

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Eucreas 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg vildagliptin og 850 mg metforminhydroklorid (tilsvarende 660 mg metformin).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Gul, oval, filmdrasjert tablett med skåret kant, merket med "NVR" på én side og "SEH" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Eucreas er indisert til behandling av diabetes mellitus type 2:

- Eucreas er indisert til behandling hos voksne pasienter med tilstrekkelig glykemisk kontroll til tross for maksimal tolererbar peroral dose av metformin som monoterapi, eller til pasienter som allerede får kombinasjonsbehandling med vildagliptin og metformin som separate tabletter.
- Eucreas er indisert som kombinasjonsbehandling med sulfonylurea (f. eks. trippelbehandling) som et tillegg til diett og trening hos voksne pasienter som er tilstrekkelig kontrollert med metformin og sulfonylurea.
- Eucreas er indisert som trippelbehandling sammen med insulin som et tillegg til diett og trening for å bedre glykemisk kontroll hos voksne pasienter der stabil insulindosering og metformin alene ikke gir tilstrekkelig glykemisk kontroll.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne med normal nyrefunksjon (GFR \geq 90 ml/min)

Doseringen av antihyperglykemisk behandling med Eucreas skal individualiseres på bakgrunn av pasientens gjeldende regime, virkning og tolerabilitet, men må ikke overskride maksimalt anbefalt daglig dose som er 100 mg vildagliptin. Behandling med Eucreas innledes med enten én tablett 50 mg/850 mg eller 50 mg/1000 mg tatt to ganger daglig, én tablett om morgenen og den andre tablett om kvelden.

- Pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollerte med metformin monoterapi ved sin maksimalt tolererte dose:

Den innledende dosen av Eucreas skal gi 50 mg vildagliptin to ganger daglig (100 mg totalt) i tillegg til metformindosen som allerede brukes.

- Pasienter som bytter fra kombinasjon av vildagliptin og metformin tatt som separate tabletter: Den innledende dosen av Eucreas skal tilsvare dosen vildagliptin og metformin som allerede brukes.

- Pasienter som er utilstrekkelig kontrollert med kombinasjon av metformin og sulfonylurea: Dosen av Eucreas skal gi 50 mg vildagliptin to ganger daglig (100 mg totalt) og metformindose skal tilsvare den som allerede brukes. Når Eucreas brukes i kombinasjon med sulfonylurea kan en lavere dose sulfonylurea vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi.

- Pasienter som er utilstrekkelig kontrollert ved kombinasjonsbehandling med insulin og maksimalt tolerert dose av metformin: Dosen av Eucreas skal gi 50 mg vildagliptin to ganger daglig (100 mg totalt) og metformindose skal tilsvare den som allerede brukes.

Sikkerhet og effekt av vildagliptin og metformin i peroral trippelkombinasjon med et tiazolidindion har ikke blitt fastslått.

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

Siden metformin utskilles via nyrene og eldre pasienter kan ha nedsatt nyrefunksjon, bør nyrefunksjonen kontrolleres regelmessig hos eldre pasienter som tar Eucreas (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

GFR bør måles før oppstart av behandling med metforminholdige preparater og deretter minst én gang per år. Hos pasienter med økt risiko for ytterligere nedsatt nyrefunksjon og hos eldre, bør nyrefunksjonen undersøkes hyppigere, f.eks. hver 3.-6. måned.

Den maksimale daglige dosen av metformin bør helst fordeles på 2-3 daglige doser. Faktorer som kan øke risikoen for laktacidose (se pkt. 4.4), bør vurderes før man overveier å igangsette behandling med metformin hos pasienter med GFR < 60 ml/min.

Dersom ingen passende styrke av Eucreas er tilgjengelig, bør enkeltkomponenter brukes i stedet for fastdose-kombinasjonen.

GFR ml/min	Metformin	Vildagliptin
60-89	Maksimal daglig dose er 3000 mg. Dosereduksjon kan vurderes i forhold til sviktende nyrefunksjon.	Ingen dosejustering.
45-59	Maksimal daglig dose er 2000 mg. Startdosen skal ikke være større enn halvparten av maksimaldosen.	Maksimal daglig dose er 50 mg.
30-44	Maksimal daglig dose er 1000 mg. Startdosen skal ikke være større enn halvparten av maksimaldosen.	
< 30	Metformin er kontraindisert.	

Nedsatt leverfunksjon

Eucreas bør ikke brukes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, inkludert de med alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) > 3x øvre normalgrense ved behandlingsstart (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.8).

Pediatrisk populasjon

Eucreas er ikke anbefalt til barn og ungdom (< 18 år). Sikkerhet og effekt av Eucreas hos barn og ungdom (< 18 år) har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Gastrointestinale symptomer assosiert med metformin kan reduseres ved å ta Eucreas sammen med eller umiddelbart etter mat (se også pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Enhver type akutt metabolsk acidose (som laktacidose, diabetisk ketoacidose)
- Diabetisk prekoma.
- Alvorlig nyresvikt (GFR < 30 ml/min) (se pkt. 4.4).
- Akutte tilstander som potensielt kan endre nyrefunksjonen, slik som:
 - dehydrering,
 - alvorlig infeksjon,
 - sjokk,
 - intravaskulær administrering av jodholdige kontrastmidler (se pkt. 4.4).
- Akutt eller kronisk sykdom som kan forårsake hypoksi i vev, slik som:
 - hjerte- eller respirasjonssvikt,
 - nylig gjennomgått hjerteinfarkt,
 - sjokk.
- Nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8)
- Akutt alkoholforgiftning, alkoholisme
- Amming (se pkt. 4.6)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Eucreas er ikke en erstatning for insulin hos insulinavhengige pasienter og bør ikke brukes hos pasienter med type 1 diabetes.

Laktacidose

Laktacidose er en svært sjelden, men alvorlig metabolsk komplikasjon, og forekommer oftest ved akutt forverring av nyrefunksjonen eller ved kardiorespiratorisk sykdom eller sepsis. Metforminakkumulering oppstår ved akutt forverring av nyrefunksjonen, og dette øker risikoen for laktacidose.

Ved eventuell dehydrering (kraftig diaré eller oppkast, feber eller redusert væskeinntak) bør metformin seponeres midlertidig, og det anbefales å kontakte helsepersonell.

Oppstart av behandling med legemidler som kan føre til akutt svekket nyrefunksjon (som antihypertensiva, diuretika og NSAIDs), skal skje med forsiktighet hos pasienter behandlet med metformin. Andre risikofaktorer for laktacidose er høyt alkoholinntak, leverinsuffisiens, utilstrekkelig kontrollert diabetes, ketose, langvarig faste og enhver tilstand som er forbundet med hypoksi, samt samtidig bruk av legemidler som kan forårsake laktacidose (se pkt. 4.3 og 4.5).

Pasienter og/eller omsorgspersoner skal informeres om risikoen for laktacidose. Laktacidose er karakterisert ved acidotisk dyspné, abdominal smerter, muskelkramper, asteni og hypotermi, etterfulgt av koma. Ved mistanke om symptomer på laktacidose skal pasienten slutte å ta metformin og umiddelbart oppsøke medisinsk hjelp. Diagnostiske laboratoriefunn er nedsatt pH i blodet (< 7,35), økt laktatnivå i plasma (> 5 mmol/l) og økt aniongap og laktat/pyruvat-forhold.

Administrering av joderte kontrastmidler

Intravaskulær administrering av joderte kontrastmidler kan føre til kontrastindusert nefropati, som kan medføre metforminakkumulering og økt risiko for laktacidose. Metformin skal seponeres før avbildningsprosedyren eller idet den skal utføres, og ikke gjenopptas før minst 48 timer etter prosedyren, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil, se pkt. 4.2 og 4.5.

