

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zomarist 50 mg/850 mg compresse rivestite con film  
Zomarist 50 mg/1000 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Zomarist 50 mg/850 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 50 mg di vildagliptin e 850 mg di metformina cloridrato (corrispondenti a 660 mg di metformina).

Zomarist 50 mg/1000 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 50 mg di vildagliptin e 1000 mg di metformina cloridrato (corrispondenti a 780 mg di metformina).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Zomarist 50 mg/850 mg compresse rivestite con film

Compressa ovaloide, gialla, rivestita con film, dai bordi smussati, con impresse le lettere "NVR" su un lato e "SEH" sull'altro.

Zomarist 50 mg/1000 mg compresse rivestite con film

Compressa ovaloide, giallo scuro, rivestita con film, dai bordi smussati, con impresse le lettere "NVR" su un lato e "FLO" sull'altro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Zomarist è indicato nei pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2, in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico, per migliorare il controllo glicemico:

- in pazienti che non sono adeguatamente controllati con la sola metformina cloridrato
- in pazienti che sono già stati trattati con una associazione di vildagliptin e metformina cloridrato, somministrate come compresse separate.
- in associazione con altri medicinali per il trattamento del diabete, compresa l'insulina, quando questi medicinali non forniscono un adeguato controllo glicemico (per i dati disponibili sulle diverse associazioni vedere i paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1).

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

#### *Adulti con normale funzione renale (GFR $\geq$ 90 mL/min)*

La dose di terapia anti-iperglicemica con Zomarist deve essere individualizzata sulla base dell'attuale regime terapeutico del paziente, dell'efficacia e della tollerabilità senza superare la dose massima giornaliera raccomandata di 100 mg di vildagliptin. Zomarist può essere iniziato o con la compressa da 50 mg/850 mg o con la compressa da 50 mg/1000 mg due volte al giorno, una compressa al mattino e l'altra alla sera.

- Per pazienti non adeguatamente controllati alla dose massima tollerata di metformina in monoterapia:

La dose iniziale di Zomarist deve fornire 50 mg di vildagliptin due volte al giorno (100 mg di dose totale giornaliera) più la dose di metformina già in uso.

- Per pazienti che passano da una co-somministrazione di vildagliptin e metformina in compresse separate:

Zomarist deve essere iniziato con la dose di vildagliptin e metformina già in uso.

- Per pazienti non adeguatamente controllati con la duplice associazione con metformina e una sulfonilurea:

Le dosi di Zomarist devono fornire 50 mg di vildagliptin due volte al giorno (100 mg di dose totale giornaliera) e la dose di metformina simile alla dose già in uso. Quando Zomarist è utilizzato in associazione con una sulfonilurea, per ridurre il rischio di ipoglicemia, può essere presa in considerazione una dose di sulfonilurea più bassa.

- Per pazienti non adeguatamente controllati con la duplice terapia di associazione con insulina e la dose massima tollerata di metformina:

La dose di Zomarist deve fornire 50 mg di vildagliptin due volte al giorno (100 mg di dose totale giornaliera) ed una dose di metformina simile alla dose già in uso.

La sicurezza e l'efficacia di vildagliptin e metformina come terapia triplice orale in associazione con un tiazolidinedione non sono stati stabiliti.

#### *Popolazioni speciali*

##### *Anziani ( $\geq$ 65 anni)*

Poiché la metformina viene escreta per via renale ed i pazienti anziani hanno la tendenza a presentare una riduzione della funzione renale (Glomerular Filtration Rate, GFR), si deve sottoporre a controllo regolare la funzione renale dei pazienti anziani che assumono Zomarist (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

##### *Compromissione renale*

La GFR deve essere valutata prima di iniziare il trattamento con medicinali contenenti metformina e, successivamente, almeno una volta all'anno. Nei pazienti con aumentato rischio di ulteriore progressione della compromissione renale e negli anziani, la funzione renale deve essere valutata con maggior frequenza, ad es. ogni 3-6 mesi.

La dose massima giornaliera di metformina deve essere preferibilmente suddivisa in 2-3 dosi giornaliere. I fattori che possono aumentare il rischio di acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4) devono essere riesaminati prima di prendere in considerazione l'inizio del trattamento con metformina in pazienti con GFR  $<$  60 mL/min.

Qualora non fosse disponibile un dosaggio adeguato di Zomarist, i singoli monocomponenti devono essere utilizzati al posto dell'associazione a dose fissa.

GFR ml/min	Metformina	Vildagliptin
60-89	La massima dose giornaliera è 3000 mg. Una riduzione della dose può essere presa in considerazione a fronte del peggioramento della funzione renale.	Nessun aggiustamento di dose
45-59	La massima dose giornaliera è 2000 mg. La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.	La dose massima giornaliera totale è 50 mg
30-44	La massima dose giornaliera è 1000 mg. La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.	
<30	Metformina è controindicata.	

#### *Compromissione epatica*

Zomarist non deve essere usato in pazienti con compromissione epatica, compresi i pazienti che prima del trattamento hanno valori di alanina aminotransferasi (ALT) o aspartato aminotransferasi (AST) > 3x il limite superiore della norma (ULN) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.8).

#### *Popolazione pediatrica*

L'uso di Zomarist non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti (< 18 anni). La sicurezza e l'efficacia di Zomarist nei bambini e negli adolescenti (< 18 anni) non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

Assumere Zomarist con il cibo, oppure immediatamente dopo il pasto, può ridurre i sintomi gastrointestinali associati con la metformina (vedere anche paragrafo 5.2).

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Qualsiasi tipo di acidosi metabolica acuta (come acidosi lattica, chetoacidosi diabetica)
- Pre-coma diabetico
- Insufficienza renale severa (GFR < 30 mL/min) (vedere paragrafo 4.4).
- Condizioni acute potenzialmente in grado di alterare la funzione renale, come
  - disidratazione,
  - infezione grave,
  - shock,
  - somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati (vedere paragrafo 4.4).
- Patologie acute o croniche che possono causare ipossia tissutale, come
  - insufficienza cardiaca o respiratoria,
  - recente infarto del miocardio,
  - shock.
- Compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).
- Intossicazione alcolica acuta, alcolismo.
- Allattamento al seno (vedere paragrafo 4.6).

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

### Generali

Zomarist non è un sostituto dell'insulina nei pazienti insulino dipendenti e non deve essere usato in pazienti con diabete di tipo 1.

### Acidosi lattica

L'acidosi lattica, una complicanza metabolica molto rara ma grave, insorge con maggior frequenza a causa del peggioramento acuto della funzione renale o di malattia cardiorespiratoria o sepsi. L'accumulo di metformina si manifesta con il peggioramento acuto della funzionalità renale e aumenta il rischio di acidosi lattica.

