrição** | | |
|  | Frequentes | Hipoglicemia |
| **Doenças do sistema nervoso** | | |
|  | Frequentes | Tonturas, tremores |
| **Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas** | | |
|  | Frequentes | Hiperhidrose |
| **Perturbações gerais e alterações no local de administração** | | |
|  | Frequentes | Astenia |

*Descrição de reações adversas selecionadas*

Não houve nenhum caso de descontinuação do estudo devido a notificação de reações adversas no grupo de tratamento com vildagliptina + metformina + glimepirida *versus* 0,6% no grupo de tratamento com placebo + metformina + glimepirida.

A incidência de hipoglicemia foi frequente em ambos os grupos de tratamento (de 5,1% no grupo vildagliptina + metformina+ glimepirida *versus* 1,9% para o grupo placebo + metformina + glimepirida). Foi notificado um acontecimento de hipoglicemia grave no grupo com vildagliptina.

No final do estudo, os efeitos sobre o peso corporal médio foi neutro (+0,6 kg no grupo vildagliptina e ‑0,1 kg no grupo placebo

*Associação com insulina*

**Tabela 3 Reações adversas notificadas em doentes que receberam 100 mg de vildagliptina por dia em associação com insulina (com ou sem metformina) em ensaios em dupla ocultação (N=371)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Doenças do metabolismo e da nutrição** | | |
|  | Frequentes | Glicose baixa no sangue |
| **Doenças do sistema nervoso** | | |
|  | Frequentes | Cefaleias, arrepios |
| **Doenças gastrointestinais** | | |
|  | Frequentes | Náuseas, refluxo gastro-esofágico |
|  | Pouco frequentes | Diarreia, flatulência |

*Descrição de reações adversas selecionadas*

Em ensaios clínicos controlados utilizando vildagliptina 50 mg duas vezes por dia em associação com insulina, com ou sem metformina comcomitante, a incidência global de exclusões devidas a reações adversas foi de 0,3% no grupo de tratamento com vildagliptina e não houve exclusões no grupo placebo.

A incidência de hipoglicemia foi semelhante em ambos os grupos de tratamento (14,0% no grupo vildagliptina *versus* 16,4% no grupo placebo). Foram notificados acontecimentos graves de hipoglicemia em dois doentes no grupo de vildagliptina, e em 6 doentes no grupo placebo.

No final do estudo, o efeito sobre o peso corporal médio foi neutro (alteração de +0,6 kg desde o valor inicial no grupo vildagliptina e nenhuma alteração no grupo placebo).

Informação adicional sobre as substâncias ativas individuais presentes na associação fixa

*Vildagliptina*

**Tabela 4 Reações adversas notificadas em doentes que receberam vildagliptina na dose de 100 mg por dia em monoterapia em ensaios sob dupla ocultação (N=1.855)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Infeções e infestações** | | |
|  | Muito raros | Infeção do trato respiratório superior |
|  | Muito raros | Nasofaringite |
| **Doenças do metabolismo e da nutrição** | | |
|  | Pouco frequentes | Hipoglicemia |
| **Doenças do sistema nervoso** | | |
|  | Frequentes | Tonturas |
|  | Pouco frequentes | Cefaleias |
| **Vasculopatias** | | |
|  | Pouco frequentes | Edema periférico |
| **Doenças gastrointestinais** | | |
|  | Pouco frequentes | Obstipação |
| **Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos** | | |
|  | Pouco frequentes | Artralgia |

*Descrição de reações adversas selecionadas*

A incidência global de exclusões dos ensaios clínicos controlados devidas a reações adversas não foi superior nos doentes tratados com vildagliptina nas doses de 100 mg por dia (0,3%) do que no placebo (0,6%) ou comparadores(0,5).

Em ensaios com monoterapia, controlados, comparativos, a hipoglicemia foi pouco frequente, notificada em 0,4% (7 em 1.855) dos doentes tratados com vildagliptina na dose de 100 mg por dia comparativamente com 0,2% (2 em 1.082) dos doentes nos grupos tratados com um comparador ativo ou placebo, sem relato de efeitos adversos graves ou muito graves.

Em ensaios clínicos, o peso corporal não sofreu alteração em relação ao valor inicial quando a vildagliptina foi administrada como monoterapia (‑0,3 kg e ‑1,3 kg para a vildagliptina e placebo respetivamente)

Os ensaios clínicos com duração até 2 anos não revelaram quaisquer sinais adicionais em termos de segurança ou riscos inesperados com vildagliptina em monoterapia.

*Metformina*

**Tabela 5 Reações adversas para o componente metformina**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Doenças do metabolismo e da nutrição** | | | | |
|  | Muito raros | | | Diminuição da absorção de vitamina B12 e acidose láctica\* |
| **Doenças do sistema nervoso** | | | | |
|  | Frequentes | | | Sabor metálico |
| **Doenças gastrointestinais** | | | | |
|  | Muito frequentes | | | Náuseas, vómitos, diarreia, dores abdominais e anorexia |
| **Afeções hepatobiliares** | | | | |
|  | | Muito raros | Alterações das provas de função hepática ou hepatite\*\* | |
| **Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas** | | | | |
|  | Muito raros | | | Reações cutâneas como eritema, prurido e urticária |
| \*Observou-se muito raramente uma diminuição da absorção da vitamina B12 com decréscimo de níveis séricos em doentes com tratamentos de longa duração com metformina. Deve ser considerada esta etiologia se um doente apresentar anemia megaloblástica.  \*\*Foram reportados casos raros de alterações das provas de função hepática ou hepatite que se resolveram após interrupção da administração de metformina. | | | | |

As reações adversas gastrointestinais ocorrem mais frequentemente durante o início da terapêutica e resolvem-se espontaneamente na maior parte dos casos. Para os evitar, recomenda-se que a metformina seja tomada duas vezes por dia durante ou após as refeições. Um ligeiro decréscimo da dose pode também melhorar a tolerabilidade gastrointestinal.

Experiência pós-comercialização

**Tabela 6 Reações adversas pós-comercialização**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Doenças gastrointestinais** | | |
|  | Desconhecido | Pancreatite |
| **Afeções hepatobiliares** | | |
|  | Desconhecido | Hepatite (reversível após interrupção da administração do medicamento)  Testes da função hepática anormais (reversível após interrupção da administração do medicamento) |
| **Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos** | | |
|  | Desconhecido | Mialgia |
| **Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos** | | |
|  | Desconhecido | Urticária  Lesões cutâneas esfoliativas e bolhosas, incluindo penfigóide bolhoso |

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Sobredosagem**

Não existem dados disponíveis sobre sobredosagem com Zomarist.

Vildagliptina

A informação sobre a sobredosagem com vildagliptina é limitada.

*Sintomas*

A informação sobre os sintomas prováveis de sobredosagem com vildagliptina foram recolhidos de um estudo de tolerabilidade com doses tituladas realizado com indivíduos saudáveis tratados com Zomarist durante 10 dias. Com 400 mg, houve três casos de mialgias e casos isolados de parestesia ligeira e transitória, febre, edema e um aumento transitório dos níveis de lipase. Com 600 mg, um indivíduo revelou edema dos pés e das mãos, e aumentos da creatina fosfocinase (CPK), AST, proteína C-reativa (PCR) e níveis de mioglobina. Três indivíduos revelaram edema dos pés, com parestesia em dois casos. Todos os sintomas e alterações laboratoriais regrediram sem tratamento após interrupção da medicação em estudo.

Metformina

Uma grande sobredosagem de metformina (ou a coexistência de risco de acidose láctica) podem provocar acidose láctica, que é uma emergência médica e requer hospitalização.

*Tratamento*

A forma mais eficaz de remover a metformina é a hemodiálise. No entanto, a vildagliptina não pode ser removida através de hemodiálise, apesar de o principal metabolito de hidrólise (LAY 151) poder ser removido através de hemodiálise. Recomenda-se terapêutica de suporte.