Nyrefunksjon

GFR bør måles før behandling igangsettes og deretter regelmessig, se pkt. 4.2. Metformin er kontraindisert hos pasienter med GFR < 30 ml/min, og bør seponeres midlertidig dersom det foreligger tilstander som endrer nyrefunksjonen, se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med nedsatt leverfunksjon, inkludert de med ALAT eller ASAT > 3x øvre normalgrense før behandlingsstart, bør ikke behandles med Eucreas (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.8).

Monitorering av leverenzymmer

Sjeldne tilfeller av leverdysfunksjon (inkludert hepatitt) har vært rapportert ved bruk av vildagliptin. I disse tilfellene var pasientene vanligvis asymptomatiske uten klinisk sekvele, og leverfunksjonsverdiene gikk tilbake til normalt nivå etter seponering av behandlingen. Det bør utføres leverfunksjonstester før behandlingen med Eucreas igangsettes slik at pasientens utgangsnivå er kjent. Leverfunksjonstester bør gjennomføres hver tredje måned i løpet av det første behandlingsåret med Eucreas, og deretter periodisk. Pasienter som utvikler forhøyet transaminasenivå bør kontrolleres med en ny undersøkelse av leverfunksjonen for å bekrefte funnet, og deretter følges opp med hyppige leverfunksjonstester til verdien(e) er normal(e) igjen. Dersom det observeres en vedvarende økning i ASAT eller ALAT på mer enn 3 ganger øvre normalgrense, anbefales det at behandlingen med Eucreas seponeres. Pasienter som får gulsott eller andre tegn på leverskade bør avbryte behandlingen med Eucreas.

Behandlingen med Eucreas bør ikke gjenopptas etter at behandlingen er avbrutt og leverfunksjonstestene er normale.

Hudsykdommer

Hudlesjoner, inkludert blemmer og sår, har vært rapportert på ekstremitetene hos aper i prekliniske toksikologistudier med vildagliptin (se pkt. 5.3). Selv om det ikke ble observert økt forekomst av hudlesjoner i kliniske studier var det begrenset erfaring hos pasienter med diabetiske hudkomplikasjoner. Videre har bulløse og eksfoliative hudlesjoner vært rapportert etter markedsføring. Ved rutinemessig oppfølging av diabetespasienter anbefales derfor kontroll med tanke på hudlesjoner, som blemmer eller sår.

Akutt pankreatitt

Bruk av vildagliptin har vært forbundet med en risiko for å utvikle akutt pankreatitt. Pasienter bør informeres om det karakteristiske symptomet på akutt pankreatitt.

Ved mistanke om pankreatitt bør vildagliptin seponeres; hvis akutt pankreatitt bekreftes skal ikke behandling med vildagliptin startes opp igjen. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med en sykehistorie med akutt pankreatitt.

Hypoglykemi

Sulfonylurea er kjent å forårsake hypoglykemi. Pasienter som får vildagliptin i kombinasjon med et sulfonylurea kan ha økt risiko for hypoglykemi. Derfor kan bruk av en lavere dose sulfonylurea vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi.

Kirurgiske inngrep

Metformin må seponeres idet det skal utføres kirurgi under generell, spinal eller epidural anestesi. Behandlingen kan gjenopptas tidligst 48 timer etter operasjonen eller etter gjenopptatt peroral ernæring, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke utført noen formelle interaksjonsstudier med Eucreas. Følgende opplysninger reflekterer den informasjonen som er tilgjengelig for de individuelle virkestoffene i Eucreas.

Vildagliptin

Vildagliptin har lavt potensial for interaksjoner med legemidler som gis samtidig. Ettersom vildagliptin ikke er et cytokrom P (CYP) 450-enzymsubstrat og heller ikke hemmer eller inducerer CYP 450-enzymene, er det ikke sannsynlig at vildagliptin vil interagere med virkestoffer som er substrater, hemmere eller inducere av disse enzymene.

Resultater fra kliniske studier utført med de perorale antidiabetika pioglitazon, metformin og glyburid i kombinasjon med vildagliptin har ikke vist noen klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner hos målpopulasjonen.

Legemiddelinteraksjonsstudier med digoksin (P-glykoprotein substrat) og warfarin (CYP2C9 substrat) hos friske, frivillige forsøkspersoner har ikke vist noen klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner ved samtidig administrering med vildagliptin.

Legemiddelinteraksjonsstudier med amlodipin, ramipril, valsartan og simvastatin er gjennomført hos friske forsøkspersoner. I disse studiene ble det ikke observert noen klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner ved samtidig administrering med vildagliptin. Dette har imidlertid ikke blitt fastslått i målpopulasjonen.

Kombinasjonsbehandling med ACE-hemmere

Det kan være økt risiko for angioødem hos pasienter som samtidig tar ACE-hemmere (se pkt. 4.8).

I likhet med andre perorale antidiabetika kan den hypoglykemiske effekten av vildagliptin reduseres av visse virkestoffer, inkludert tiazider, kortikosteroider, thyreoideapreparater og sympatomimetika.

Metformin

Samtidig bruk anbefales ikke

Alkohol

Alkoholforgiftning er forbundet med økt risiko for laktacidose, spesielt ved faste, underernæring/feilernæring eller nedsatt leverfunksjon.

Joderte kontrastmidler

Metformin må seponeres før avbildningsprosedyren eller idet den skal utføres, og ikke gjenopptas før minst 48 timer etter prosedyren, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil, se pkt. 4.2 og 4.4.

Virkestoffer som er kationer

Virkestoffer som er kationer og som elimineres via renal tubulær sekresjon (f.eks. cimetidin) kan konkurrere med metformin om det felles renale, tubulære transportsystemet. Dermed forsinkes eliminasjonen av metformin, noe som kan øke risikoen for laktacidose. En studie hos friske, frivillige viste at cimetidin, gitt som 400 mg to ganger daglig, økte systemisk eksponering for metformin (AUC) med 50 %. Nøyte monitorering av glykemisk kontroll, dosejustering innen det anbefalte doseringsområdet og endringer i diabetesbehandling bør derfor overveies ved samtidig administrering av legemidler som er kationer og elimineres via renal, tubulær sekresjon (se pkt. 4.4).

Kombinasjoner som krever forholdsregler for bruk

Noen legemidler kan påvirke nyrefunksjonen negativt og gi økt risiko for laktacidose, f.eks. NSAIDs, inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere (COX II-hemmere), ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister og diuretika, spesielt loop-diuretika. Ved oppstart eller bruk av slike legemidler i kombinasjon med metformin, er nøyte overvåking av nyrefunksjonen nødvendig.

Glukokortikoider, beta-2-agonister og diuretika har selv hyperglykemisk aktivitet. Pasienten bør informeres om dette, og det bør foretas hyppigere undersøkelser av blodsukker, spesielt ved oppstart av behandlingen. Det kan være nødvendig å justere dosen av Eucreas ved samtidig behandling og ved seponering.

Angiotensinkonverterende enzymhemmere (ACE-hemmere) kan redusere blodsukkernivået. Hvis nødvendig skal dosen av antihyperglykemiske legemidler justeres under behandling med det andre legemidlet og ved seponering.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av Eucreas hos gravide kvinner. Dyrestudier med vildagliptin har vist reproduksjonstoksiske effekter ved høye doser. Studier på dyr med metformin har ikke vist reproduksjonstoksiske effekter. Dyrestudier med vildagliptin og metformin har ikke vist tegn til teratogenitet, men har vist fostertoksiske effekter ved doser som er toksiske for moren (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. Eucreas skal ikke brukes under graviditet.