In caso di disidratazione (diarrea o vomito severi, febbre o ridotta assunzione di liquidi), la somministrazione di metformina deve essere interrotta temporaneamente e si deve raccomandare al paziente di rivolgersi a un operatore sanitario.

Deve essere prestata cautela nell'iniziare il trattamento con medicinali che possano compromettere in modo acuto la funzione renale (come antipertensivi, diuretici e FANS) in pazienti trattati con metformina. Altri fattori di rischio di acidosi lattica sono l'eccessivo consumo di alcol, la compromissione epatica, il diabete scarsamente controllato, la chetosi, il digiuno prolungato e qualsiasi altra condizione associata ad ipossia, nonché l'uso in concomitanza di medicinali che possono causare acidosi lattica (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

I pazienti e/o le persone che li assistono devono essere informati in merito al rischio di acidosi lattica. L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale, crampi muscolari, astenia e ipotermia seguiti da coma. In presenza di sintomi sospetti, il paziente deve interrompere l'assunzione di metformina e richiedere immediatamente assistenza medica. I risultati di laboratorio di valore diagnostico sono pH ematico ridotto ( $< 7,35$ ), aumentati livelli di lattato plasmatico ( $> 5$  mmol/L) e aumentato gap anionico e rapporto lattato/piruvato.

### Somministrazione di agenti di contrasto iodati

La somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati può portare a nefropatia indotta da mezzo di contrasto. Questo causa l'accumulo di metformina e aumenta il rischio di acidosi lattica. La somministrazione di metformina deve essere interrotta prima o nel momento in cui viene effettuata l'indagine di imaging e non deve essere ripresa finché non siano trascorse almeno 48 ore dall'esame, a condizione che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile (vedere paragrafi 4.2 e 4.5.)

### Funzione renale

La GFR deve essere valutata prima di iniziare il trattamento e, successivamente, a intervalli regolari (vedere paragrafo 4.2). Metformina è controindicata in pazienti con GFR  $< 30$  mL/min e deve essere interrotta temporaneamente in presenza di condizioni patologiche che alterano la funzione renale (vedere paragrafo 4.3).

I medicinali concomitanti che possono influenzare la funzione renale, provocare una significativa variazione emodinamica o inibire il trasporto renale e aumentare l'esposizione sistemica alla metformina, devono essere utilizzati con cautela (vedere paragrafo 4.5).

### Compromissione epatica

I pazienti con compromissione epatica, compresi i pazienti con ALT o AST  $> 3x$  ULN prima del trattamento, non devono essere trattati con Zomarist (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

### Controllo degli enzimi epatici

Con vildagliptin sono stati riportati rari casi di disfunzione epatica (compresa epatite). In questi casi i pazienti sono stati generalmente asintomatici, senza conseguenze cliniche e gli esami di funzionalità epatica sono ritornati nella norma dopo la sospensione del trattamento. Prima di iniziare il trattamento con Zomarist si devono effettuare esami di funzionalità epatica per conoscere il valore basale del paziente. Durante il trattamento con Zomarist la funzionalità epatica deve essere controllata ogni tre mesi durante il primo anno di trattamento e in seguito periodicamente. I pazienti che sviluppano un aumento dei livelli delle transaminasi devono essere controllati con una seconda valutazione della funzionalità epatica per confermare i risultati e devono essere poi seguiti con frequenti test di funzionalità epatica fino a quando la(le) anomalìa ritorna(no) a valori normali. Se l'aumento dei livelli di AST o ALT persiste a 3 volte il limite superiore della norma o oltre, si raccomanda di sospendere la terapia con Zomarist. I pazienti che sviluppano ittero o altri segni che suggeriscono disfunzione epatica, devono sospendere il trattamento con Zomarist.

Dopo la sospensione del trattamento con Zomarist e la normalizzazione dei parametri della funzionalità epatica, il trattamento con Zomarist non deve essere ripreso.

### Patologie della cute

In studi non clinici di tossicologia, con vildagliptin sono state riportate lesioni della pelle, incluse vescicole ed ulcerazioni, alle estremità delle scimmie (vedere paragrafo 5.3). Benché negli studi clinici non sia stata osservata un'aumentata incidenza di lesioni della cute, c'è stata una limitata esperienza in pazienti con complicanze diabetiche della cute. Inoltre, ci sono state segnalazioni post-marketing di lesioni cutanee bollose ed esfoliative. In conformità alla cura routinaria del paziente diabetico, si raccomanda pertanto il monitoraggio di eventuali patologie della cute, come vescicole e ulcerazioni.

### Pancreatite acuta

L'uso di vildagliptin è stato associato ad un rischio di sviluppare pancreatite acuta. I pazienti devono essere informati del sintomo caratteristico della pancreatite acuta.

Nel caso si sospetti pancreatite, vildagliptin deve essere sospeso; se la pancreatite acuta è confermata, vildagliptin non deve essere ripreso. Deve essere esercitata cautela in pazienti con una storia di pancreatite acuta.

### Ipoglicemia

Le sulfoniluree sono note per causare ipoglicemia. I pazienti che ricevono vildagliptin in associazione con una sulfonilurea possono essere a rischio di ipoglicemia. Quindi, per ridurre il rischio di ipoglicemia, può essere presa in considerazione una dose più bassa di sulfonilurea.

### Interventi chirurgici

Metformina deve essere interrotta al momento di un intervento chirurgico in anestesia generale, spinale o epidurale. La terapia può essere ripresa non prima delle 48 ore successive all'intervento chirurgico o al riavvio della nutrizione orale, sempre che la funzionalità renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi formali di interazione per Zomarist. Quanto segue riflette le informazioni disponibili sulle singole sostanze attive.

##### Vildagliptin

Vildagliptin ha un basso potenziale di interazione quando associato ad altri medicinali. Poichè vildagliptin non è un substrato dell'enzima citocromo P (CYP) 450 e non inibisce o induce gli enzimi CYP 450, non è probabile l'interazione con sostanze attive che sono substrati, inibitori o induttori di questi enzimi.

I risultati degli studi clinici effettuati con gli antidiabetici orali pioglitazone, metformina e glibenclamide in associazione con vildagliptin non hanno evidenziato interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti nella popolazione di riferimento.

Studi di interazione tra farmaci effettuati con digossina (substrato della p-glicoproteina) e warfarin (substrato del CYP2C9) in soggetti sani non hanno evidenziato interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti in seguito a somministrazione contemporanea con vildagliptin.