**5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antidiabéticos orais, associação de medicamentos para redução da glicose sanguínea de administração oral, código ATC: A10BD08

Mecanismo de ação

Zomarist combina dois agentes antihiperglicémicos com mecanismos de ação complementares para melhorar o controlo glicémico em doentes com diabetes tipo 2: a vildagliptina, um membro da classe dos potenciadores dos ilhéus pancreáticos, e o cloridrato de metformina, um membro da classe das biguanidas.

A vildagliptina, um membro da classe dos potenciadores dos ilhéus pancreáticos, é um potente e seletivo inibidor da dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4), A metformina atua principalmente através da redução da produção de glicose endógena hepática.

Efeitos farmacodinâmicos

*Vildagliptina*

A vildagliptina atua principalmente através da inibição da DPP-4, a enzima responsável pela degradação das hormonas incretinas GLP-1 (peptídeo-1 semelhante ao glucagom) e GIP (polipeptídeo insulinotrópico dependente da glicose).

A administração de vidagliptina resulta na inibição rápida e completa da atividade da DPP-4 o que resulta num aumento em jejum e pós-prandial dos níveis endógenos das hormonas incretinas GLP-1 e GIP.

Através do aumento dos níveis endógenos destas hormonas incretinas, a vildagliptina aumenta a sensibilidade das células beta do pâncreas à glicose, o que resulta no aumento da secreção de insulina dependente da glicose. A terapêutica com vildagliptina na dose de 50‑100 mg por dia em doentes com diabetes tipo 2 melhorou significativamente os marcadores da função das células beta incluindo HOMA-β (*Homeostasis Model Assessment-β*), a relação de pró-insulina / insulina e os valores da resposta das células beta nos testes de tolerância a refeição padrão frequentemente efetuados. Em indivíduos não diabéticos (normoglicémicos), a vildagliptina não estimula a secreção de insulina ou reduz os níveis de glicose.

Através do aumento endógeno dos níveis de GLP-1, a vildagliptina também aumenta a sensibilidade das células alfa à glicose, o que resulta numa maior secreção de glucagom apropriado à glicose.

A melhoria do aumento da relação insulina/glucagom durante a hiperglicemia devida ao aumento dos níveis das hormonas incretinas resulta num decréscimo da produção de glicose hepática em jejum e pós-prandial, que reduz a glicemia.

O efeito conhecido do aumento dos níveis de GLP-1 no atraso do esvaziamento gástrico não se observa na terapêutica com vildagliptina.

*Metformina*

A metformina é uma biguanida com efeito antihiperglicémico, reduzindo a glicose plasmática tanto basal como pós-prandial. Não estimula a secreção de insulina e portanto não provoca hipoglicemia nem aumento ponderal.

A metformina pode exercer o seu efeito de redução de glicose através de três mecanismos:

* reduzindo a produção de glicose hepática através da inibição da gliconeogénese e glicogenólise;
* muscular, aumentando ligeiramente a sensibilidade à insulina, melhorando a captação periférica da glicose e a sua utilização;
* atrasando a absorção intestinal da glicose.

A metformina estimula a síntese intracelular de glicogénio, atuando sobre a glicogénio sintetase e aumentando a capacidade de transporte de tipos específicos de membranas transportadoras de glicose (GLUT-1 e GLUT-4).

Em humanos, independentemente da sua ação sobre a glicemia, a metformina possui efeitos favoráveis sobre o metabolismo lipídico. Isto foi demonstrado em doses terapêuticas, em ensaios clínicos controlados de média e longa duração: a metformina reduz os níveis sanguíneos de colesterol total, colesterol LDL e triglicéridos.

O estudo prospetivo aleatorizado UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*) determinou o benefício a longo prazo do controlo intensivo da glicose sanguínea na diabetes tipo 2. A análise dos resultados de doentes com excesso de peso tratados com metformina após insucesso da dieta isoladamente revelaram:

* uma redução significativa do risco absoluto de quaisquer complicações relacionadas com a diabetes no grupo da metformina (29,8 acontecimentos/1.000 doentes-anos) *versus* apenas dieta (43,3 eventos/1.000 doentes-anos), p=0,0023, e *versus* os grupos de associação com sulfonilureia e de insulina em monoterapia (40,1 eventos/1.000 doentes-anos), p=0,0034;
* uma redução significativa do risco absoluto de mortalidade relacionada com a diabetes: metformina 7,5 eventos/1.000 doentes-anos, apenas dieta 12,7 eventos/1.000 doentes-anos, p=0,017;
* uma redução significativa do risco absoluto especialmente da mortalidade: metformina 13,5 eventos/1.000 doentes-anos *versus* apenas dieta 20,6 eventos/1.000 doentes-anos (p=0,011), e *versus* os grupos de associação com sulfonilureia e insulina em monoterapia 18,9 eventos/1.000 doentes-anos (p=0,021);
* uma redução significativa do risco absoluto de enfarte do miocárdio: metformina 11 eventos/1.000 doentes-anos, apenas dieta 18 eventos/1.000 doentes-ano (p=0,01).

Eficácia e segurança clínicas

Vildagliptina administrada a doentes sem controlo glicémico satisfatório apesar da terapêutica com metformina em monoterapia resultou, após 6 meses de tratamento, numa redução média adicional com significado estatístico da HbA1c comparativamente com placebo (diferenças entre grupos de ‑0,7% a ‑1,1% para a vildagliptina 50 mg e 100 mg, respetivamente). A proporção de doentes que atingiu uma redução da HbA1c ≥ 0,7% em relação ao valor basal foi estatisticamente superior em ambos os grupos de vildagliptina em associação com metformina (46% e 60%, respetivamente) em relação ao grupo de metformina mais placebo (20%).

Num ensaio de 24 semanas, a vildagliptina (50 mg duas vezes por dia) foi comparada com pioglitazona (30 mg uma vez por dia) em doentes não controlados com metformina (dose média diária: 2020 mg). As reduções médias nos valores basais da HbA1c de 8,4% foram ‑0,9% com vildagliptina adicionada a metformina e ‑1,0% com pioglitazona adicionada a metformina. Observou-se um aumento de peso médio de +1,9 kg em doentes tratados com pioglitazona em associação com metformina comparativamente com +0,3 kg nos doentes tratados vildagliptina em associação com metformina.

Num ensaio clínico com 2 anos de duração, a vildagliptina (50 mg duas vezes por dia) foi comparada com glimepirida (até 6 mg/dia – dose média a 2 anos: 4,6 mg) em doentes tratados com metformina (dose média diária 1894 mg). Após 1 ano as reduções médias na HbA1c foram ‑0,4% com vildagliptina associada a metformina e ‑0,5% com glimepirida associada a metformina, de valores basais médios da HbA1c de 7,3%. A alteração no peso com vildagliptina foi ‑0,2 kg *vs.* +1,6 kg com glimepirida. A incidência de hipoglicemia foi significativamente menor no grupo de vildagliptina (1,7%) do que no grupo de glimepirida (16,2%). No objetivo do estudo (2 anos), a HbA1c era semelhante aos valores basais nos dois grupos de tratamento e as alterações de peso e as diferenças de hipoglicemia mantiveram-se.

Num ensaio de 52 semanas, a vildagliptina (50 mg duas vezes por dia) foi comparada com gliclazida (dose média diária 229,5 mg) em doentes não controlados com metformina (dose de metformina inicial 1928 mg por dia). Após 1 ano, as reduções médias de HbA1c foram ‑0,81% com vildagliptina adicionada à metformina (valores iniciais médios de HbA1c 8,4%) e ‑0,85% com gliclazida adicionada à metformina (valores iniciais médios de HbA1c 8,5%); tendo sido alcançada não-inferioridade estatística (95% IC ‑0,11 – 0,20). A alteração de peso corporal com a vildagliptina foi +0,1 kg em comparação com um aumento de peso de +1,4 kg com gliclazida.