Amming

Dyrestudier har vist at både metformin og vildagliptin utskilles i melk. Det er ukjent om vildagliptin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker, men små mengder metformin utskilles i human melk. Både på grunn av en potensiell risiko for neonatal hypoglykemi av metformin samt mangelen på humane data for vildagliptin, skal ikke Eucreas brukes ved amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Det er ikke blitt utført studier vedrørende effekt på fertilitet hos mennesker for Eucreas (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som opplever svimmelhet som en bivirkning bør unngå å kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Det er ikke utført terapeutiske, kliniske studier med Eucreas. Det er imidlertid vist at Eucreas er bioekvivalent med vildagliptin og metformin administrert samtidig (se pkt. 5.2). Data som er vist her gjelder samtidig administrering av vildagliptin og metformin, i tilfeller der vildagliptin har blitt gitt som tilleggsbehandling til metformin. Det er ikke utført studier der metformin har blitt gitt som tilleggsbehandling til vildagliptin.

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De fleste bivirkningene var milde og forbigående, og medførte ikke behandlingsavbrudd. Det ble ikke funnet noen sammenheng mellom bivirkninger og alder, etnisk tilhørighet, varighet av eksponeringen eller daglig dose.

Sjeldne tilfeller av leverdysfunksjon (inkludert hepatitt) har vært rapportert ved bruk av vildagliptin. I disse tilfellene var pasientene vanligvis asymptomatiske uten klinisk sekvele, og leverfunksjonen gikk tilbake til normalt nivå etter at behandlingen ble seponert. I data fra kontrollerte monoterapi- og tilleggsbehandlingsstudier med opptil 24 ukers varighet var forekomsten av forhøyet ALAT eller ASAT $\geq 3x$ øvre normalgrense (fastslått ved minimum 2 etterfølgende målinger eller ved siste besøk mens pasienten fortsatt fikk behandling) henholdsvis 0,2 %, 0,3 % og 0,2 % for vildagliptin 50 mg én gang daglig, vildagliptin 50 mg to ganger daglig og alle komparatorer. Disse økningene i transaminaser var vanligvis asymptomatiske, ikke-progressive av natur og var ikke forbundet med kolestase eller gulsott.

Sjeldne tilfeller av angioødem har blitt rapportert med samme frekvens for vildagliptin og kontrollpreparat. Det ble rapportert om flere tilfeller når vildagliptin ble administrert sammen med en ACE-hemmer. De fleste av disse hendelsene var av mild alvorlighetsgrad og forsvant under vedvarende behandling med vildagliptin.

Tabell over bivirkninger

Rapporterte bivirkninger hos pasienter som fikk vildagliptin som monoterapi i dobbeltblinde studier og tilleggsbehandlinger er angitt nedenfor etter organklassesystem og absolutt frekvens. Bivirkningene angitt i Tabell 5 er basert på informasjon hentet fra preparatomtaler for metformin som er tilgjengelige i EU. Følgende frekvensinndeling er benyttet: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1 Bivirkninger rapportert hos pasienter som fikk vildagliptin 100 mg daglig som tilleggsbehandling til metformin sammenlignet med placebo pluss metformin i dobbeltblinde studier (N=208)

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige	Hypoglykemi
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Tremor
Vanlige	Hodepine
Vanlige	Svimmelhet
Mindre vanlige	Tretthet
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige	Kvalme

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Det ble ikke rapportert om pasienter som trakk seg på grunn av bivirkninger i kontrollerte, kliniske studier med kombinasjonen vildagliptin 100 mg daglig + metformin, verken med vildagliptin 100 mg daglig + metformin eller med placebo + metformin.

Insidensen av hypoglykemi var vanlig hos pasienter som fikk vildagliptin i kombinasjon med metformin (1 %) og mindre vanlig hos pasienter som fikk placebo + metformin (0,4 %) i kliniske studier. Det ble ikke rapportert om alvorlige hypoglykemiske hendelser i vildagliptinarmene.

Det ble ikke sett vektforandring sammenlignet med baseline når vildagliptin 100 mg ble gitt i tillegg til metformin i kliniske studier (+0,2 kg og -1,0 kg for henholdsvis vildagliptin og placebo).

Kliniske studier på opptil mer enn 2 års varighet viste ikke noen ytterligere sikkerhetssignaler eller uforutsette risikoer når vildagliptin ble gitt i tillegg til metformin.

Kombinasjon med et sulfonylurea

Tabell 2 Bivirkninger rapportert hos pasienter som fikk vildagliptin 50 mg to ganger daglig i kombinasjon med metformin og et sulfonylurea (N=157)

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige	Hypoglykemi
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Svimmelhet, tremor
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	Hyperhidrose
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Asteni

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Det var ingen som trakk seg på grunn av bivirkninger rapportert i vildagliptin + metformin + glimepirid behandlingsgruppen versus 0,6 % i placebo + metformin + glimepirid behandlingsgruppen.

Forekomsten av hypoglykemi var vanlig i begge behandlingsgruppene (5,1 % for vildagliptin + metformin + glimepiridgruppen versus 1,9 % for placebo + metformin + glimepiridgruppen). En alvorlig hypoglykemisk hendelse ble rapportert i vildagliptingruppen.

På slutten av studien, var effekten på gjennomsnittlig kroppsvekt nøytral (+0,6 kg i vildagliptingruppen og -0,1 kg i placebogruppen).

Kombinasjon med insulin

Tabell 3 Bivirkninger rapportert hos pasienter som fikk vildagliptin 100 mg daglig i kombinasjon med insulin (med eller uten metformin) i dobbeltblinde studier (N=371)

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige	Reduksjon av glukose i blod
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Hodepine, frysninger
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige	Kvalme, gastroøsofagal reflukssykdom
Mindre vanlige	Diaré, flatulens

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I kontrollerte kliniske studier med vildagliptin 50 mg to ganger daglig i kombinasjon med insulin, med eller uten samtidig metformin, var den totale forekomsten av frafall på grunn av bivirkninger 0,3 % i vildagliptin behandlingsgruppen og det var ingen frafall i placebogruppen.

Forekomsten av hypoglykemi var lik i begge behandlingsgruppene (14,0 % i vildagliptingruppen vs 16,4 % i placebogruppen). To pasienter rapporterte alvorlige hypoglykemiske hendelser i vildagliptingruppen, og 6 pasienter i placebogruppen.

På slutten av studien, var effekten på gjennomsnittlig kroppsvekt nøytral (+0,6 kg endring fra baseline i vildagliptingruppen og ingen vektendring i placebogruppen).

Tilleggsinformasjon om de enkelte virkestoffene i den faste kombinasjonen

Vildagliptin

Tabell 4 Bivirkninger rapportert hos pasienter som fikk vildagliptin 100 mg daglig som monoterapi i dobbeltblinde studier (N=1855)

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært sjeldne	Øvre luftveisinfeksjon
Svært sjeldne	Nasofaryngitt
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Mindre vanlige	Hypoglykemi
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Svimmelhet
Mindre vanlige	Hodepine
Karsykdommer	
Mindre vanlige	Perifert ødem
Gastrointestinale sykdommer	
Mindre vanlige	Forstoppelse
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Mindre vanlige	Artralgi

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Den totale forekomsten av pasienter som trakk seg fra kontrollerte monoterapistudier på grunn av bivirkninger var ikke høyere blant pasienter som fikk vildagliptin 100 mg daglig (0,3 %) enn for placebo (0,6 %) eller komparatorer (0,5 %).