Sono stati effettuati studi di interazione tra farmaci con amlodipina, ramipril, valsartan e simvastatina in soggetti sani. In questi studi non sono state osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti in seguito a somministrazione contemporanea con vildagliptin. Questa evidenza non è stata tuttavia confermata nella popolazione di riferimento.

##### Associazione con ACE-inibitori

Vi può essere un rischio maggiore di angioedema in pazienti che assumono in concomitanza ACE-inibitori (vedere paragrafo 4.8).

Come per altri antidiabetici orali, l'effetto ipoglicemico di vildagliptin può essere ridotto da alcuni principi attivi, compresi tiazidi, corticosteroidi, medicinali per la tiroide e simpaticomimetici.

##### Metformina

##### Uso concomitante non raccomandato

###### *Alcol*

L'intossicazione acuta da alcol è associata a un aumentato rischio di acidosi lattica, in particolare nei casi di digiuno, malnutrizione o compromissione epatica.

###### *Agenti di contrasto iodati*

La somministrazione di metformina deve essere interrotta prima o nel momento in cui viene effettuata l'indagine di imaging e non deve essere ripresa finché non siano trascorse almeno 48 ore dall'esame, a condizione che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso

Alcuni medicinali possono influire negativamente sulla funzione renale, aumentando quindi il rischio di acidosi lattica, ad es. FANS, compresi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi (COX) II, gli ACE-inibitori, gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II e i diuretici, in particolare i diuretici dell'ansa. Quando questi medicinali vengono utilizzati in associazione a metformina, si rende necessario un attento monitoraggio della funzione renale.

I glucocorticoidi, i beta-2-agonisti ed i diuretici possiedono attività iperglicemizzante intrinseca. Il paziente ne deve essere informato e deve essere effettuato con maggiore frequenza il controllo del glucosio ematico, particolarmente all'inizio del trattamento. Se necessario, il dosaggio di Zomarist può essere regolato durante la terapia concomitante ed al momento della sua interruzione.

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) possono diminuire i livelli ematici di glucosio. Se necessario, il dosaggio del farmaco ipoglicemizzante deve essere regolato durante la terapia con l'altro medicinale assunto in concomitanza ed al momento della sua interruzione.

L'uso concomitante di medicinali che interferiscono con i normali sistemi di trasporto tubulare renale coinvolti nell'eliminazione renale della metformina (ad es., il trasportatore di cationi organici-2 [OCT2] / gli inibitori della proteina di estrusione multifarmaco e tossine [MATE] quali ranolazina, vandetanib, dolutegravir e cimetidina), possono aumentare l'esposizione sistemica alla metformina.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Non esistono dati adeguati relativi all'uso di Zomarist in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali con vildagliptin hanno mostrato una tossicità riproduttiva ad alte dosi. Gli studi sugli animali con metformina non hanno mostrato una tossicità riproduttiva. Gli studi con vildagliptin e metformina effettuati su animali non hanno evidenziato teratogenicità, ma effetti fetotossici a dosi tossiche per la madre (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Zomarist non deve essere usato durante la gravidanza.

### Allattamento

Gli studi su animali hanno mostrato che sia vildagliptin sia metformina sono escreti nel latte. Non è noto se vildagliptin sia escreto nel latte materno, ma la metformina viene escreta in piccole quantità nel latte umano. Zomarist non deve essere utilizzato durante l'allattamento, sia per il potenziale rischio di ipoglicemia nel neonato dovuto alla metformina, che per la mancanza di dati nell'essere umano con vildagliptin (vedere paragrafo 4.3).

### Fertilità

Non sono stati condotti studi sull'effetto di Zomarist sulla fertilità umana (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. I pazienti che manifestano capogiri come reazione avversa devono evitare di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

In studi clinici randomizzati controllati verso placebo, i dati di sicurezza sono stati ottenuti su un totale di 6 197 pazienti esposti a vildagliptin/metformina. Di questi, 3 698 pazienti hanno ricevuto vildagliptin/metformina e 2 499 pazienti hanno ricevuto placebo/metformina.

Non sono stati effettuati studi clinici a scopo terapeutico con Zomarist. E' stata comunque dimostrata la bioequivalenza di Zomarist con vildagliptin e metformina somministrati contemporaneamente (vedere paragrafo 5.2)..

La maggior parte delle reazioni avverse è stata di natura lieve e transitoria e non ha richiesto l'interruzione della terapia. Non è stata rilevata alcuna associazione tra le reazioni avverse e l'età, l'etnia, la durata dell'esposizione o la dose giornaliera. L'uso di vildagliptin è associato al rischio di sviluppo di pancreatite. A seguito dell'uso di metformina è stata segnalata acidosi lattica, soprattutto nei pazienti con sottostante compromissione renale (vedere paragrafo 4.4).

### Tabella delle reazioni avverse

In studi clinici in doppio cieco, le reazioni avverse segnalate in pazienti che hanno ricevuto vildagliptin come monoterapia e terapie di associazione aggiuntiva (add-on) sono elencate di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi e la frequenza assoluta. La frequenza è definita come molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 1 Reazioni avverse segnalate in pazienti che hanno ricevuto vildagliptin e metformina (come singoli componenti o come associazione fissa) o in associazione con altri trattamenti antidiabetici, durante gli studi clinici e nell'uso successivo all'immissione in commercio**

<b>Classificazione per sistemi e organi – reazione avversa</b>	<b>Frequenza</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	
Infezione delle vie respiratorie superiori	Comune
Nasofaringite	Comune
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Ipoglicemia	Non comune
Perdita di appetito	Non comune
Assorbimento della vitamina B <sub>12</sub> diminuito e acidosi lattica	Molto rara*
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Capogiro	Comune
Cefalea	Comune
Tremore	Comune
Gusto metallico	Non comune
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Vomito	Comune
Diarrea	Comune
Nausea	Comune
Malattia da reflusso gastroesofageo	Comune
Flatulenza	Comune
Stipsi	Comune
Dolore addominale incluso dolore addominale superiore	Comune
Pancreatite	Non comune
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Epatite	Non comune
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Iperidrosi	Comune
Prurito	Comune
Eruzione cutanea	Comune
Dermatite	Comune
Eritema	Non comune
Orticaria	Non comune
Lesioni cutanee esfoliative e bollose, incluso pemfigoide bolloso	Non nota <sup>†</sup>
Vasculite cutanea	Non nota <sup>†</sup>
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Artralgia	Comune
Mialgia	Non comune
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Astenia	Comune
Stanchezza	Non comune
Brividi	Non comune
Edema periferico	Non comune
<b>Esami diagnostici</b>	
Prove di funzionalità epatica anormali	Non comune
* Reazioni avverse segnalate in pazienti che hanno ricevuto metformina in monoterapia e che non sono state osservate in pazienti che hanno ricevuto l'associazione fissa di vildagliptin+metformina. Per ulteriori informazioni si rimanda al riassunto delle caratteristiche del prodotto di metformina.	
† Sulla base dell'esperienza successiva all'immissione in commercio.	