Num ensaio de 24 semanas, foi avaliada a eficácia da associação de dose fixa de vildagliptina e metformina (titulada gradualmente até uma dose de 50 mg/500 mg duas vezes por dia ou 50 mg/1000 mg, duas vezes por dia) como terapêutica inicial em doentes sem tratamento prévio. A vildagliptina/metformina 50 mg/1000 mg duas vezes por dia reduziu a HbA1c em ‑1,82%, a vildagliptina/metformina 50 mg/500 mg duas vezes por dia em ‑1,61%, a metformina 1000 mg duas vezes por dia em ‑1.36% e a vildagliptina 50 mg por dia em ‑1.09% a partir de um valor inicial médio de HbA1c de 8,6%. A diminuição na HbA1c observada em doentes com um valor inicial ≥ 10,0% foi maior.

Foi realizado um ensaio aleatorizado de 24 semanas, controlado por placebo, em dupla ocultação, com 318 doentes para avaliar a eficácia e a segurança da vildagliptina (50 mg duas vezes por dia) em associação com metformina (≥ 1500 mg por dia) e glimepirida (≥ 4 mg por dia). Vildagliptina em associação com metformina e glimepirida reduziu significativamente HbA1c comparativamente com placebo. A redução média ajustada a placebo desde os valores iniciais médios de HbA1c de 8,8%foi de ‑0,76%

Foi conduzido um ensaio de 5 anos multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação (VERIFY) em doentes com diabetes tipo 2 para avaliar o efeito da terapêutica de associação precoce com vildagliptina e metformina (N=998) comparativamente ao tratamento inicial padrão com metformina em monoterapia seguida pela associação com vildagliptina (grupo com tratamento sequencial) (N=1003) em doentes recentemente diagnosticados com diabetes tipo 2. O regime de associação de vildagliptina 50 mg duas vezes ao dia com metformina resultou numa redução estatística e clinicamente significativa do risco relativo de “tempo para confirmação da falha do tratamento inicial” (valor de HbA1c ≥7%) *versus* metformina em monoterapia em doentes com diabetes tipo 2 sem tratamento prévio durante os 5 anos de duração do estudo (HR [95% IC]: 0,51 [0,45; 0,58]; p<0,001). A incidência de falha do tratamento inicial (valor de HbA1c ≥7%) foi de 429 (43,6%) doentes no grupo de tratamento de associação e 614 (62,1%) doentes no grupo de tratamento sequencial.

Foi realizado um ensaio aleatorizado de 24 semanas, controlado por placebo, em dupla ocultação com 499 doentes para avaliar a eficácia e a segurança da vildagliptina (50 mg duas vezes por dia) em associação com uma dose estável de insulina inicial ou pré-misturada (dose média diária 41 unidades), com a utilização concomitante de metformina (N=276) ou sem a utilização concomitante de metformina (N=173). Vildagliptina em associação com insulina diminuiu significativamente a HbA1c em comparação com placebo. No total da população, a redução média ajustada a placebo a partir dos valores iniciais médios de HbA1c de 8,8%, foi de 0,72%. Nos subgrupos tratados com insulina, com ou sem metformina concomitante, a redução média ajustada a placebo da HbA1c foi de 0,63% e 0,84%, respetivamente. A incidência de hipoglicemia no total da população foi de 8,4% e 7,2% nos grupos de vildagliptina e placebo, respetivamente. Os doentes tratados com vildagliptina não apresentaram aumento de peso (+0,2 kg), enquanto os que receberam placebo apresentaram redução de peso (‑0,7 kg).

Num outro ensaio de 24 semanas em doentes com diabetes tipo 2 mais avançada não controlados adequadamente com insulina (de ação curta e prolongada, dose média de insulina de 80 UI/dia),a redução média de HbA1c, quando vildagliptina (50 mg duas vezes por dia) foi associada a insulina foi significativamente superior do que com placebo mais insulina (0.5% *vs.* 0.2%). A incidência de hipoglicemia no grupo de vildagliptina foi mais baixa do que no grupo placebo (22,9% *vs.*29,6%).

*Risco cardiovascular*

Foi realizada uma meta-análise de acontecimentos adversos cardiovasculares, independente e prospetivamente adjudicados, a partir de 37 estudos clínicos de fase III e IV em monoterapia e terapêutica de associação de até mais de 2 anos de duração (exposição média de 50 semanas para vildagliptina e 49 semanas para comparadores), que demonstrou que o tratamento com vildagliptina não está associado a um aumento do risco cardiovascular *versus* comparadores. O critério de avaliação composto de acontecimentos adversos cardiovasculares major (MACE) adjudicados, incluindo enfarte agudo do miocárdio, AVC ou morte cardiovascular foi similar para vildagliptina *versus* combinação comparadores ativos e placebo [razão de risco de Mantel-Haenszel (M-H RR) de 0,82 (0,61‑1,11; IC 95%)]. Ocorreu um MACE em 83 dos 9.599 (0,86%) dos doentes tratados com vildagliptina e em 85 dos 7.102 (1,20%) doentes tratados com comparadores, a avaliação de cada componente MACE individual não mostrou risco aumentado (M-H RR similar). Os eventos de insuficiência cardíaca (IC) confirmados, definidos como IC requerendo hospitalização ou nova crise de IC foram notificados em 41 (0,43%) dos doentes tratados com vildagliptina e 32 (0,45%) dos doentes tratados com comparadores, com um M-H RR de 1,08 (0,68-1,70; IC 95%).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com vildagliptina em associação com metformina em todos os subgrupos da população pediátrica com diabetes *mellitus* tipo 2(ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

**5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Zomarist

*Absorção*

Foi demonstrada a bioequivalência entre Zomarist nas três dosagens (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg e 50 mg/1000 mg), *versus* associações livres de comprimidos de vildagliptina e cloridrato de metformina nas doses correspondentes.

Os alimentos não afetam a extensão ou a taxa de absorção da vildagliptina de Zomarist. A taxa e extensão da absorção de metformina de Zomarist 50mg/1000 mg foram reduzidas quando administradas com alimentos como se reflete na redução na Cmax de 26%, AUC de 7% e atraso no Tmax (2,0 a 4,0 h).

As informações seguintes refletem as propriedades farmacocinéticas das substâncias ativas individuais de Zomarist.

Vildagliptina

*Absorção*

Após administração oral em jejum, a vildagliptina é rapidamente absorvida com picos de concentração plasmática máxima observados após 1,7 horas. A ingestão de alimentos atrasa ligeiramente a obtenção do pico máximo de concentração plasmática para 2,5 horas, mas não altera a exposição global (AUC). A administração de vildagliptina com alimentos resultou numa redução da Cmax (19%) comparativamente com a administração em jejum. No entanto, a magnitude da variação não é clinicamente significativa, pelo que a vildagliptina pode ser administrada com ou sem alimentos. A biodisponibilidade absoluta é 85%.

*Distribuição*

A ligação da vildagliptina às proteínas plasmáticas é baixa (9,3%) e é distribuída de forma igual entre o plasma e os glóbulos vermelhos. O volume médio de distribuição da vildagliptina no estado estacionário após administração endovenosa (Vss) é 71 litros, sugerindo distribuição extravascular.

*Biotransformação*

O metabolismo é a principal via de eliminação da vildagliptina em seres humanos, representando 69% da dose. O principal metabolito (LAY 151) é farmacologicamente inativo e é o produto da hidrólise da metade ciano representando 57% da dose, seguida do produto da hidrólise do amido (4% da dose). A DPP-4 contribui parcialmente para a hidrólise da vildagliptina com base num estudo *in vivo* utilizando ratos deficientes em DPP-4. A vildagliptina não é metabolizada de forma quantificável pelas enzimas CYP 450, e consequentemente não se prevê que a eliminação metabólica da vildagliptina seja afetada pela administração concomitante de medicamentos que sejam inibidores e/ou indutores da CYP 450. Estudos *in vitro* demonstraram que a vildagliptina não inibe/induz as enzimas CYP 450. Assim, não é expectável que a vildagliptina afete a eliminação metabólica de medicamentos concomitantes metabolizados pela CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 ou CYP 3A4/5.