I komparative, kontrollerte monoterapistudier ble hypoglykemi rapportert i mindre vanlige tilfeller hos 0,4 % (7 av 1855) av pasientene som fikk vildagliptin 100 mg daglig, sammenlignet med 0,2 % (2 av 1082) av pasientene som fikk en aktiv komparator eller placebo. Det ble ikke rapportert om alvorlige eller kraftige bivirkninger.

Det ble ikke sett vektforandring sammenlignet med baseline når vildagliptin 100 mg ble gitt som monoterapi (-0,3 kg og -1,3 kg for henholdsvis vildagliptin og placebo).

Kliniske studier på opptil 2 års varighet viste ikke noen ytterligere sikkerhetssignaler eller uforutsette risikoer med vildagliptin monoterapi.

Tabell 5 Bivirkninger med metforminkomponenter

Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært sjeldne	Redusert opptak av vitamin B ₁₂ og laktacidose*
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Metallsmak
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Kvalme, oppkast, diaré, magesmerter og nedsatt appetitt
Sykdommer i lever og galleveier	
Svært sjeldne	Unormale leverfunksjonstester eller hepatitt**
Hud- og underhudssykdommer	
Svært sjeldne	Hudreaksjoner slik som erytem, pruritus og urtikaria

*Redusert opptak av vitamin B₁₂ med reduksjon i serumnivåer har blitt observert svært sjelden hos pasienter som har fått langtidsbehandling med metformin. Denne etiologien bør overveies hos pasienter med megaloblastisk anemi.

**Det er rapportert isolerte tilfeller av unormale leverfunksjonstester eller hepatitt som forsvinner ved seponering av metformin.

Gastrointestinale bivirkninger oppstår hyppigst ved behandlingsstart og vil i de fleste tilfeller gå spontant over. For å forhindre slike effekter anbefales det at metformin tas som 2 daglige doser sammen med eller etter måltider. En gradvis økning av dosen kan også bidra til å øke gastrointestinal tolerabilitet.

Erfaring etter markedsføring

Tabell 6 Bivirkninger etter markedsføring

Gastrointestinale sykdommer	
Ikke kjent	Pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier	
Ikke kjent	Hepatitt (reversibel ved seponering av legemidlet) Unormale leverfunksjonstester (reversibelt ved seponering av legemidlet)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Ikke kjent	Myalgi
Hud- og underhudssykdommer	
Ikke kjent	Urtikaria Eksfoliative og bulløse hudlesjoner, inkludert bulløs pemfigoid

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det foreligger ingen data med hensyn til overdosering med Eucreas.

Vildagliptin

Informasjonen vedrørende overdosering med vildagliptin er begrenset.

Symptomer

Informasjon om mulige symptomer på overdosering med vildagliptin er hentet fra en tolerabilitetsstudie hvor økende doser vildagliptin ble gitt til friske forsøkspersoner i 10 dager. Ved 400 mg ble det sett tre tilfeller av muskelsmerte samt enkelte tilfeller av milde og forbigående parestesier, feber, ødemer og forbigående økning i lipasenivå. Ved 600 mg fikk en av forsøkspersonene ødemer i føtter og hender og økning i kreatinfosfokinase (CK), ASAT, C-reaktivt protein (CRP) og myoglobinnivå. Tre andre forsøkspersoner fikk ødemer i føttene, med parestesier i to tilfeller. Alle symptomer og unormale laboratorieverdier forsvant uten behandling etter at studiemedikamentet ble seponert.

Metformin

En stor overdose metformin (eller samtidige risikofaktorer for laktacidose) kan medføre laktacidose, som er en medisinsk nødsituasjon som må behandles på sykehus.

Behandling

Den mest effektive metoden for å fjerne metformin er hemodialyse. Vildagliptin kan imidlertid ikke fjernes ved hemodialyse selv om hovedmetabolitten (LAY 151) kan fjernes. Støttende tiltak anbefales.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antidiabetikum, kombinasjoner av orale blodglukosesenkende midler, ATC-kode: A10BD08

Virkningsmekanisme

Eucreas er en kombinasjon av to antihyperglykemiske legemidler med komplementære virkningsmekanismer for å forbedre den glykemiske kontrollen hos pasienter med type 2-diabetes: vildagliptin, som tilhører klassen øycellestimulatorer, og metformin, som tilhører klassen biguanider.

Vildagliptin, som tilhører klassen øycellestimulatorer, er en potent og selektiv dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-hemmer. Metformin virker hovedsakelig ved å redusere endogen hepatisk glukoseproduksjon.

Farmakodynamiske effekter

Vildagliptin

Vildagliptin virker hovedsakelig ved å hemme DPP-4, enzymet som er ansvarlig for nedbrytingen av inkretinhormonene GLP-1 (glukagonlignende peptid-1) og GIP (glukoseavhengig insulinotrop polypeptid).

Administrering av vildagliptin medfører en hurtig og total hemming av DPP-4-aktiviteten, som medfører økning i fastende og postprandialt endogent nivå av inkretinhormonene GLP-1 og GIP.

Ved å øke det endogene nivået av disse inkretinhormonene øker vildagliptin betacellenes glukosesensitivitet, noe som medfører forbedret glukoseavhengig insulinsekresjon. Behandling av pasienter med type 2-diabetes med vildagliptin 50-100 mg daglig medførte en signifikant forbedring av markører for betacellefunksjon, inkludert HOMA- β (*Homeostasis Model Assessment- β*), proinsulin/insulin-forhold og måling av betacellerespons ved hyppig innsamlede måltidstoleransetester. Hos ikke-diabetiske individer (med normal glykemisk kontroll) vil vildagliptin verken stimulere insulinsekresjon eller redusere glukosenivå.

Ved å øke endogent GLP-1-nivå øker vildagliptin også alfacellenes glukosesensitivitet, noe som medfører mer hensiktsmessig glukoseavhengig glukagonsekresjon.

Forsterket økning i insulin/glukagon-forhold ved hyperglykemi på grunn av økt nivå av inkretinhormon medfører en reduksjon i fastende og postprandial hepatisk glukoseproduksjon, noe som igjen medfører redusert glykemi.

Forsinket magetømming, som er en kjent effekt av økt GLP-1-nivå, er ikke observert ved vildagliptinbehandling.

Metformin

Metformin er et biguanid med antihyperglykemisk effekt som reduserer både basal og postprandial plasmaglukose. Det stimulerer ikke insulinsekresjon og gir derfor ikke hypoglykemi eller økt vekt.

Metformin kan utøve sin glukosesenkende effekt via tre mekanismer:

- ved reduksjon av hepatisk glukoseproduksjon via hemming av glukoneogenesen og glykogenolysen;
- ved beskjeden økning av insulinsensitiviteten i muskler, som forbedrer perifert glukoseopptak og utnyttelse;
- ved å forsinke glukoseabsorpsjon fra tarmen.

Metformin stimulerer intracellulær glykogensyntese ved å påvirke glykogensyntase, og øker transportkapasiteten til spesifikke glukosetransportører i membranen (GLUT-1 og GLUT-4).

Hos mennesker har metformin en gunstig effekt på lipidmetabolismen, som er uavhengig av effekten på glykemi. Dette er vist med terapeutiske doser i kontrollerte, kliniske studier av middels eller lang varighet: metformin reduserer serumnivåer av totalkolesterol, LDL-kolesterol og triglyserider.