## Descrizione di reazioni avverse selezionate

### Vildagliptin

#### *Compromissione epatica*

Con vildagliptin sono stati segnalati rari casi di compromissione epatica (inclusa epatite). In questi casi, i pazienti erano generalmente asintomatici, senza conseguenze cliniche e, dopo l'interruzione del trattamento, la funzionalità epatica è tornata alla normalità. Dai dati degli studi clinici controllati, con durata fino a 24 settimane, in monoterapia e come trattamento aggiuntivo, l'incidenza di ALT o AST aumentate  $\geq 3$  volte il limite superiore della norma (ULN, classificato come presente in almeno 2 consecutivi controlli o alla visita finale durante il trattamento), è risultata essere, rispettivamente, 0,2%, 0,3% e 0,2% per vildagliptin 50 mg una volta al giorno, vildagliptin 50 mg due volte al giorno e tutti i farmaci di confronto. Questi aumenti delle transaminasi sono stati generalmente asintomatici, di natura non progressiva e non associati a colestasi o itterizia.

#### *Angioedema*

Con vildagliptin sono stati segnalati rari casi di angioedema, con un'incidenza simile al gruppo di controllo. La maggioranza dei casi è stata segnalata quando vildagliptin è stato somministrato in associazione con un inibitore enzimatico dell'angiotensina (ACE-inibitore). La maggior parte degli eventi è stata di severità lieve e si è risolta nel corso del trattamento con vildagliptin.

#### *Ipoglicemia*

L'ipoglicemia è risultata non comune (0,4%) quando vildagliptin è stato utilizzato come monoterapia in studi comparativi controllati in monoterapia verso un confronto attivo o con placebo (0,2%). Non sono stati segnalati casi di ipoglicemia severi o gravi. Quando utilizzato in aggiunta a metformina, l'ipoglicemia si è manifestata nell'1% dei pazienti trattati con vildagliptin e nello 0,4% dei pazienti trattati con placebo. Quando è stato aggiunto pioglitazone, l'ipoglicemia si è manifestata nello 0,6% dei pazienti trattati con vildagliptin e nell'1,9% dei pazienti trattati con placebo. Quando è stata aggiunta sulfonilurea, l'ipoglicemia si è manifestata nell'1,2% dei pazienti trattati con vildagliptin e nello 0,6% dei pazienti trattati con placebo. Quando sono stati aggiunti sulfonilurea e metformina, l'ipoglicemia si è manifestata nel 5,1% dei pazienti trattati con vildagliptin e nell'1,9% dei pazienti trattati con placebo. Nei pazienti che hanno assunto vildagliptin in associazione con insulina, l'incidenza dell'ipoglicemia è risultata del 14% per vildagliptin e del 16% per il placebo.

#### *Metformina*

##### *Assorbimento della vitamina B<sub>12</sub> diminuito*

Nei pazienti che sono stati trattati con metformina per un lungo periodo, molto raramente, è stato osservato un assorbimento di vitamina B<sub>12</sub> diminuito, con riduzione dei livelli serici. Se il paziente presenta anemia megaloblastica, si raccomanda di considerare tale eziologia.

#### *Funzionalità epatica*

Sono stati segnalati isolati casi di prove di funzionalità epatica anormali o di epatite, che si sono risolti dopo l'interruzione del trattamento con metformina.

#### *Patologie gastrointestinali*

Le reazioni avverse gastrointestinali si manifestano più frequentemente all'inizio della terapia e, nella maggioranza dei casi, si risolvono spontaneamente. Al fine di prevenire tali reazioni avverse si raccomanda di assumere metformina in 2 dosi giornaliere, durante o dopo i pasti. Anche un aumento graduale della dose può migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta **tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#)**.

## 4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati sul sovradosaggio con Zomarist.

### Vildagliptin

Le informazioni sul sovradosaggio con vildagliptin sono limitate.

### Sintomi

Informazioni sui probabili sintomi di sovradosaggio con vildagliptin sono state desunte da uno studio di tollerabilità a dosi incrementali in soggetti sani, trattati con vildagliptin per 10 giorni. A 400 mg, si sono verificati tre casi di dolore muscolare e casi individuali di parestesia lieve e transitoria, febbre, edema ed un aumento transitorio dei livelli di lipasi. A 600 mg, un soggetto ha sviluppato edema ai piedi e alle mani e un aumento dei livelli di creatin-fosfochinasi (CPK), AST, proteina C-reattiva (CRP) e mioglobina. Altri tre soggetti hanno sviluppato edema ai piedi, con parestesia in due casi. Tutti i sintomi e le anomalie di laboratorio si sono risolte senza trattamento dopo la sospensione del medicinale in studio.

### Metformina

Un grave sovradosaggio di metformina (o il coesistente rischio di acidosi lattica) può portare ad acidosi lattica, che costituisce una condizione medica di emergenza e deve essere trattata in ospedale.

### Trattamento

Il metodo più efficace per rimuovere la metformina è l'emodialisi. Vildagliptin non può tuttavia essere eliminato con l'emodialisi, sebbene lo possa essere il principale metabolita derivato dall'idrolisi (LAY 151). Si raccomanda un trattamento di supporto.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci utilizzati nel diabete, associazioni di farmaci ipoglicemizzanti orali, codice ATC: A10BD08

### Meccanismo d'azione

Zomarist associa due agenti ipoglicemizzanti con meccanismo di azione complementare per migliorare il controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2: vildagliptin, un componente della classe dei farmaci modulatori della funzione delle isole pancreatiche e la metformina cloridrato, un componente della classe delle biguanidi.

Vildagliptin appartiene alla classe dei farmaci modulatori della funzione delle isole pancreatiche ed è un inibitore potente e selettivo della dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4). La metformina agisce principalmente diminuendo la produzione endogena di glucosio da parte del fegato.

## Effetti farmacodinamici

### Vildagliptin

Vildagliptin agisce principalmente inibendo la DPP-4, l'enzima responsabile della degradazione delle incretine GLP-1 (peptide-1 glucagone-simile) e GIP (polipeptide insulino-tropico glucosio-dipendente).

La somministrazione di vildagliptin determina una inibizione rapida e completa dell'attività della DPP-4, che provoca un aumento dei livelli endogeni a digiuno e postprandiali delle incretine GLP-1 e GIP.