*Eliminação*

Após administração oral de vildagliptina [14C], aproximadamente 85% da dose foi excretada na urina e 15% da dose foi recuperada nas fezes. A excreção renal de vildagliptina inalterada representou 23% da dose após administração oral. Após administração intravenosa a indivíduos saudáveis, o total da eliminação plasmática e renal da vildagliptina é de 41e 13 l/h, respetivamente. A semivida de eliminação média após administração intravenosa é aproximadamente 2 horas. A semivida de eliminação após administração oral é aproximadamente 3 horas.

*Linearidade / não-linearidade*

A Cmax da vildagliptina e a área sob a curva de concentração plasmática (AUC) aumentaram de uma forma aproximadamente proporcional com as doses terapêuticas.

*Características dos doentes*

Sexo: não se observaram diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética da vildagliptina entre homens e mulheres saudáveis com uma grande variedade de idades e de índices de massa corporal (IMC). A inibição da DPP-4 pela vildagliptina não revela diferença entre os sexos.

Idade: em idosos saudáveis (≥ 70 anos), a exposição global à vildagliptina (100 mg uma vez por dia) foi superior em 32%, com um aumento de 18% do pico de concentração máxima comparativamente com indivíduos jovens saudáveis (18‑40 anos). Estas alterações não são consideradas clinicamente relevantes, no entanto a inibição da DPP-4 pela vildagliptina não é afetada pela idade.

Compromisso hepático: em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave (*Child-Pugh* A‑C)não existiram alterações clinicamente significativas (máximo ~30%) na exposição à vildagliptina.

Compromisso renal: em indivíduos com compromisso renal ligeira, moderada, ou grave, a exposição sistémica à vildagliptina foi aumentada (Cmax 8‑66%; AUC 32‑134%) e a eliminação total do organismo foi reduzida comparativamente com indivíduos com função renal normal.

Grupos étnicos: a pouca informação disponível sugere que a raça não tem qualquer influência importante sobre a farmacocinética da vildagliptina.

Metformina

*Absorção*

Após uma administração oral de metformina, a concentração plasmática máxima ( Cmax ) foi atingida após cerca de 2,5 h. A biodisponibilidade absoluta de um comprimido de metformina de 500 mg é aproximadamente 50‑60% em indivíduos saudáveis. Após uma dose oral, a fração não absorvida recuperada nas fezes foi 20‑30%.

Após administração oral, a absorção da metformina é saturável e incompleta. Assume-se que a farmacocinética da absorção da metformina é não linear. Nas doses e esquema usuais de metformina, a fase estável das concentrações plasmáticas é atingida em 24‑48 he são geralmente menos de 1 µg/ml. Em ensaios clínicos controlados, os níveis máximos plasmáticos de metformina (Cmax)não excederam 4 µg/ml, mesmo com as doses mais elevadas.

Os alimentos atrasam ligeiramente e diminuem a extensão da absorção da metformina. Após administração de uma dose de 850 mg, a concentração plasmática máxima foi 40% mais baixa, a AUC diminuiu em 25% e o tempo até ao pico de concentração plasmática foi prolongado em 35minutos. Desconhece-se a relevância clínica deste decréscimo.

*Distribuição*

A ligação às proteínas plasmáticas é negligenciável. A metformina distribui-se pelos eritrócitos. O volume médio de distribuição (Vd) situou-se entre 63‑276 litros.

*Biotransformação*

A metformina é excretada inalterada na urina. Não foram identificados metabolitos no ser humano.

*Eliminação*

A metformina é eliminada através de excreção renal. A depuração renal de metformina é > 400 ml/min, sugerindo que a metformina é eliminada através de filtração glomerular e secreção tubular. Após administração oral, a aparente semivida de eliminação final é de aproximadamente 6,5h. Na presença de compromisso renal, a depuração renal é diminuída proporcionalmente à creatinina e assim a semivida de eliminação é prolongada, conduzindo a um aumento dos níveis de metformina no plasma.

**5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Foram efetuados estudos em animais com duração até 13 semanas com a associação das substâncias presentes em Zomarist. Não foram identificadas novas toxicidades relacionadas com a associação. A informação seguinte resulta de estudos efetuados com vildagliptina ou metformina individualmente.

Vildagliptina

Foram observados atrasos na condução intracardíaca dos impulsos elétricos em cães com uma dose sem-efeito de 15 mg/kg (7-vezes a exposição do ser humano com base na Cmax).

Observou-se acumulação de macrófagos alveolares no pulmão em ratos e ratinhos. A dose sem-efeito utilizada em ratos foi 25 mg/kg (5-vezes a exposição no ser humano com base na AUC) e em ratinhos 750 mg/kg (142-vezes a exposição do ser humano).

Foram observados sintomas gastrointestinais em cães, nomeadamente, fezes moles, fezes mucosas, diarreia e, nas doses mais altas, fezes sanguinolentas. Não foi determinado o nível sem-efeito.

A vildagliptina não foi mutagénica nos testes convencionais de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo*.

Um estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial em ratos não revelou indícios de efeitos adversos na fertilidade, desempenho reprodutivo ou desenvolvimento embrionário inicial atribuíveis à vildagliptina. A toxicidade embrio-fetal foi avaliada em ratos e coelhos. Observou-se um aumento na incidência de costelas onduladas em ratos associada à redução dos parâmetros de peso corporal materno, com uma dose sem-efeito de 75 mg/kg (10-vezes a exposição do ser humano). Em coelhos, registaram-se redução do peso dos fetos e alterações esqueléticas indicativas de atraso no desenvolvimento apenas na presença de toxicidade materna grave, com uma dose sem-efeito de 50 mg/kg (9-vezes a exposição do ser humano). Foi efetuado um estudo de desenvolvimento pré-natal e pós-natal em ratos. Apenas foram observados resultados associados a toxicidade materna com ≥ 150 mg/kg e incluíram uma redução transitória do peso corporal e atividade motora reduzida na geração F1.

Foi efetuado um estudo de carcinogenicidade de dois anos em ratos com doses orais até 900 mg/kg (aproximadamente 200 vezes a exposição do ser humano na dose máxima recomendada). Não se observaram aumentos na incidência de tumores atribuíveis à vildagliptina. Foi efetuado um outro estudo de carcinogenicidade de dois anos em ratinhos com doses orais até 1000 mg/kg. Observou-se um aumento de incidência de adenocarcinoma mamário e de hemangiossarcoma com uma dose sem efeito de 500 mg/kg (59-vezes a exposição do ser humano) e 100 mg/kg (16-vezes a exposição do ser humano), respetivamente. Não se considera que o aumento da incidência destes tumores em ratinhos represente um risco significativo para o ser humano com base na ausência de genotoxicidade da vildagliptina e do seu principal metabolito, a ocorrência de tumores apenas numa espécie e os elevados rácios de exposição sistémica em que os tumores foram observados.

Num estudo toxicológico de 13 semanas em macacos *cynomolgus*, registaram-se lesões na pele com doses ≥ 5 mg/kg/dia. Estas foram consistentemente localizadas nas extremidades (mãos, pés, orelhas e cauda). Com 5 mg/kg/dia (aproximadamente equivalente à exposição AUC do ser humano na dose de 100 mg), apenas se observaram vesículas. Estas foram reversíveis apesar da manutenção da terapêutica e não estiveram associadas a anomalias histopatológicas. Observou-se pele friável e descamativa e ulcerações na cauda com alterações histopatológicas relacionadas nas doses ≥ 20 mg/kg/dia (aproximadamente 3 vezes a exposição AUC do ser humano na dose de 100 mg). Observaram-se lesões necróticas da cauda com ≥ 80 mg/kg/dia. As lesões cutâneas não foram reversíveis nos macacos tratados com 160 mg/kg/dia durante um período de recuperação de 4 semanas.