Den gunstige langtidseffekten av intensiv blodglukoseregulering ved type 2-diabetes er fastslått i den prospektive, randomiserte studien UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*). Analyse av resultatene fra overvektige pasienter som fikk metformin etter utilstrekkelig regulering med kosthold alene viste:

- en signifikant reduksjon i absolutt risiko for alle diabetesrelaterte komplikasjoner i metformingruppen (29,8 hendelser/1000 pasientår) versus kosthold alene (43,3 hendelser/1000 pasientår), $p=0,0023$, og versus gruppene som fikk kombinasjonsbehandling med sulfonylurea og insulin monoterapi (40,1 hendelser/1000 pasientår), $p=0,0034$;
- en signifikant reduksjon i absolutt risiko for diabetesrelatert mortalitet: metformin 7,5 hendelser/1000 pasientår, kosthold alene 12,7 hendelser/1000 pasientår, $p=0,017$;
- en signifikant reduksjon i absolutt risiko for total mortalitet: metformin 13,5 hendelser/1000 pasientår versus. kosthold alene 20,6 hendelser/1000 pasientår ($p=0,011$), og versus gruppene som fikk kombinasjonsbehandling med sulfonylurea og insulin monoterapi 18,9 hendelser/1000 pasientår ($p=0,021$);
- en signifikant reduksjon i absolutt risiko for hjerteinfarkt: metformin 11 hendelser/1000 pasientår, kosthold alene 18 hendelser/1000 pasientår ($p=0,01$).

Klinisk effekt og sikkerhet

Etter 6 måneders behandling ga vildagliptin en ytterligere, statistisk signifikant reduksjon i HbA_{1c} sammenlignet med placebo når den ble gitt som tilleggsbehandling til pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll til tross for behandling med metformin monoterapi (forskjell mellom gruppene på -0,7 % til -1,1 % for vildagliptin, henholdsvis 50 mg og 100 mg). Andelen pasienter som oppnådde en reduksjon i HbA_{1c} på $\geq 0,7$ % i forhold til baseline var statistisk signifikant høyere i begge vildagliptin + metformin-grupper (henholdsvis 46 % og 60 %) versus metformin + placebo-gruppen (20 %).

I en 24-ukers studie ble vildagliptin (50 mg to ganger daglig) sammenlignet med pioglitazon (30 mg én gang daglig) hos pasienter som ikke var tilstrekkelig kontrollert med metformin (gjennomsnittlig daglig dose: 2020 mg). Gjennomsnittlig reduksjon fra baseline HbA_{1c} på 8,4 % var -0,9 % med vildagliptin gitt sammen med metformin og -1,0 % med pioglitazon gitt sammen med metformin. En gjennomsnittlig vektøkning på +1,9 kg ble observert hos pasienter som fikk pioglitazon i tillegg til metformin sammenlignet med +0,3 kg hos de som fikk vildagliptin i tillegg til metformin.

I en studie på 2 års varighet ble vildagliptin (50 mg to ganger daglig) sammenlignet med glimepirid (opptil 6 mg/dag – gjennomsnittlig dose ved 2 år: 4,6 mg) hos pasienter behandlet med metformin (gjennomsnittlig daglig dose: 1894 mg). Etter 1 år var gjennomsnittlig reduksjon i HbA_{1c} -0,4 % med vildagliptin gitt i tillegg til metformin, og -0,5 % med glimepirid gitt i tillegg til metformin, fra en gjennomsnittlig baseline HbA_{1c} på 7,3 %. Endring i kroppsvekt med vildagliptin var -0,2 kg vs. +1,6 kg med glimepirid. Forekomsten av hypoglykemi var signifikant lavere i vildagliptin-gruppen (1,7 %) enn i glimepirid-gruppen (16,2 %). Ved studieavslutning (2 år) var HbA_{1c} lik baseline-verdier i begge behandlingsgruppene, og endring i kroppsvekten og forskjeller i hypoglykemi opprettholdt.

I en 52-ukers studie ble vildagliptin (50 mg to ganger daglig) sammenlignet med gliklazid (gjennomsnittlig daglig dose: 229,5 mg) hos pasienter som ikke var tilstrekkelig kontrollert med metformin (metformindose ved baseline var 1928 mg/dag). Etter 1 år var gjennomsnittlig reduksjon i HbA_{1c} -0,81 % med vildagliptin gitt i tillegg til metformin (gjennomsnittlig baseline HbA_{1c} på 8,4 %) og -0,85 % med gliklazid gitt i tillegg til metformin (gjennomsnittlig baseline HbA_{1c} på 8,5 %). Statistisk non-inferiority ble oppnådd (95 % KI -0,11 – 0,20). Endring i kroppsvekt med vildagliptin var +0,1 kg sammenlignet med en vektøkning på +1,4 kg med gliklazid.

I en 24-ukers studie undersøkte man effekten av fast dosekombinasjon av vildagliptin og metformin (gradvis titrert opp til en dose på 50 mg/500 mg to ganger daglig eller 50 mg/1000 mg to ganger daglig) som startbehandling hos ubehandlede pasienter. Vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg to ganger daglig reduserte HbA_{1c} med -1,82 %, vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg to ganger daglig reduserte HbA_{1c} med -1,61 %, metformin 1000 mg to ganger daglig reduserte HbA_{1c} med -1,36 % og vildagliptin 50 mg to ganger daglig reduserte HbA_{1c} med -1,09 %, fra et gjennomsnittlig baseline HbA_{1c} på 8,6 %. HbA_{1c}-reduksjoner hos pasienter med en baseline på $\geq 10,0$ % var større.

En 24-ukers randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie ble utført hos 318 pasienter for å vurdere effekt og sikkerhet av vildagliptin (50 mg to ganger daglig) i kombinasjon med metformin (≥ 1500 mg daglig) og glimepirid (≥ 4 mg daglig). Vildagliptin i kombinasjon med metformin og glimepirid reduserte HbA_{1c} signifikant sammenliknet med placebo. Den placebojusterte gjennomsnittlige reduksjonen var -0,76 % fra gjennomsnittlig HbA_{1c} ved baseline på 8,8 %.

En 24-ukers randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie ble utført hos 449 pasienter for å vurdere effekt og sikkerhet av vildagliptin (50 mg to ganger daglig) i kombinasjon med en stabil dose av basal- eller blandingsinsulin (gjennomsnittlig daglig dose på 41 enheter), med samtidig bruk av metformin (N=276) eller uten samtidig metformin (N=173). Vildagliptin i kombinasjon med insulin reduserte HbA_{1c} signifikant sammenliknet med placebo. I den generelle populasjonen var den placebojusterte gjennomsnittlige reduksjonen på -0,72 % fra gjennomsnittlig HbA_{1c} ved baseline på 8,8 %. I undergruppene behandlet med insulin med eller uten samtidig metformin, var den placebojusterte gjennomsnittlige reduksjonen av HbA_{1c} på henholdsvis -0,63 % og -0,84 %. Forekomsten av hypoglykemi i den totale populasjonen var henholdsvis 8,4 % og 7,2 % for vildagliptin- og placebogruppen. Pasienter som fikk vildagliptin opplevde ingen vektøkning (+0,2 kg), mens de som fikk placebo opplevde vektreduksjon (-0,7 kg).

I en annen 24-ukers studie hos pasienter med mer fremskreden type 2-diabetes utilstrekkelig kontrollert med insulin (kort- og langtidsvirkende, gjennomsnittlig insulindose 80 IE/dag), var gjennomsnittlig reduksjon av HbA_{1c} når vildagliptin (50 mg to ganger daglig) ble lagt til insulin statistisk signifikant større enn med placebo pluss insulin (0,5 % vs. 0,2 %). Forekomsten av hypoglykemi var lavere i vildagliptingruppen enn i placebogruppen (22,9 % vs. 29,6 %).