Aumentando i livelli endogeni delle incretine, vildagliptin aumenta la sensibilità delle cellule beta al glucosio, con un miglioramento della secrezione di insulina glucosio-dipendente. Il trattamento con 50-100 mg al giorno di vildagliptin in pazienti con diabete di tipo 2 ha migliorato significativamente i marker di funzionalità delle cellule beta, incluso HOMA- $\beta$  (*Homeostasis Model Assessment* - $\beta$ ), il rapporto tra proinsulina ed insulina e le misure di responsività delle cellule beta nel test di tolleranza ai pasti con campionamenti frequenti. In soggetti non diabetici (glicemia normale), vildagliptin non stimola la secrezione di insulina, né riduce i livelli di glucosio.

Aumentando i livelli endogeni di GLP-1, vildagliptin aumenta anche la sensibilità delle cellule alfa al glucosio, determinando una secrezione di glucagone più adeguata ai quantitativi di glucosio.

L'aumento del rapporto insulina/glucagone nell'iperglicemia causata da un aumento dei livelli dell' incretina provoca una riduzione della produzione di glucosio epatico a digiuno e postprandiale, con conseguente riduzione della glicemia.

Nel trattamento con vildagliptin non si osserva il noto effetto degli aumentati livelli di GLP-1 che rallentano lo svuotamento gastrico.

### Metformina

La metformina è una biguanide con effetti ipoglicemizzanti, che diminuisce sia il glucosio plasmatico basale che post-prandiale. Non stimola la secrezione di insulina per cui non produce ipoglicemia o aumento di peso.

La metformina può diminuire il livello di glucosio mediante tre meccanismi:

- riducendo la produzione di glucosio epatico mediante inibizione della gluconeogenesi e glicogenolisi;
- nel muscolo, aumentando moderatamente la sensibilità all'insulina, migliorando l'*uptake* e l'utilizzo periferico del glucosio;
- ritardando l'assorbimento intestinale del glucosio.

La metformina stimola la sintesi intracellulare di glicogeno agendo sulla glicogeno sintetasi e aumenta la capacità di trasporto di specifici tipi di trasportatori di membrana del glucosio (GLUT-1 e GLUT-4).

Nell'uomo, indipendentemente dalla sua azione sulla glicemia, la metformina ha effetti favorevoli sul metabolismo dei lipidi. Ciò è stato dimostrato a dosi terapeutiche in studi clinici controllati a medio o lungo termine: la metformina riduce i livelli sierici di colesterolo totale, di LDL colesterolo e dei trigliceridi.

Lo studio prospettico randomizzato UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) ha stabilito il beneficio a lungo termine del controllo intensivo del glucosio ematico nel diabete di tipo 2. L'analisi dei risultati di pazienti sovrappeso, trattati con metformina dopo fallimento della sola dieta, ha dimostrato:

- una riduzione significativa del rischio assoluto di qualsiasi complicazione correlata al diabete nel gruppo con metformina (29,8 eventi/1 000 anni-paziente) verso il gruppo con sola dieta (43,3 eventi/1 000 anni-paziente),  $p=0,0023$ , e verso la combinazione dei gruppi in monoterapia con sulfonilurea e insulina (40,1 eventi/1 000 anni-paziente),  $p=0,0034$ ;
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità correlata al diabete: metformina 7,5 eventi/1 000 anni-paziente, sola dieta 12,7 eventi/1 000 anni-paziente,  $p=0,017$ ;
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità complessiva: metformina 13,5 eventi/1 000 anni-paziente verso la sola dieta 20,6 eventi/1 000 anni-paziente ( $p=0,011$ ) e verso la combinazione dei gruppi in monoterapia con sulfonilurea e insulina 18,9 eventi/1 000 anni-paziente ( $p=0,021$ );
- una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto del miocardio: metformina 11 eventi/1 000 anni-paziente, sola dieta 18 eventi/1 000 anni-paziente ( $p=0,01$ ).

### Efficacia e sicurezza clinica

Vildagliptin, somministrato a pazienti il cui controllo glicemico non era soddisfacente nonostante il trattamento in monoterapia con metformina, dopo 6 mesi di trattamento ha prodotto ulteriori riduzioni medie dell'HbA<sub>1c</sub> statisticamente significative rispetto al placebo (differenze tra gruppi rispettivamente da -0,7% a -1,1% per vildagliptin 50 mg e 100 mg). La proporzione di pazienti che hanno ottenuto una riduzione dell'HbA<sub>1c</sub>  $\geq 0,7\%$  rispetto al basale è stata superiore in modo statisticamente significativo in entrambi i gruppi vildagliptin più metformina (46% e 60%, rispettivamente) rispetto al gruppo metformina più placebo (20%).

In uno studio clinico di 24 settimane, vildagliptin (50 mg due volte al giorno) è stato confrontato verso pioglitazone (30 mg una volta al giorno) in pazienti non adeguatamente controllati con metformina (dose media giornaliera: 2020 mg). Rispetto all'HbA<sub>1c</sub> basale di 8,4%, le riduzioni medie sono state -0,9% con vildagliptin in associazione con metformina e -1,0% con pioglitazone in associazione con metformina. Nei pazienti che ricevevano pioglitazone in associazione con metformina è stato osservato un incremento medio di peso di +1,9 kg rispetto a +0,3 kg osservato in quelli che ricevevano vildagliptin in associazione con metformina.

In uno studio di durata fino a più di 2 anni, vildagliptin (50 mg due volte al giorno) è stato confrontato verso glicipiride (fino a 6 mg/die – dose media a 2 anni: 4,6 mg) in pazienti trattati con metformina (dose media giornaliera: 1894 mg). Dopo 1 anno le riduzioni medie di HbA<sub>1c</sub> sono state -0,4% con vildagliptin in associazione con metformina e -0,5% con glicipiride in associazione con metformina, rispetto a un valore basale medio di HbA<sub>1c</sub> di 7,3%. La modifica di peso corporeo è stata -0,2 kg con vildagliptin rispetto a +1,6 kg con glicipiride. L'incidenza di ipoglicemia è stata significativamente inferiore nel gruppo vildagliptin (1,7%) rispetto al gruppo glicipiride (16,2%). All'endpoint dello studio (2 anni), in entrambi i gruppi di trattamento l'HbA<sub>1c</sub> è risultata simile ai valori basali e sono state mantenute le modifiche di peso corporeo e le differenze di ipoglicemia.

In uno studio della durata di 52 settimane, vildagliptin (50 mg due volte al giorno) è stato confrontato verso gliclazide (dose media giornaliera: 229,5 mg) in pazienti non adeguatamente controllati con metformina (dose basale di metformina 1928 mg/die). Dopo 1 anno le riduzioni medie di HbA<sub>1c</sub> sono state -0,81% con vildagliptin in associazione con metformina (HbA<sub>1c</sub> basale medio 8,4%) e -0,85% con gliclazide in associazione con metformina (HbA<sub>1c</sub> basale medio 8,5%); è stata raggiunta la non inferiorità statistica (95% IC -0,11 – 0,20). La modifica di peso corporeo è stata pari a +0,1 kg con vildagliptin rispetto ad un aumento di peso di +1,4 kg con gliclazide.