Metformina

Os dados não clínicos sobre a metformina não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva.

**6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

**6.1 Lista dos excipientes**

Núcleo do comprimido:

Hidroxipropilcelulose

Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido:

Hipromelose

Dióxido de titânio (E 171)

Óxido de ferro amarelo (E 172)

Macrogol 4000

Talco

**6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

**6.3 Prazo de validade**

PA/alu/PVC/alu 2 anos

PCTFE/PVC/alu 18 meses

PVC/PE/PVDC/alu 18 meses

**6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem (blister) para proteger da humidade.

**6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blister de Alumínio/Alumínio (PA/alu/PVC/alu)

Disponível em embalagens contendo 10, 30, 60,120, 180 ou 360 comprimidos revestidos por película e em embalagens múltiplas contendo 120 (2 embalagens de 60), 180 (3 embalagens de 60) ou 360 (6 embalagens de 60) comprimidos revestidos por película.

Blister de Policlorotrifluoroetileno /Alumínio (PCTFE/PVC/alu)

Disponível em embalagens contendo 10, 30, 60,120, 180 ou 360 comprimidos revestidos por película e em embalagens múltiplas contendo 120 (2 embalagens de 60), 180 (3 embalagens de 60) ou 360 (6 embalagens de 60) comprimidos revestidos por película.

Blister de Policloreto de vinilo/Polietileno/Policloreto de vinilideno/Alumínio (PVC/PE/PVDC/Alu)

Disponível em embalagens contendo 10, 30, 60,120, 180 ou 360 comprimidos revestidos por película e em embalagens múltiplas contendo 120 (2 embalagens de 60), 180 (3 embalagens de 60) ou 360 (6 embalagens de 60) comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações e todas as dosagens.

**6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Zomarist 50 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/08/483/001‑006

EU/1/08/483/013‑015

EU/1/08/483/019‑024

EU/1/08/483/031‑033

EU/1/08/483/037‑045

Zomarist 50 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/08/483/007‑012

EU/1/08/483/016‑018

EU/1/08/483/025‑030

EU/1/08/483/034‑036

EU/1/08/483/046‑054

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 01 de dezembro de 2008

Data da última renovação: 31 de julho de 2013

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu

**ANEXO II**

**A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**D. Condições ou restrições relativas à utilização segura e eficaz do medicamento**

**A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Lek d.d, PE PROIZVODNJA LENDAVA

Trimlini 2D

Lendava, 9220

Eslovénia

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

D-90429 Nuremberga

Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

* **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

* **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

* A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
* Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Deve ser apresentado um PGR atualizado a cada três anos.

**ANEXO III**

**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

**A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR no acondicionamento secundário**

**CARTONAGEM PARA EMBALAGEM UNITÁRIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zomarist 50 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

vildagliptina/cloridrato de metformina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 50 mg de vildagliptina e 850 mg de cloridrato de metformina (correspondente a 660 mg de metformina).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

10 comprimidos revestidos por película

30 comprimidos revestidos por película

60 comprimidos revestidos por película

120 comprimidos revestidos por película

180 comprimidos revestidos por película

360 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem (blister) para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/483/001 10 comprimidos revestidos por película (PA/alu/PVC/alu)

EU/1/08/483/002 30 comprimidos revestidos por película (PA/alu/PVC/alu)

EU/1/08/483/003 60 comprimidos revestidos por película (PA/alu/PVC/alu)

EU/1/08/483/004 120 comprimidos revestidos por película (PA/alu/PVC/alu)

EU/1/08/483/005 180 comprimidos revestidos por película (PA/alu/PVC/alu)

EU/1/08/483/006 360 comprimidos revestidos por película (PA/alu/PVC/alu)

EU/1/08/483/019 10 comprimidos revestidos por película (PCTFE/PVC/alu)

EU/1/08/483/020 30 comprimidos revestidos por película (PCTFE/PVC/alu)

EU/1/08/483/021 60 comprimidos revestidos por película (PCTFE/PVC/alu)

EU/1/08/483/022 120 comprimidos revestidos por película (PCTFE/PVC/alu)

EU/1/08/483/023 180 comprimidos revestidos por película (PCTFE/PVC/alu)

EU/1/08/483/024 360 comprimidos revestidos por película (PCTFE/PVC/alu)

EU/1/08/483/037 10 comprimidos revestidos por película (PVC/PE/PVDC/alu)

EU/1/08/483/038 30 comprimidos revestidos por película (PVC/PE/PVDC/alu)

EU/1/08/483/039 60 comprimidos revestidos por película (PVC/PE/PVDC/alu)

EU/1/08/483/040 120 comprimidos revestidos por película (PVC/PE/PVDC/alu)

EU/1/08/483/041 180 comprimidos revestidos por película (PVC/PE/PVDC/alu)

EU/1/08/483/042 360 comprimidos revestidos por película (PVC/PE/PVDC/alu)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA ao Público**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. Informação em Braille**

Zomarist 50 mg/850 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS**

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zomarist 50 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

vildagliptina/cloridrato de metformina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OutrOs**

**INDICAÇÕES A INCLUIR no acondicionamento secundário**

**CARTONAGEM INTERMÉDIA PARA EMBALAGENS MÚLTIPLAS (*SEM BLUE BOX*)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zomarist 50 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

vildagliptina/cloridrato de metformina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 50 mg de vildagliptina e 850 mg de cloridrato de metformina (correspondente a 660 mg de metformina).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

60 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem (blister) para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/483/013 120 comprimidos revestidos por película (PA/alu/PVC/alu)

EU/1/08/483/014 180 comprimidos revestidos por película (PA/alu/PVC/alu)

EU/1/08/483/015 360 comprimidos revestidos por película (PA/alu/PVC/alu)

EU/1/08/483/031 120 comprimidos revestidos por película (PCTFE/PVC/alu)

EU/1/08/483/032 180 comprimidos revestidos por película (PCTFE/PVC/alu)

EU/1/08/483/033 360 comprimidos revestidos por película (PCTFE/PVC/alu)

EU/1/08/483/043 120 comprimidos revestidos por película (PVC/PE/PVDC/alu)

EU/1/08/483/044 180 comprimidos revestidos por película (PVC/PE/PVDC/alu)

EU/1/08/483/045 360 comprimidos revestidos por película (PVC/PE/PVDC/alu)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA ao Público**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. Informação em Braille**

Zomarist 50 mg/850 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR no acondicionamento secundário**

**CARTONAGEM PARA EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO *BLUE BOX*)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zomarist 50 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

vildagliptina/cloridrato de metformina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 50 mg de vildagliptina e 850 mg de cloridrato de metformina (correspondente a 660 mg de metformina).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

Embalagem múltipla: 120 (2 embalagens de 60) comprimidos revestidos por película.

Embalagem múltipla: 180 (3 embalagens de 60) comprimidos revestidos por película.