Kardiovaskulær risiko

En meta-analyse av uavhengige og prospektivt klassifiserte kardiovaskulære hendelser fra 25 fase III kliniske studier på opptil mer enn 2 års varighet ble utført og viste at vildagliptinbehandling ikke var forbundet med økning i kardiovaskulær risiko versus komparatorer. Det sammensatte endepunktet på klassifiserte kardiovaskulære og cerebrovaskulære (CCV) hendelser [akutt koronarsyndrom (ACS), transitorisk iskemisk attack (med bildebevis for infarkt), slag eller CCV død] var lik for vildagliptin versus kombinert aktive og placebokomparatorer [Mantel-Haenszel risikoratio 0,84 (95 % konfidensintervall 0,63-1,12)]. Totalt rapporterte 99 av 8956 pasienter en hendelse i vildagliptingruppen vs. 91 av 6061 pasienter i komparatorgruppen.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med vildagliptin i kombinasjon med metformin i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen med diabetes mellitus type 2 (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Eucreas

Absorpsjon

Det er vist bioekvivalens mellom Eucreas tre dosestyrker (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg og 50 mg/1000 mg) og frie kombinasjoner av vildagliptin- og metforminhydrokloridtabletter ved tilsvarende dose.

Mat påvirker ikke grad og hastighet av absorpsjonen av vildagliptin fra Eucreas. Hastigheten og graden av absorpsjon av metformin fra Eucreas 50 mg/1000 mg ble redusert når den ble gitt med mat, noe som gjenspeiles ved reduksjon i C_{max} på 26 %, AUC på 7 %, og forsinket T_{max} (2,0 til 4,0 timer).

Følgende informasjon viser de farmakokinetiske egenskapene til de individuelle virkestoffene i Eucreas.

Vildagliptin

Absorpsjon

Etter peroral administrering i fastende tilstand absorberes vildagliptin hurtig, med maksimal plasmakonsentrasjon observert etter 1,7 timer. Mat medfører en liten forsinkelse i tiden til maksimal plasmakonsentrasjon til 2,5 timer, men endrer ikke den totale eksponeringen (AUC). Administrering av vildagliptin sammen med mat medførte reduksjon i C_{max} (19 %), sammenlignet med inntak i fastende tilstand. Omfanget av denne endringen er imidlertid ikke klinisk signifikant, og vildagliptin kan gis med eller uten mat. Absolutt biotilgjengelighet er 85 %.

Distribusjon

Vildagliptin har lav plasmaproteinbinding (9,3 %) og vildagliptin fordeles likt mellom plasma og røde blodceller. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum for vildagliptin ved steady-state etter intravenøs administrering (V_{ss}) er 71 liter, noe som antyder ekstravaskulær fordeling.

Biotransformasjon

Metabolisme er den viktigste eliminasjonsveien for vildagliptin hos mennesker. 69 % av dosen elimineres via metabolisme. Hovedmetabolitten (LAY 151) er farmakologisk inaktiv, og er hydrolyseringsproduktet av cyanoenheten. Denne utgjør 57 % av dosen, etterfulgt av amidhydrolyseproduktet (4 % av dosen). DPP-4 bidrar delvis til hydrolysen av vildagliptin, basert på

en *in vivo*-studie hos rotter med mangel på DPP-4. Vildagliptin metaboliseres ikke i målbar grad av CYP 450-enzymet. Det antas derfor ikke at metabolsk clearance av vildagliptin påvirkes av samtidig administrerte legemidler som er CYP 450-hemmere og/eller -indusere. *In vitro*-studier viser at vildagliptin ikke hemmer/induserer CYP 450-enzymet. Det er derfor ikke sannsynlig at vildagliptin påvirker metabolsk clearance av samtidig administrerte legemidler som metaboliseres av CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 eller CYP 3A4/5.

Eliminasjon

Etter peroral administrering av [¹⁴C]-vildagliptin utskilles ca. 85 % av dosen i urinen, mens 15 % gjenfinnes i feces. Renal ekskresjon av uforandret vildagliptin utgjorde 23 % av dosen etter peroral administrering. Etter intravenøs administrering til friske forsøkspersoner var total plasmaclearance og renal clearance av vildagliptin henholdsvis 41 og 13 l/time. Gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid etter intravenøs administrering er ca. 2 timer. Eliminasjonshalveringstid etter peroral administrering er ca. 3 timer.

Linearitet / ikke-linearitet

C_{max} for vildagliptin og areal under plasmakonsentrasjon versus. tid-kurven (AUC) økte tilnærmet doseproporsjonalt i det terapeutiske doseområdet.

Pasientkarakteristika

Kjønn: Det ble ikke observert noen klinisk relevante forskjeller mellom friske menn og kvinner når det gjaldt farmakokinetikken til vildagliptin innen et bredt alders- og kroppsmasseindeks (BMI) -intervall. Vildagliptins DPP-4-hemming påvirkes ikke av kjønn.

Alder: Hos friske, eldre personer (≥ 70 år) økte den totale eksponeringen for vildagliptin (100 mg én gang daglig) med 32 %, med en økning i maksimal plasmakonsentrasjon på 18 % sammenlignet med unge, friske personer (18-40 år). Disse endringene anses imidlertid ikke som klinisk relevante. Vildagliptins DPP-4-hemming påvirkes ikke av alder.

Nedsatt leverfunksjon: Det var ingen signifikante endringer (maksimalt ~30 %) i vildagliptin-eksponering hos pasienter med mild, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A-C).

Nedsatt nyrefunksjon: Hos personer med mild, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon økte systemisk eksponering for vildagliptin (C_{max} 8-66 %; AUC 32-134 %), og total kroppsclearance ble redusert sammenlignet med clearance hos personer med normal nyrefunksjon.

Etniske grupper: Begrensede data antyder at etnisk tilhørighet ikke har noen betydelig effekt på farmakokinetikken til vildagliptin.

Metformin

Absorpsjon

Etter en peroral dose metformin ble maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) oppnådd etter ca. 2,5 timer. Absolutt biotilgjengelighet for en 500 mg metformintablett er ca. 50-60 % hos friske personer. Etter en peroral dose var den ikke-absorberte fraksjonen som ble gjenfunnet i feces på 20-30 %.

Etter peroral administrering er absorpsjonen av metformin mettet og ufullstendig. Det antas at farmakokinetikken ved absorpsjon av metformin er ikke-lineær. Ved vanlig metformindose og – doseringsregime oppnås steady state-plasmakonsentrasjon innen 24-48 timer, og er vanligvis lavere enn 1 $\mu\text{g/ml}$. I kontrollerte, kliniske studier overskred ikke plasmanivået av metformin (C_{max}) 4 $\mu\text{g/ml}$, ikke engang ved maksimaldoser.

Mat forsinket og reduserer absorpsjonen av metformin noe. Etter administrering av én dose på 850 mg var plasmakonsentrasjonen 40 % lavere, AUC var redusert med 25 % og tid til maksimal plasmakonsentrasjon var forlenget med 35 minutter. Den kliniske relevansen av denne reduksjonen er ukjent.

Distribusjon

Bindingen til plasmaproteiner er ubetydelig. Metformin fordeles i erytrocytter. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum (V_d) varierte fra 63-276 liter.

Biotransformasjon

Metformin utskilles uendret via urinen. Ingen metabolitter er identifisert hos mennesker.