In uno studio della durata di 24 settimane è stata valutata l'efficacia della combinazione fissa di vildagliptin e metformina (titolata gradualmente ad una dose di 50 mg/500 mg due volte al giorno o 50 mg/1000 mg due volte al giorno) come terapia iniziale in pazienti non precedentemente trattati (de-novo). L'HbA<sub>1c</sub> è stata ridotta del -1,82% con vildagliptin/metformina 50 mg/1000 mg due volte al giorno, del -1,61% con vildagliptin/metformina 50 mg/500 mg due volte al giorno, del -1,36% con metformina 1000 mg due volte al giorno e del -1,09% con vildagliptin 50 mg due volte al giorno partendo da un valore di HbA<sub>1c</sub> medio al basale di 8,6%. La riduzione di HbA<sub>1c</sub> osservata nei pazienti con un basale  $\geq 10,0\%$  è stata più importante.

Uno studio di 24 settimane, randomizzato in doppio cieco, controllato verso placebo è stato condotto su 318 pazienti per valutare l'efficacia e la sicurezza di vildagliptin (50 mg due volte al giorno) in associazione con metformina ( $\geq 1500$  mg al giorno) e glimepiride ( $\geq 4$  mg al giorno). Vildagliptin in associazione con metformina e glimepiride ha diminuito significativamente HbA<sub>1c</sub> rispetto a placebo. La riduzione media di HbA<sub>1c</sub>, aggiustata rispetto a placebo, da un valore basale medio di 8,8% è stata pari a -0,76%.

In pazienti con diabete di tipo 2 è stato condotto uno studio (VERIFY) della durata di 5 anni, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, per valutare l'effetto di una terapia precoce di associazione di vildagliptin con metformina (N = 998), contro la terapia standard costituita dalla monoterapia iniziale con metformina, seguita dall'associazione con vildagliptin (gruppo di trattamento sequenziale) (N = 1 003), in pazienti con diabete di tipo 2 di nuova diagnosi. Il regime di associazione di vildagliptin 50 mg due volte al giorno (b.i.d.) più metformina, è risultato in una riduzione clinicamente e statisticamente significativa del rischio relativo per il "tempo di conferma del fallimento del trattamento iniziale" (valore di HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7\%$ ), rispetto alla monoterapia con metformina, nel trattamento di pazienti di nuova diagnosi (pazienti *naïve*) con diabete di tipo 2 nel corso dei 5 anni di durata dello studio (HR [95%CI]: 0,51 [0,45; 0,58];  $p < 0,001$ ). L'incidenza di fallimento del trattamento iniziale (valore di HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7\%$ ) è stata di 429 pazienti (43,6%) nel gruppo di trattamento con l'associazione e 614 pazienti (62,1%) nel gruppo con trattamento sequenziale.

Uno studio di 24 settimane, randomizzato in doppio cieco, controllato verso placebo è stato condotto su 449 pazienti per valutare l'efficacia e la sicurezza di vildagliptin (50 mg due volte al giorno) in associazione con una dose stabile di insulina basale o premiscelata (dose media giornaliera 41 unità), con l'uso concomitante di metformina (N=276) o senza metformina concomitante (N=173). Vildagliptin in associazione con insulina ha diminuito significativamente HbA<sub>1c</sub> rispetto a placebo. Nella popolazione generale, la riduzione media di HbA<sub>1c</sub>, aggiustata rispetto a placebo, da un valore medio basale di HbA<sub>1c</sub> di 8,8% è stata pari a -0,72%. Nei sottogruppi trattati con insulina con o senza metformina concomitante, la riduzione media di HbA<sub>1c</sub>, aggiustata rispetto a placebo, è stata rispettivamente di -0,63% e -0,84%. L'incidenza di ipoglicemia nella popolazione generale è stata rispettivamente di 8,4% e 7,2% nei gruppi vildagliptin e placebo. I pazienti ricevuti vildagliptin non hanno manifestato aumento di peso (+0,2 kg) mentre i pazienti ricevuti placebo hanno manifestato riduzione di peso (-0,7 kg).

In un altro studio di 24 settimane in pazienti con diabete di tipo 2 più avanzato non controllati adeguatamente con insulina (a breve e più lunga durata di azione, dose media di insulina di 80 UI/die) la riduzione media di HbA<sub>1c</sub>, quando vildagliptin (50 mg due volte al giorno) è stato aggiunto ad insulina è stata statisticamente e significativamente maggiore che con placebo+insulina (0,5% vs. 0,2%). L'incidenza di ipoglicemia è stata più bassa nel gruppo vildagliptin che nel gruppo placebo (22,9% vs. 29,6%).

### Rischio cardiovascolare

E' stata eseguita una meta-analisi di 37 studi clinici di fase III e IV in monoterapia o in terapia di associazione di durata superiore a 2 anni (esposizione media di 50 settimane per vildagliptin e di 49 settimane per i farmaci di confronto) su eventi cardiovascolari aggiudicati in modo indipendente e prospettico. Questa analisi ha mostrato che il trattamento con vildagliptin non era associato con un aumento del rischio cardiovascolare rispetto ai confronti. L'endpoint composito degli eventi cardiovascolari maggiori (MACE) aggiudicati che includevano infarto acuto del miocardio, ictus o morte cardiovascolare è risultato simile per vildagliptin rispetto alla combinazione di farmaci di confronto attivi e placebo [rapporto di rischio Mantel-Haenszel (M-H RR) 0,82 (95% IC 0,61-1,11)]. Un MACE si è verificato in 83 su 9 599 (0,86%) pazienti trattati con vildagliptin e in 85 su 7.102 (1,20%) pazienti trattati con il farmaco di confronto. La valutazione di ogni singolo componente dell'endpoint composito MACE non ha mostrato un aumento del rischio (valore sovrapponibile di M-H RR). Eventi confermati di scompenso cardiaco definiti come scompenso cardiaco che richiede ospedalizzazione o scompenso cardiaco di nuova insorgenza sono stati riportati in 41 pazienti (0,43%) trattati con vildagliptin ed in 32 pazienti (0,45%) trattati con i farmaci di confronto con un RR M-H di 1,08% (95% CI 0,68-1,70).