Embalagem múltipla: 360 (6 embalagens de 60) comprimidos revestidos por película.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem (blister) para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/483/013 120 comprimidos revestidos por película (PA/alu/PVC/alu)

EU/1/08/483/014 180 comprimidos revestidos por película (PA/alu/PVC/alu)

EU/1/08/483/015 360 comprimidos revestidos por película (PA/alu/PVC/alu)

EU/1/08/483/031 120 comprimidos revestidos por película (PCTFE/PVC/alu)

EU/1/08/483/032 180 comprimidos revestidos por película (PCTFE/PVC/alu)

EU/1/08/483/033 360 comprimidos revestidos por película (PCTFE/PVC/alu)

EU/1/08/483/043 120 comprimidos revestidos por película (PVC/PE/PVDC/alu)

EU/1/08/483/044 180 comprimidos revestidos por película (PVC/PE/PVDC/alu)

EU/1/08/483/045 360 comprimidos revestidos por película (PVC/PE/PVDC/alu)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA ao Público**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. Informação em Braille**

Zomarist 50 mg/850 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR no acondicionamento secundário**

**CARTONAGEM PARA EMBALAGEM UNITÁRIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zomarist 50 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película

vildagliptina/cloridrato de metformina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 50 mg de vildagliptina e 1000 mg de cloridrato de metformina (correspondente a 780 mg de metformina).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

10 comprimidos revestidos por película

30 comprimidos revestidos por película

60 comprimidos revestidos por película

120 comprimidos revestidos por película

180 comprimidos revestidos por película

360 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem (blister) para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/483/007 10 comprimidos revestidos por película (PA/alu/PVC/alu)

EU/1/08/483/008 30 comprimidos revestidos por película (PA/alu/PVC/alu)

EU/1/08/483/009 60 comprimidos revestidos por película (PA/alu/PVC/alu)

EU/1/08/483/010 120 comprimidos revestidos por película (PA/alu/PVC/alu)

EU/1/08/483/011 180 comprimidos revestidos por película(PA/alu/PVC/alu)

EU/1/08/483/012 360 comprimidos revestidos por película (PA/alu/PVC/alu)

EU/1/08/483/025 10 comprimidos revestidos por película (PCTFE/PVC/alu)

EU/1/08/483/026 30 comprimidos revestidos por película (PCTFE/PVC/alu)

EU/1/08/483/027 60 comprimidos revestidos por película (PCTFE/PVC/alu)

EU/1/08/483/028 120 comprimidos revestidos por película (PCTFE/PVC/alu)

EU/1/08/483/029 180 comprimidos revestidos por película (PCTFE/PVC/alu)

EU/1/08/483/030 360 comprimidos revestidos por película (PCTFE/PVC/alu)

EU/1/08/483/046 10 comprimidos revestidos por película (PVC/PE/PVDC/alu)

EU/1/08/483/047 30 comprimidos revestidos por película (PVC/PE/PVDC/alu)

EU/1/08/483/048 60 comprimidos revestidos por película (PVC/PE/PVDC/alu)

EU/1/08/483/049 120 comprimidos revestidos por película (PVC/PE/PVDC/alu)

EU/1/08/483/050 180 comprimidos revestidos por película (PVC/PE/PVDC/alu)

EU/1/08/483/051 360 comprimidos revestidos por película (PVC/PE/PVDC/alu)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA ao Público**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. Informação em Braille**

Zomarist 50 mg/1000 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS**

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zomarist 50 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película

vildagliptina/cloridrato de metformina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OutrOs**

**INDICAÇÕES A INCLUIR no acondicionamento secundário**

**CARTONAGEM INTERMÉDIA PARA EMBALAGENS MÚLTIPLAS (*SEM BLUE BOX*)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zomarist 50 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película

vildagliptina/cloridrato de metformina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 50 mg de vildagliptina e 1000 mg de cloridrato de metformina (correspondente a 780 mg de metformina).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

60 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem (blister) para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/483/016 120 comprimidos revestidos por película (PA/alu/PVC/alu)

EU/1/08/483/017 180 comprimidos revestidos por película (PA/alu/PVC/alu)

EU/1/08/483/018 360 comprimidos revestidos por película (PA/alu/PVC/alu)

EU/1/08/483/034 120 comprimidos revestidos por película (PCTFE/PVC/alu)

EU/1/08/483/035 180 comprimidos revestidos por película (PCTFE/PVC/alu)

EU/1/08/483/036 360 comprimidos revestidos por película (PCTFE/PVC/alu)

EU/1/08/483/052 120 comprimidos revestidos por película (PVC/PE/PVDC/alu)

EU/1/08/483/053 180 comprimidos revestidos por película (PVC/PE/PVDC/alu)

EU/1/08/483/054 360 comprimidos revestidos por película (PVC/PE/PVDC/alu)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA ao Público**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. Informação em Braille**

Zomarist 50 mg/1000 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR no acondicionamento secundário**

**CARTONAGEM PARA EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO *BLUE BOX*)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zomarist 50 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película

vildagliptina/cloridrato de metformina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 50 mg de vildagliptina e 1000 mg de cloridrato de metformina (correspondente a 780 mg de metformina).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

Embalagem múltipla: 120 (2 embalagens de 60) comprimidos revestidos por película.

Embalagem múltipla: 180 (3 embalagens de 60) comprimidos revestidos por película.

Embalagem múltipla: 360 (6 embalagens de 60) comprimidos revestidos por película.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem (blister) para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/483/016 120 comprimidos revestidos por película (PA/alu/PVC/alu)

EU/1/08/483/017 180 comprimidos revestidos por película (PA/alu/PVC/alu)

EU/1/08/483/018 360 comprimidos revestidos por película (PA/alu/PVC/alu)

EU/1/08/483/034 120 comprimidos revestidos por película (PCTFE/PVC/alu)

EU/1/08/483/035 180 comprimidos revestidos por película (PCTFE/PVC/alu)

EU/1/08/483/036 360 comprimidos revestidos por película (PCTFE/PVC/alu)

EU/1/08/483/052 120 comprimidos revestidos por película (PVC/PE/PVDC/alu)

EU/1/08/483/053 180 comprimidos revestidos por película (PVC/PE/PVDC/alu)

EU/1/08/483/054 360 comprimidos revestidos por película (PVC/PE/PVDC/alu)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA ao Público**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. Informação em Braille**

Zomarist 50 mg/1000 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC

SN

NN

**B. FOLHETO INFORMATIVO**

**Folheto informativo: Informação para o utilizador**

**Zomarist 50 mg/850 mg comprimidos revestidos por película**

**Zomarist 50 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película**

vildagliptina/cloridrato de metformina

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si..**

1. Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
2. Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
3. Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
4. Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

**O que contém este folheto**

1. O que é Zomarist e para que é utilizado

2. O que precisa de saber antes de tomar Zomarist

3. Como tomar Zomarist

4. Efeitos indesejáveis possíveis

5. Como conservar Zomarist

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

**1. O que é Zomarist e para que é utilizado**

As substâncias ativas de Zomarist, vildagliptina e metformina, pertencem a um grupo de medicamentos denominados “antidiabéticos orais”.

Zomarist é utilizado para tratamento de doentes adultos com diabetes tipo 2. Este tipo de diabetes é também conhecido por diabetes *mellitus* não insulino-dependente. Zomarist é utilizado quando a diabetes não pode ser controlada por dieta e exercício apenas e/ou outros medicamentos usados para tratar diabetes (insulina ou sulfonilureias).

A diabetes tipo 2 desenvolve-se se o organismo não produzir insulina suficiente ou se a insulina produzida pelo organismo não funcionar tão bem como deveria. Pode também desenvolver-se se o organismo produzir demasiado glucagom.

Tanto a insulina como o glucagom são produzidos pelo pâncreas. A insulina ajuda a reduzir o nível de açúcar no sangue, especialmente após as refeições. O glucagom desencadeia a produção de açúcar pelo fígado, provocando o aumento do nível de açúcar no sangue.

**Como atua Zomarist**

Ambas as substâncias ativas, vildagliptina e metformina ajudam a controlar o nível de açúcar no sangue. A substância vildagliptina atua estimulando o pâncreas a produzir mais insulina e menos glucagom. A substância metformina atua ajudando o organismo a utilizar melhor a insulina. Este medicamento provou reduzir o açúcar no sangue, o que pode ajudar a prevenir complicações da diabetes.