Eliminasjon

Metformin elimineres via renal ekskresjon. Renal clearance av metformin er > 400 ml/min, noe som tyder på at metformin elimineres ved glomerulær filtrasjon og tubulær sekresjon. Etter en peroral dose er tilsynelatende terminal eliminasjonshalveringstid ca. 6,5 timer. Når nyrefunksjonen er nedsatt reduseres renal clearance i samsvar med kreatininclearance. Dette medfører at eliminasjonshalveringstiden forlenges, som medfører økt plasmanivå av metformin.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dyrestudier med inntil 13 ukers varighet har blitt utført med de to virkestoffene i Eucreas. Det ble ikke identifisert noen nye toksiske funn assosiert med kombinasjonen. Følgende data er funn fra studier gjort med vildagliptin eller metformin hver for seg.

Vildagliptin

Det ble observert forsinkelser i intrakardial impulsledning hos hunder ved en nulleffektdose ("no-effect dose") på 15 mg/kg (7 ganger human eksponering basert på C_{max}).

Akkumulering av alveolære skummakrofager i lungene ble observert hos rotter og mus. Nulleffektdosen var 25 mg/kg hos rotter (5 ganger human eksponering basert på AUC) og 750 mg/kg hos mus (142 ganger human eksponering).

Gastrointestinale symptomer, særlig bløt avføring, slimaktig avføring, diaré og, ved høyere doser, blodig avføring ble observert hos hunder. Det ble ikke fastsatt et nulleffektnivå.

Vildagliptin var ikke mutagent i konvensjonelle *in vitro* og *in vivo* gentoksisitetstester.

En studie på fertilitet og tidlig embryoutvikling hos rotter viste ingen tegn på nedsatt fertilitet, reproduktiv ytelse eller tidlig embryoutvikling på grunn av vildagliptin. Embryoføtal toksisitet ble undersøkt hos rotter og kaniner. Det ble observert en økt forekomst av bølgeformede ribben hos rotter i forbindelse med parametere for redusert kroppsvekt hos moren, med en nulleffektdose på 75 mg/kg (10 ganger human eksponering). Hos kaniner observerte man redusert fostervekt og skjelettvariasjoner, noe som kan indikere forsinkelser i utviklingen. Dette ble kun observert ved alvorlig maternell toksisitet, og med en nulleffektdose på 50 mg/kg (9 ganger human eksponering). En pre- og postnatal utviklingsstudie ble gjennomført hos rotter. Funn ble kun observert i forbindelse med maternell toksisitet ved doser ≥ 150 mg/kg. Disse inkluderte en forbigående reduksjon i kroppsvekt og nedsatt motorisk aktivitet hos F1-generasjonen.

En to-årig karsinogenitetsstudie med perorale doser opp til 900 mg/kg (ca. 200 ganger human eksponering ved maksimalt anbefalte dose) ble gjennomført hos rotter. Det ble ikke observert økt forekomst av svulster som kan tilskrives vildagliptin. En annen to-årig karsinogenitetsstudie med perorale doser opp til 1000 mg/kg ble gjennomført hos mus. Økt forekomst av henholdsvis mammale adenokarsinomer og hemangiosarkomer ble observert ved en nulleffektdose på henholdsvis 500 mg/kg (59 ganger human eksponering) og 100 mg/kg (16 ganger human eksponering). Den økte forekomsten av disse svulstene hos mus antas ikke å representere en signifikant risiko for mennesker. Dette er basert på mangel på gentoksisitet av vildagliptin og hovedmetabolitten, forekomst av svulster hos kun én art, og det høye systemiske eksponeringsforholdet når svulster ble observert.

I en 13 ukers toksikologistudie hos cynomolgusaper er det observert hudlesjoner ved doser ≥ 5 mg/kg/dag. Disse var konsekvent lokalisert på ekstremitetene (hender, føtter, ører og hale). Ved 5 mg/kg/dag (tilsvarende tilnærmet human AUC-eksponering ved dosen 100 mg) ble det kun observert

blemmer. De var reversible til tross for at behandlingen fortsatte, og ble ikke assosiert med histopatologiske abnormiteter. Avskallet hud, flass, skorpedannelse og sår på halen korrelerende med histopatologiske endringer ble registrert ved doser ≥ 20 mg/kg/dag (ca. 3 ganger human AUC-eksponering ved dosen 100 mg). Nekrotiske skader på halen ble observert ved ≥ 80 mg/kg/dag. Hudlesjonene var ikke reversible hos aper som fikk 160 mg/kg/dag i løpet av en 4 ukers restitueringsperiode.

Metformin

Prekliniske data for metformin indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Hydroksypropylcellulose
Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Hypromellose
Titandioksid (E 171)
Jernoksid, gul (E 172)
Makrogol 4000
Talkum

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

PA/Alu/PVC/Alu 2 år
PCTFE/PVC/Alu 18 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen (blisteren) for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/Aluminium (PA/Alu/PVC/Alu) blisterpakning

Tilgjengelig i pakninger med 10, 30, 60, 120, 180 eller 360 filmdrasjerte tabletter og i multipakninger som inneholder 120 (2 pakninger med 60), 180 (3 pakninger med 60) eller 360 (6 pakninger med 60) filmdrasjerte tabletter.

Polyklorotrifluoroetylen (PCTFE)/PVC/Alu blisterpakning

Tilgjengelig i pakninger med 10, 30, 60, 120, 180 eller 360 filmdrasjerte tabletter og i multipakninger som inneholder 120 (2 pakninger med 60), 180 (3 pakninger med 60) eller 360 (6 pakninger med 60) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser og tablettstyrker vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/425/001-006
EU/1/07/425/013-015
EU/1/07/425/019-024
EU/1/07/425/031-033

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. november 2007
Dato for siste fornyelse: 23. juli 2012

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Eucreas 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg vildagliptin og 1000 mg metforminhydroklorid (tilsvarende 780 mg metformin).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Mørkegul, oval, filmdrasjert tablett med skåret kant, merket med "NVR" på én side og "FLO" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Eucreas er indisert til behandling av diabetes mellitus type 2:

- Eucreas er indisert til behandling hos voksne pasienter med tilstrekkelig glykemisk kontroll til tross for maksimal tolererbar peroral dose av metformin som monoterapi, eller til pasienter som allerede får kombinasjonsbehandling med vildagliptin og metformin som separate tabletter.
- Eucreas er indisert som kombinasjonsbehandling med sulfonylurea (f. eks. trippelbehandling) som et tillegg til diett og trening hos voksne pasienter som er tilstrekkelig kontrollert med metformin og sulfonylurea.
- Eucreas er indisert som trippelbehandling sammen med insulin som et tillegg til diett og trening for å bedre glykemisk kontroll hos voksne pasienter der stabil insulindosering og metformin alene ikke gir tilstrekkelig glykemisk kontroll.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne med normal nyrefunksjon (GFR \geq 90 ml/min)

Doseringen av antihyperglykemisk behandling med Eucreas skal individualiseres på bakgrunn av pasientens gjeldende regime, virkning og tolerabilitet, men må ikke overskride maksimalt anbefalt daglig dose som er 100 mg vildagliptin. Behandling med Eucreas innledes med enten én tablett 50 mg/850 mg eller 50 mg/1000 mg tatt to ganger daglig, én tablett om morgenen og den andre tablett om kvelden.

- Pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollerte med metformin monoterapi ved sin maksimalt tolererte dose:

Den innledende dosen av Eucreas skal gi 50 mg vildagliptin to ganger daglig (100 mg totalt) i tillegg til metformindosen som allerede brukes.

- Pasienter som bytter fra kombinasjon av vildagliptin og metformin tatt som separate tabletter: Den innledende dosen av Eucreas skal tilsvare dosen vildagliptin og metformin som allerede brukes.