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con vildagliptin in associazione con metformina in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica con diabete mellito di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Zomarist

#### Assorbimento

E' stata dimostrata la bioequivalenza tra tre dosaggi di Zomarist (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg e 50 mg/1000 mg) e l'associazione libera di compresse di vildagliptin e metformina cloridrato alle corrispondenti dosi.

Il cibo non influenza il grado e la velocità di assorbimento di vildagliptin da Zomarist. La velocità e il grado di assorbimento della metformina da Zomarist 50 mg/1000 mg sono diminuite nel caso di somministrazione con il cibo, come indicato dalla riduzione del 26% della  $C_{max}$ , del 7% dell'AUC e dal  $T_{max}$  rallentato (da 2,0 a 4,0 ore).

Le informazioni di seguito riportate riflettono le proprietà farmacocinetiche dei singoli principi attivi di Zomarist.

### Vildagliptin

#### Assorbimento

In seguito a somministrazione orale a digiuno, vildagliptin viene assorbito rapidamente, con concentrazioni plasmatiche di picco che si osservano a 1,7 ore. Il cibo ritarda lievemente (2,5 ore) il tempo necessario per raggiungere la concentrazione plasmatica di picco, ma non altera l'esposizione complessiva (AUC). La somministrazione di vildagliptin con il cibo risulta in una ridotta  $C_{max}$  (19%) rispetto alla somministrazione a digiuno. L'entità della variazione non è tuttavia clinicamente significativa, cosicché vildagliptin può essere assunto indipendentemente dal cibo. La biodisponibilità assoluta è dell'85%.

### Distribuzione

Il legame di vildagliptin con le proteine plasmatiche è basso (9,3%) e vildagliptin si distribuisce equamente tra plasma e globuli rossi. In seguito a somministrazione endovenosa, il volume medio di distribuzione di vildagliptin allo stato stazionario ( $V_{ss}$ ) è di 71 litri, suggerendo una distribuzione extravascolare.

### Biotrasformazione

Nell'uomo, il metabolismo è la principale via di eliminazione per vildagliptin e ammonta al 69% della dose. Il principale metabolita (LAY 151) è farmacologicamente inattivo ed è il prodotto di idrolisi del gruppo ciano ed ammonta al 57% della dose, seguito dal prodotto di idrolisi dell'amide (4% della dose). La DPP-4 contribuisce parzialmente all'idrolisi di vildagliptin in base ad uno studio *in vivo* condotto usando ratti privi di DPP-4. Vildagliptin non viene metabolizzato in misura quantificabile dagli enzimi del CYP 450 e, di conseguenza, non si prevede che la clearance metabolica di vildagliptin sia influenzata dalla somministrazione contemporanea di medicinali inibitori e/o induttori del CYP 450. Studi *in vitro* hanno dimostrato che vildagliptin non inibisce/induce gli enzimi del CYP 450. Non è pertanto probabile che vildagliptin influenzi la clearance metabolica di medicinali metabolizzati da CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 o CYP 3A4/5, se somministrati contemporaneamente.

### Eliminazione

Dopo somministrazione orale di [ $^{14}$ C] vildagliptin, circa l'85% della dose è escreta nell'urina ed il 15% della dose si ritrova nelle feci. Dopo somministrazione per via orale, l'escrezione renale di vildagliptin immodificato ammonta al 23% della dose. In soggetti sani, dopo somministrazione endovenosa, le clearance totali plasmatica e renale di vildagliptin sono rispettivamente di 41 e 13 l/ora. Dopo somministrazione per via endovenosa, l'emivita media di eliminazione è di circa 2 ore. Dopo somministrazione per via orale, l'emivita di eliminazione è di circa 3 ore.

### Linearità/Non linearità

Nell'ambito delle dosi terapeutiche, la  $C_{max}$  e l'area sotto la curva di concentrazione plasmatica nel tempo (AUC) di vildagliptin aumentano in modo pressoché proporzionale alla dose.

### Gruppi speciali di pazienti

**Sesso:** non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di vildagliptin tra soggetti sani di sesso maschile e femminile entro un'ampia gamma di età e di indice di massa corporea (BMI). L'inibizione della DPP-4 ad opera di vildagliptin non è influenzata dal sesso.

**Età:** in soggetti sani anziani ( $\geq 70$  anni), l'esposizione complessiva di vildagliptin (100 mg una volta al giorno) è aumentata del 32%, con un aumento del 18% della concentrazione di picco plasmatica, in confronto ai soggetti sani giovani (18-40 anni). Queste variazioni non sono comunque considerate clinicamente rilevanti. L'inibizione della DPP-4 ad opera di vildagliptin non è influenzata dall'età.

**Compromissione epatica:** in soggetti con compromissione epatica lieve, moderata o severa (Child-Pugh A-C) non si sono verificate variazioni clinicamente significative nell'esposizione a vildagliptin (massimo ~30%).

**Compromissione renale:** in soggetti con compromissione renale lieve, moderata o grave, l'esposizione sistemica a vildagliptin è aumentata ( $C_{max}$  8-66%; AUC 32-134%) e la clearance corporea totale si è ridotta rispetto a soggetti con normale funzionalità renale.

**Gruppi etnici:** dati limitati suggeriscono che l'etnia non abbia un'influenza importante sulla farmacocinetica di vildagliptin.

## Metformina

### Assorbimento

Dopo una dose orale di metformina, la concentrazione plasmatica massima ( $C_{max}$ ) si ottiene dopo circa 2,5 ore. La biodisponibilità assoluta di una compressa di metformina da 500 mg è circa del 50-60% in soggetti sani. Dopo una dose orale la frazione non assorbita che si ritrova nelle feci risulta del 20-30%.

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento di metformina è saturabile ed incompleto. Si presume che la cinetica di assorbimento di metformina sia non-lineare. Alle dosi e secondo la posologia normale di metformina, le concentrazioni plasmatiche dello stato stazionario sono raggiunte entro 24-48 ore e generalmente sono inferiori a 1 µg/ml. Negli studi clinici controllati, i livelli plasmatici massimi di metformina ( $C_{max}$ ) non hanno superato i 4 µg/ml, anche alle dosi massime.

Il cibo ritarda leggermente e diminuisce il grado di assorbimento della metformina. A seguito della somministrazione di una dose di 850 mg, la concentrazione plasmatica al picco è risultata del 40% inferiore, l'AUC si è ridotta del 25% e il tempo al picco della concentrazione plasmatica si è prolungato di 35 minuti. La rilevanza clinica di questa diminuzione non è nota.

### Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche è trascurabile. La metformina si distribuisce negli eritrociti. Il volume di distribuzione ( $V_d$ ) medio è risultato variabile tra 63 e 276 litri.

### Biotrasformazione

La metformina viene escreta immodificata nelle urine. Nell'uomo non sono stati identificati metaboliti.