**2. O que precisa de saber antes de tomar Zomarist**

**Não tome Zomarist**

- se tem alergia à vildagliptina, à metformina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Se pensa que pode ser alérgico a qualquer um dos componentes, consulte o seu médico antes de tomar Zomarist.

* se tem diabetes não controlada, com, por exemplo, hiperglicemia grave (glicose elevada no sangue), náuseas, vómitos, diarreia, rápida perda de peso, acidose láctica (ver “Risco de acidose láctica” abaixo) ou cetoacidose. A cetoacidose é um problema que ocorre quando substâncias chamadas “corpos cetónicos” se acumulam no sangue, podendo provocar pré-coma diabético. Os sintomas incluem dor de estômago, respiração rápida e profunda, sonolência ou aparecimento no hálito de um cheiro frutado invulgar. se teve recentemente um enfarte do miocárdio (ataque cardíaco) ou se tem insuficiência cardíaca ou problemas graves de circulação sanguínea ou dificuldade em respirar que possa ser sintoma de problemas cardíacos.
* se tem função renal gravemente reduzida.
* se tem uma infeção grave ou estiver gravemente desidratado (tiver perdido muita água do organismo).
* se for fazer uma radiografia com contraste (um tipo específico de raio-x que requer a administração de um corante através de uma injeção). Ver também informação na secção “Advertências e precauções”.
* se tem doença hepática (problemas ao nível do fígado).
* se bebe álcool em excesso (diariamente ou apenas de tempos a tempos).
* se está a amamentar (ver também “Gravidez e aleitamento”).

**Advertências e precauções**

**Risco de acidose láctica**

Zomarist pode causar um efeito indesejável muito raro, mas muito grave, chamado acidose láctica, particularmente se os seus rins não funcionam bem. O risco de sofrer acidose láctica aumenta também em caso de diabetes não controlada, infeção grave, jejum prolongado ou consumo de álcool, desidratação (ver mais informações abaixo), problemas de fígado, e quaisquer problemas médicos em que uma zona do corpo receba menos oxigénio (como nas doenças graves e agudas do coração).

Se estiver em alguma destas situações, fale com o seu médico para que lhe dê mais indicações.

**Pare de tomar Zomarist durante um curto intervalo de tempo se tiver algum problema que possa estar associado a desidratação** (grande perda de líquidos), tal como vómitos graves, diarreia, febre, exposição ao calor ou se beber menos líquidos do que o normal. Fale com o seu médico para que lhe dê mais indicações.

**Pare de tomar Zomarist e contacte imediatamente um médico ou o hospital mais próximo se tiver um ou mais sintomas de acidose láctica**, pois este problema pode levar ao coma

Os sintomas de acidose láctica incluem:

- vómitos

- dor de barriga (dor abdominal)

- cãibras musculares

- sensação de mal-estar geral, com grande cansaço

- dificuldade em respirar

- diminuição da temperatura do corpo e dos batimentos cardíacos

A acidose láctica é uma emergência médica e tem de ser tratada no hospital.

Zomarist não é um substituto da insulina. Portanto, não deve tomar Zomarist para o tratamento de diabetes tipo 1.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Zomarist se tem ou teve uma doença do pâncreas.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Zomarist se estiver a tomar um medicamento antidiabético conhecido como uma sulfonilureia. O seu médico pode querer reduzir a dose da sulfonilureia quando for tomá-la juntamente com Zomarist para evitar um nível baixo de açúcar no sangue [hipoglicemia].

Se já tomou vildagliptina mas teve de interromper o tratamento devido a doença do fígado, não deve tomar este medicamento.

As lesões na pele são uma complicação comum da diabetes. Aconselha-se que siga as recomendações sobre os cuidados a ter com a pele e os pés que lhe são dadas pelo seu médico ou enfermeiro. Aconselha-se também que esteja atento ao aparecimento de vesículas ou úlceras enquanto estiver a tomar Zomarist. Neste caso, deve consultar imediatamente o seu médico.

Se necessitar de efetuar uma grande cirurgia, tem de parar de tomar Zomarist durante a intervenção e por algum tempo depois desta. O seu médico decidirá quando tem de parar e quando prosseguir o seu tratamento com Zomarist.

Antes de iniciar o tratamento com Zomarist será feito um teste para determinação da sua função hepática, trimestralmente durante o primeiro ano e depois periodicamente. Os testes destinam-se a detetar o mais cedo possível aumentos das enzimas hepáticas.

Durante o tratamento com Zomarist, o médico irá verificar o funcionamento dos seus rins uma vez por ano, ou com mais frequência se for idoso e/ou se os seus rins estiverem a funcionar pior.

O seu médico pedirá análises regularmente para verificar o açúcar no sangue e na urina.

**Crianças e adolescentes**

A utilização de Zomarist não é recomendada em crianças e adolescentes até aos 18 anos de idade.

**Outros medicamentos e Zomarist**

Se necessitar de levar uma injeção na corrente sanguínea de um meio de contraste que contenha iodo, por exemplo, no contexto de uma radiografia ou cintigrafia, tem de parar de tomar Zomarist antes ou no momento da injeção. O seu médico decidirá quando tem de parar e quando prosseguir o seu tratamento com Zomarist.

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Pode necessitar de análises mais frequentes da glicemia e da função renal, ou o médico pode necessitar de ajustar a dosagem de Zomarist. É especialmente importante mencionar o seguinte:

* glucocorticoides, geralmente utilizados para tratar uma inflamação
* beta-2 agonistas, geralmente utilizados para tratar problemas respiratórios
* outros medicamentos para tratamento da diabetes
* medicamentos que aumentam a produção de urina (diuréticos)
* medicamentos utilizados para tratar a dor e a inflamação (AINE e inibidores da COX-2, tais como o ibuprofeno e celecoxib)
* determinados medicamentos para o tratamento da tensão arterial elevada (inibidores da ECA e antagonistas do recetor da angiotensina II)
* alguns medicamentos que afetam a tiroide
* alguns medicamentos que afetam o sistema nervoso
* alguns medicamentos usados para tratar angina (por ex. ranolazina)
* alguns medicamentos usados para tratar infecção por HIV (por ex. dolutegravir)
* alguns medicamentos usados para tratar um tipo específico de cancro da tiróide (carcinoma medular da tiróide) (por ex. vandetanib)
* alguns medicamentos usados para tratar azia e úlceras pépticas (ex. cimetidina)

**Zomarist com álcool**

Evite o consumo excessivo de álcool enquanto estiver a tomar Zomarist, uma vez tal pode aumentar o risco de acidose láctica (ver secção “Advertências e precauções”).

**Gravidez e amamentação**

* + Se está grávida, se pensa estar grávida ou se planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. O seu médico avaliará consigo o potencial risco de tomar Zomarist durante a gravidez.
  + Não utilize Zomarist se estiver grávida ou a amamentar (ver também “Não tome Zomarist”).

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

**Condução de veículos e utilização de máquinas**

Se sentir tonturas enquanto está a tomar Zomarist, não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

**3. Como tomar Zomarist**

A quantidade de Zomarist que cada indivíduo deve tomar varia com a sua condição. O seu médico dir-lhe-á exatamente a dose de Zomarist que deve tomar.

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é um comprimido revestido por película de 50 mg/850 mg ou de 50 mg/1000 mg tomado duas vezes por dia.

Se tiver uma função renal diminuída, o seu médico poderá receitar-lhe uma dose mais baixa. Além disso, se estiver a tomar um medicamento antidiabético conhecido como uma sulfonilureia o seu médico pode prescrever uma dose mais baixa.

O seu médico poderá prescrever este medicamento isoladamente ou com outros medicamentos que baixem o nível de açúcar no sangue.

**Quando e como tomar Zomarist**

* Engula os comprimidos inteiros com um copo de água.
* Tome um comprimido de manhã e o outro à noite, durante ou após a refeição. Tomar o comprimido imediatamente após a refeição diminuirá o risco de indisposição do estômago.

