

**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 no tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2:

- Zomarist é indicado no tratamento de doentes adultos que não conseguem atingir controlo da glicemia com a dose máxima tolerada de metformina em monoterapia, por via oral, ou que já estejam a ser tratados com a associação de vildagliptina e metformina separadamente.
- Zomarist é indicado em associação com uma sulfonilureia (i.e. terapêutica de associação tripla) associado a dieta e exercício físico em doentes adultos não controlados com metformina e sulfonilureia.
- Zomarist é indicado em terapêutica de associação tripla com insulina associado a dieta e exercício físico para melhorar o controlo glicémico em doentes adultos quando a insulina numa dose estável e a metformina isoladamente não proporcionam controlo glicémico adequado.

## 4.2 Posologia e modo de administração

### Posologia

#### Adultos com função renal normal (TFG $\geq$ 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 metformina 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 ( $\geq$ 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 vômitos 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, câibras 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).

### 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 secção 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 úlceras.

#### 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

cl 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).

###### Substâncias ativas catiónicas

Substâncias ativas catiónicas que são eliminadas através de secreção tubular renal (por ex. cimetidina) podem interagir com a metformina por competição pelos sistemas de transporte tubulares renais comuns e assim atrasar a eliminação da metformina, que pode aumentar o risco de acidose láctica. Um ensaio em voluntários saudáveis revelou que a cimetidina, administrada na dose de 400 mg duas vezes por dia, aumentou a exposição sistémica à metformina (AUC) em 50%. Assim, deve considerar-se uma monitorização rigorosa do controlo da glicemia, ajuste posológico dentro da posologia recomendada e mudança de terapêutica diabética sempre que sejam administrados medicamentos catiónicos que sejam eliminados por secreção tubular renal (ver secção 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.

#### **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 materno-tóxicas (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



controle. 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 ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), 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)**

<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Frequentes	Hipoglicemia
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Frequentes	Tremor,
Frequentes	Cefaleias
Frequentes	Tonturas
Pouco frequentes	Fadiga
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
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)**

<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Frequentes	Hipoglicemia
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	

Frequentes	Tonturas, tremores
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas</b>	
Frequentes	Hiperhidrose
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
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)**

<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Frequentes	Glicose baixa no sangue
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Frequentes	Cefaleias, arrepios
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
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 concomitante, 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)**

<b>Infeções e infestações</b>	
Muito raros	Infeção do trato respiratório superior

Muito raros	Nasofaringite
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Pouco frequentes	Hipoglicemia
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Frequentes	Tonturas
Pouco frequentes	Cefaleias
<b>Vasculopatias</b>	
Pouco frequentes	Edema periférico
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Pouco frequentes	Obstipação
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	
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**

<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Muito raros	Diminuição da absorção de vitamina B <sub>12</sub> e acidose láctica*
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Frequentes	Sabor metálico
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Muito frequentes	Náuseas, vômitos, diarreia, dores abdominais e anorexia
<b>Afeções hepatobiliares</b>	
Muito raros	Alterações das provas de função hepática ou hepatite**
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas</b>	
Muito raros	Reações cutâneas como eritema, prurido e urticária
*Observou-se muito raramente uma diminuição da absorção da vitamina B <sub>12</sub> 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**

<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Desconhecido	Pancreatite
<b>Afeções hepatobiliares</b>	
Desconhecido	Hepatite (reversível após interrupção da administração do medicamento) Testes da função hepática anormais (reversível após interrupção da administração do medicamento)
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	
Desconhecido	Mialgia
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
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](#).

## **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 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 antihiperlipicêmicos com mecanismos de ação complementares para melhorar o controle glicêmico 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 glucagon) e GIP (polipeptídeo insulínico dependente da glicose).

A administração de vildagliptina 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- $\beta$  (*Homeostasis Model Assessment- $\beta$* ), 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 (normoglicêmicos), 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 glucagon apropriado à glicose.

A melhoria do aumento da relação insulina/glucagon 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 antihiperlipicêmico, 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 HbA<sub>1c</sub> 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 HbA<sub>1c</sub>  $\geq 0,7\%$  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 HbA<sub>1c</sub> 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 HbA<sub>1c</sub> foram -0,4% com vildagliptina associada a metformina e -0,5% com glimepirida associada a metformina, de valores

basais médios da HbA<sub>1c</sub> 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 HbA<sub>1c</sub> 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 HbA<sub>1c</sub> foram -0,81% com vildagliptina adicionada à metformina (valores iniciais médios de HbA<sub>1c</sub> 8,4%) e -0,85% com gliclazida adicionada à metformina (valores iniciais médios de HbA<sub>1c</sub> 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 HbA<sub>1c</sub> 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 HbA<sub>1c</sub> de 8,6%. A diminuição na HbA<sub>1c</sub> observada em doentes com um valor inicial  $\geq 10,0\%$  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 ( $\geq 1500$  mg por dia) e glimepirida ( $\geq 4$  mg por dia). Vildagliptina em associação com metformina e glimepirida reduziu significativamente HbA<sub>1c</sub> comparativamente com placebo. A redução média ajustada a placebo desde os valores iniciais médios de HbA<sub>1c</sub> de 8,8% foi de -0,76%

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 HbA<sub>1c</sub> em comparação com placebo. No total da população, a redução média ajustada a placebo a partir dos valores iniciais médios de HbA<sub>1c</sub> de 8,8%, foi de 0,72%. Nos subgrupos tratados com insulina, com ou sem metformina concomitante, a redução média ajustada a placebo da HbA<sub>1c</sub> 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 HbA<sub>1c</sub>, 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  $C_{max}$  de 26%, AUC de 7% e atraso no  $T_{max}$  (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  $C_{max}$  (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 ( $V_{ss}$ ) 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 conseqüentemente 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 [<sup>14</sup>C], 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  $C_{max}$  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 ( $\geq 70$  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 ( $C_{max}$  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 ( $C_{max}$ ) 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  $\mu\text{g/ml}$ . Em ensaios clínicos controlados, os níveis máximos plasmáticos de metformina ( $C_{max}$ ) 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 35 minutos. 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 ( $V_d$ ) 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 intracárdica dos impulsos elétricos em cães com uma dose sem-efeito de 15 mg/kg (7-vezes a exposição do ser humano com base na  $C_{max}$ ).

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  $\geq 150$  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  $\geq 5$  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  $\geq 20$  mg/kg/dia (aproximadamente 3 vezes a exposição AUC do ser humano na dose de 100 mg). Observaram-se lesões necróticas da cauda com  $\geq 80$  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

#### **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.

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

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

### **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

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

**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>