### Eliminazione

La metformina viene eliminata per escrezione renale. La clearance renale della metformina è > 400 ml/min ed indica che la metformina viene eliminata per filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. A seguito di una dose orale, l'emivita apparente terminale di eliminazione è di circa 6,5 ore. Quando la funzione renale è compromessa, la clearance renale è diminuita in proporzione a quella della creatinina e quindi l'emivita di eliminazione è prolungata, con il conseguente aumento dei livelli di metformina nel plasma.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Con le sostanze associate in Zomarist sono stati effettuati studi su animali della durata fino a 13 settimane. Non è stata identificata nessuna nuova tossicità correlata all'associazione. I seguenti dati sono i risultati degli studi effettuati individualmente con vildagliptin o metformina.

### Vildagliptin

Nei cani sono stati osservati ritardi nella conduzione dell'impulso intra-cardiaco con una dose senza effetto di 15 mg/kg (7 volte l'esposizione nell'uomo in base alla  $C_{max}$ ).

Nei ratti e nei topi è stato osservato un accumulo di macrofagi alveolari schiumosi nei polmoni. La dose senza effetto è stata 25 mg/kg (5 volte l'esposizione nell'uomo in base alla AUC) nei ratti e di 750 mg/kg (142 volte l'esposizione nell'uomo) nei topi.

Nei cani sono stati osservati sintomi gastrointestinali, in particolare feci molli, feci mucoidi, diarrea e, a dosi più alte, sangue nelle feci. Non è stato stabilito un livello senza effetto.

Negli studi convenzionali di genotossicità *in vitro* e *in vivo* vildagliptin non si è rivelato mutageno.

Nei ratti, uno studio di fertilità e sviluppo embrionale iniziale non ha evidenziato che vildagliptin provochi una compromissione della fertilità, delle capacità riproduttive o dello sviluppo embrionale iniziale. La tossicità embrio-fetale è stata valutata nei ratti e nei conigli. Nei ratti, è stato osservato un aumento dell'incidenza di costole fluttuanti in associazione ad una riduzione dei parametri materni di peso corporeo, con una dose senza effetto di 75 mg/kg (10 volte l'esposizione nell'uomo). Nei conigli, una riduzione del peso fetale e variazioni scheletriche, indicative di un ritardo nello sviluppo, sono state osservate solo in presenza di grave tossicità materna, con una dose senza effetto di 50 mg/kg (9 volte l'esposizione nell'uomo). Uno studio sullo sviluppo pre- e postnatale è stato eseguito su ratti. Sono stati osservati effetti solo in associazione a tossicità materna con  $\geq 150$  mg/kg e comprendenti una transitoria riduzione di peso corporeo ed una ridotta attività motoria nella generazione F1.

E' stato eseguito uno studio di carcinogenesi nei ratti della durata di due anni con dosi orali fino a 900 mg/kg (circa 200 volte l'esposizione nell'uomo alla dose massima raccomandata). Non è stato osservato alcun aumento nell'incidenza di tumori attribuibile a vildagliptin. Un altro studio di carcinogenesi a due anni è stato condotto in topi con dosi orali fino a 1000 mg/kg. E' stato osservato un aumento dell'incidenza di adenocarcinomi mammari e emangiosarcomi, con una dose senza effetto rispettivamente di 500 mg/kg (59 volte l'esposizione nell'uomo) e 100 mg/kg (16 volte l'esposizione nell'uomo). L'aumento dell'incidenza di questi tumori nei topi non è stato considerato come rappresentativo di un significativo rischio per l'uomo in base alla mancanza di genotossicità di vildagliptin e del suo principale metabolita, allo sviluppo di tumori in una sola specie e all'elevato rapporto di esposizione sistemica alla quale sono stati osservati i tumori.

In uno studio di tossicologia di 13 settimane nelle scimmie *cynomolgus* sono state riportate lesioni cutanee a dosi  $\geq 5$  mg/kg/die. Le lesioni erano costantemente localizzate alle estremità (mani, piedi, orecchie e coda). Alla dose di 5 mg/kg/die (approssimativamente equivalente all'AUC nell'uomo dopo esposizione alla dose di 100 mg) sono state osservate solo vescicole. Queste sono regredite pur continuando il trattamento e non sono state associate ad anomalie istopatologiche. A dosi  $\geq 20$  mg/kg/die (circa 3 volte l'AUC nell'uomo dopo esposizione alla dose di 100 mg) sono state notate desquamazioni e sbucciature della pelle, croste e piaghe alla coda, con variazioni istopatologiche correlate. A dosi  $\geq 80$  mg/kg/die sono state osservate lesioni necrotiche della coda. Nel corso di un periodo di recupero di 4 settimane, le lesioni cutanee non sono regredite nelle scimmie trattate con 160 mg/kg/die.

### Metformina

I dati non-clinici sulla metformina non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Idrossipropilcellulosa  
Magnesio stearato

#### Film di rivestimento

Ipromellosa  
Titanio diossido (E 171)  
Ferro ossido giallo (E 172)  
Macrogol 4000  
Talco

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

PA/alu/PVC/alu 2 anni

PCTFE/PVC/alu 18 mesi

PVC/PE/PVDC/alu 18 mesi

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Conservare nella confezione originale (blister) per proteggere il medicinale dall'umidità.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister di alluminio/alluminio (PA/alu/PVC/alu)

Disponibile in confezioni contenenti 10, 30, 60, 120, 180 o 360 compresse rivestite con film e in confezioni multiple contenenti 120 (2 scatole da 60), 180 (3 scatole da 60) o 360 (6 scatole da 60) compresse rivestite con film.

Blister di policlorotrifluoroetilene (PCTFE/PVC/alu)

Disponibile in confezioni contenenti 10, 30, 60, 120, 180 o 360 compresse rivestite con film e in confezioni multiple contenenti 120 (2 scatole da 60), 180 (3 scatole da 60) o 360 (6 scatole da 60) compresse rivestite con film.

Blister di polivinilcloruro/polietilene/polivinilidene cloruro/alluminio (PVC/PE/PVDC/alu)

Disponibile in confezioni contenenti 10, 30, 60, 120, 180 o 360 compresse rivestite con film e in confezioni multiple contenenti 120 (2 scatole da 60), 180 (3 scatole da 60) o 360 (6 scatole da 60) compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni e non tutti i dosaggi siano commercializzati.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Zomarist 50 mg/850 mg compresse rivestite con film

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/850 mg compresse rivestite con film

EU/1/08/483/001-012  
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 DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 1 dicembre 2008

Data del rinnovo più recente: 31 luglio 2013

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Norimberga  
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali. Zomarist

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).