Continue a seguir os conselhos sobre dieta que o seu médico lhe deu. Particularmente se está a seguir uma dieta para controlo de peso, não a interrompa enquanto estiver a tomar Zomarist.

**Se tomar mais Zomarist do que deveria**

Se tomou demasiados comprimidos de Zomarist ou se alguém tomou os seus comprimidos, **contacte imediatamente um médico ou farmacêutico**. Podem ser necessários cuidados médicos. Se for necessário dirigir-se ao médico ou ao hospital, leve consigo a embalagem e este folheto informativo.

**Caso se tenha esquecido de tomar Zomarist**

Se se esquecer de tomar um comprimido, tome-o com a refeição seguinte exceto se já tiver de tomar um. Não tome uma dose a dobrar (dois comprimidos de uma vez) para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

**Se parar de tomar Zomarist**

Continue a tomar este medicamento enquanto o seu médico o prescrever para que este continue a controlar o seu açúcar no sangue. Não deixe de tomar Zomarist a menos que o seu médico lhe dê essa indicação. Fale com o seu médico se tiver dúvidas sobre durante quanto tempo deve tomar este medicamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico, ou enfermeiro.

**4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Deve parar **de tomar Zomarist e consultar imediatamente o seu médico** se sentir os seguintes efeitos indesejáveis:

* Acidose láctica (muito raro: pode afetar até 1 em 10.000 pessoas):
* Zomarist pode causar um efeito secundário muito raro (pode afetar até 1 utilizador em cada 10.000), mas muito grave, chamado acidose láctica (ver secção “Advertências e precauções”). Se isto acontecer, tem de parar de tomar Zomarist e contactar imediatamente um médico ou o hospital mais próximo, pois a acidose láctica pode provocar coma.
* Angioedema (raro: pode afetar até 1 em 1.000 pessoas): os sintomas incluem inchaço da face, da língua ou da garganta, dificuldade em engolir, dificuldade em respirar, erupção cutânea súbita ou urticária, que podem ser indicativos de uma reação denominada “angioedema”.
* Doença do fígado (hepatite) (raro): os sintomas incluem pele e olhos amarelos, náuseas, perda de apetite ou urina de cor escura, que podem ser indicativos de doença no fígado (hepatite).
* Inflamação do pâncreas (pancreatite) (frequência desconhecida): Os sintomas incluem dor forte e persistente no abdómen (zona do estômago), que pode irradiar para as costas, bem como náuseas e vómitos.

**Outros efeitos indesejáveis**

Alguns doentes manifestaram os seguintes efeitos indesejáveis quando tomaram Zomarist:

* Muito frequentes (pode afetar mais de 1 em 10 pessoas): náuseas, vómitos, diarreia, dor no estômago ou no abdómen (dor abdominal), perda de apetite.
* Frequentes (pode afetar até 1 em 10 pessoas): tonturas, cefaleias (dor de cabeça), tremores não controláveis, sabor metálico, glicose baixa no sangue.
* Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas): dores nas articulações, cansaço, obstipação (prisão de ventre), mãos, tornozelos ou pés inchados (edema).
* Muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas): dor de garganta, nariz a pingar, febre; sintomas de nível elevado de ácido láctico no sangue (conhecido como acidose láctica) tais como cansaço ou tonturas, náuseas intensas ou vómitos, dor abdominal, arritmias cardíacas ou respiração ofegante; vermelhidão da pele, prurido (comichão); níveis baixos de vitamina B12 (palidez, cansaço, sintomas mentais tais como confusão ou perturbações da memória).

Alguns doentes apresentaram os seguintes efeitos indesejáveis ao tomar Zomarist e uma sulfonilureia:

* Frequentes: tonturas, tremores, fraqueza, glicose baixa no sangue, transpiração excessiva.

Alguns doentes apresentaram os seguintes efeitos indesejáveis ao tomar Zomarist e insulina:

* Frequentes: dor de cabeça, arrepios, náuseas (má disposição), glicose baixa no sangue, azia.
* Pouco frequentes: diarreia, flatulência.

Desde que este produto se encontra no mercado, foram também comunicados os seguintes efeitos indesejáveis:

* Frequência desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis): erupção cutânea com comichão, inflamação do pâncreas, descamação da pele localizada ou bolhas, dor muscular.

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

**5. Como conservar Zomarist**

* Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
* Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
* Não conservar acima de 30°C.
* Conservar na embalagem de origem (blister) para proteger da humidade.
* Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

**6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

**Qual a composição de Zomarist**

* As substâncias ativas são vildagliptina e cloridrato de metformina
* Cada comprimido revestido por película de Zomarist 50 mg/850 mg contém 50 mg de vildagliptina e 850 mg de cloridrato de metformina (correspondente a 660 mg de metformina).
* Cada comprimido revestido por película de Zomarist 50 mg/1000 mg contém 50 mg de vildagliptina e 1000 mg de cloridrato de metformina (correspondente a 780 mg de metformina).
* Os outros componentes são: hidroxipropilcelulose, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio (E 171), óxido de ferro amarelo (E 172), macrogol 4000 e talco.

**Qual o aspeto de Zomarist e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos revestidos por película Zomarist 50 mg/850 mg são amarelos, ovais com “NVR” numa face e “SEH” na outra.

Os comprimidos revestidos por película Zomarist 50 mg/1000 mg são amarelo-escuro, ovais com “NVR” numa face e “FLO” na outra.

Zomarist encontra-se disponível em embalagens contendo 10, 30, 60, 120, 180 ou 360 comprimidos revestidos por película e em embalagens múltiplas contendo 120 (2x60), 180 (3x60) ou 360 (6x60) comprimidos revestidos por película. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações e todas as dosagens no seu País.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**Fabricante**

Lek d.d, PE PROIZVODNJA LENDAVA

Trimlini 2D

Lendava, 9220

Eslovénia

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nuremberga

Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

|  |  |
| --- | --- |
| **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 | **Magyarország**  Novartis Hungária Kft.  Tel.: +36 1 457 65 00 |
| **Danmark**  Novartis Healthcare A/S  Tlf: +45 39 16 84 00 | **Malta**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +356 2122 2872 |
| **Deutschland**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +49 911 273 0 | **Nederland**  Novartis Pharma B.V.  Tel: +31 88 04 52 111 |
| **Eesti**  SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 66 30 810 | **Norge**  Novartis Norge AS  Tlf: +47 23 05 20 00 |
| **Ελλάδα**  Novartis (Hellas) A.E.B.E.  Τηλ: +30 210 281 17 12  ή  WIN MEDICA ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ A.E.  Tηλ: +30 210 74 88 821 | **Österreich**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +43 1 86 6570 |
| **España**  Esteve Pharmaceuticals, S.A.  Tel: +34 93 446 60 00 | **Polska**  Novartis Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 375 4888 |
| **France**  Novartis Pharma S.A.S.  Tél: +33 1 55 47 66 00 | **Portugal**  Bialport-Produtos Farmacêuticos, S.A.  Tel: +351 22 986 61 00 |
| **Hrvatska**  Novartis Hrvatska d.o.o.  Tel. +385 1 6274 220 | **România**  Novartis Pharma Services Romania SRL  Tel: +40 21 31299 01 |
| **Ireland**  Novartis Ireland Limited  Tel: +353 1 260 12 55 | **Slovenija**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +386 1 300 75 50 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Novartis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 5542 5439 |
| **Italia**  Novartis Farma S.p.A.  Tel: +39 02 96 54 1 | **Suomi/Finland**  Novartis Finland Oy  Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200 |
| **Κύπρος**  Novartis Pharma Services Inc.  Τηλ: +357 22 690 690 | **Sverige**  Novartis Sverige AB  Tel: +46 8 732 32 00 |
| **Latvija**  SIA Novartis Baltics  Tel: +371 67 887 070 | **United Kingdom**  Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  Tel: +44 1276 698370 |

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>