- Pasienter som er utilstrekkelig kontrollert med kombinasjon av metformin og sulfonylurea: Dosen av Eucreas skal gi 50 mg vildagliptin to ganger daglig (100 mg totalt) og metformindose skal tilsvare den som allerede brukes. Når Eucreas brukes i kombinasjon med sulfonylurea kan en lavere dose sulfonylurea vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi.

- Pasienter som er utilstrekkelig kontrollert ved kombinasjonsbehandling med insulin og maksimalt tolerert dose av metformin: Dosen av Eucreas skal gi 50 mg vildagliptin to ganger daglig (100 mg totalt) og metformindose skal tilsvare den som allerede brukes.

Sikkerhet og effekt av vildagliptin og metformin i peroral trippelkombinasjon med et tiazolidindion har ikke blitt fastslått.

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

Siden metformin utskilles via nyrene og eldre pasienter kan ha nedsatt nyrefunksjon, bør nyrefunksjonen kontrolleres regelmessig hos eldre pasienter som tar Eucreas (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

GFR bør måles før oppstart av behandling med metforminholdige preparater og deretter minst én gang per år. Hos pasienter med økt risiko for ytterligere nedsatt nyrefunksjon og hos eldre, bør nyrefunksjonen undersøkes hyppigere, f.eks. hver 3.-6. måned.

Den maksimale daglige dosen av metformin bør helst fordeles på 2-3 daglige doser. Faktorer som kan øke risikoen for laktacidose (se pkt. 4.4), bør vurderes før man overveier å igangsette behandling med metformin hos pasienter med GFR < 60 ml/min.

Dersom ingen passende styrke av Eucreas er tilgjengelig, bør enkeltkomponenter brukes i stedet for fastdose-kombinasjonen.

GFR ml/min	Metformin	Vildagliptin
60-89	Maksimal daglig dose er 3000 mg. Dosereduksjon kan vurderes i forhold til sviktende nyrefunksjon.	Ingen dosejustering.
45-59	Maksimal daglig dose er 2000 mg. Startdosen skal ikke være større enn halvparten av maksimaldosen.	Maksimal daglig dose er 50 mg.
30-44	Maksimal daglig dose er 1000 mg. Startdosen skal ikke være større enn halvparten av maksimaldosen.	
< 30	Metformin er kontraindisert.	

Nedsatt leverfunksjon

Eucreas bør ikke brukes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, inkludert de med alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) > 3x øvre normalgrense ved behandlingsstart (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.8).

Pediatrik populasjon

Eucreas er ikke anbefalt til barn og ungdom (< 18 år). Sikkerhet og effekt av Eucreas hos barn og ungdom (< 18 år) har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Gastrointestinale symptomer assosiert med metformin kan reduseres ved å ta Eucreas sammen med eller umiddelbart etter mat (se også pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Enhver type akutt metabolsk acidose (som laktacidose, diabetisk ketoacidose)
- Diabetisk prekoma.
- Alvorlig nyresvikt (GFR < 60 ml/min) (se pkt. 4.4).
- Akutte tilstander som potensielt kan endre nyrefunksjonen, slik som:
 - dehydrering,
 - alvorlig infeksjon,
 - sjokk,
 - intravaskulær administrering av jodholdige kontrastmidler (se pkt. 4.4).
- Akutt eller kronisk sykdom som kan forårsake hypoksi i vev, slik som:
 - hjerte- eller respirasjonssvikt,
 - nylig gjennomgått hjerteinfarkt,
 - sjokk.
- Nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8)
- Akutt alkoholforgiftning, alkoholisme
- Amming (se pkt. 4.6)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Eucreas er ikke en erstatning for insulin hos insulinavhengige pasienter og bør ikke brukes hos pasienter med type 1 diabetes.

Laktacidose

Laktacidose er en svært sjelden, men alvorlig metabolsk komplikasjon, og forekommer oftest ved akutt forverring av nyrefunksjonen eller ved kardiorespiratorisk sykdom eller sepsis. Metforminakkumulering oppstår ved akutt forverring av nyrefunksjonen, og dette øker risikoen for laktacidose.

Ved eventuell dehydrering (kraftig diaré eller oppkast, feber eller redusert væskeinntak) bør metformin seponeres midlertidig, og det anbefales å kontakte helsepersonell.

Oppstart av behandling med legemidler som kan føre til akutt svekket nyrefunksjon (som antihypertensiva, diuretika og NSAIDs), skal skje med forsiktighet hos pasienter behandlet med metformin. Andre risikofaktorer for laktacidose er høyt alkoholinntak, leverinsuffisiens, utilstrekkelig kontrollert diabetes, ketose, langvarig faste og enhver tilstand som er forbundet med hypoksi, samt samtidig bruk av legemidler som kan forårsake laktacidose (se pkt. 4.3 og 4.5).

Pasienter og/eller omsorgspersoner skal informeres om risikoen for laktacidose. Laktacidose er karakterisert ved acidotisk dyspné, abdominal smerter, muskelkramper, asteni og hypotermi, etterfulgt av koma. Ved mistanke om symptomer på laktacidose skal pasienten slutte å ta metformin og umiddelbart oppsøke medisinsk hjelp. Diagnostiske laboratoriefunn er nedsatt pH i blodet (< 7,35), økt laktatnivå i plasma (> 5 mmol/l) og økt aniongap og laktat/pyruvat-forhold.

Administrering av joderte kontrastmidler

Intravaskulær administrering av joderte kontrastmidler kan føre til kontrastindusert nefropati, som kan medføre metforminakkumulering og økt risiko for laktacidose. Metformin skal seponeres før avbildningsprosedyren eller idet den skal utføres, og ikke gjenopptas før minst 48 timer etter prosedyren, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil, se pkt. 4.2 og 4.5.

Nyrefunksjon

GFR bør måles før behandling igangsettes og deretter regelmessig, se pkt. 4.2. Metformin er kontraindisert hos pasienter med GFR < 30 ml/min, og bør seponeres midlertidig dersom det foreligger tilstander som endrer nyrefunksjonen, se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med nedsatt leverfunksjon, inkludert de med ALAT eller ASAT > 3x øvre normalgrense før behandlingsstart, bør ikke behandles med Eucreas (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.8).

Monitorering av leverenzymmer

Sjeldne tilfeller av leverdysfunksjon (inkludert hepatitt) har vært rapportert ved bruk av vildagliptin. I disse tilfellene var pasientene vanligvis asymptomatiske uten klinisk sekvele, og leverfunksjonsverdiene gikk tilbake til normalt nivå etter seponering av behandlingen. Det bør utføres leverfunksjonstester før behandlingen med Eucreas igangsettes slik at pasientens utgangsnivå er kjent. Leverfunksjonstester bør gjennomføres hver tredje måned i løpet av det første behandlingsåret med Eucreas, og deretter periodisk. Pasienter som utvikler forhøyet transaminasenivå bør kontrolleres med en ny undersøkelse av leverfunksjonen for å bekrefte funnet, og deretter følges opp med hyppige leverfunksjonstester til verdien(e) er normal(e) igjen. Dersom det observeres en vedvarende økning i ASAT eller ALAT på mer enn 3 ganger øvre normalgrense, anbefales det at behandlingen med Eucreas seponeres. Pasienter som får gulsott eller andre tegn på leverskade bør avbryte behandlingen med Eucreas.

Behandlingen med Eucreas bør ikke gjenopptas etter at behandlingen er avbrutt og leverfunksjonstestene er normale.

Hudsykdommer

Hudlesjoner, inkludert blemmer og sår, har vært rapportert på ekstremitetene hos aper i prekliniske toksikologistudier med vildagliptin (se pkt. 5.3). Selv om det ikke ble observert økt forekomst av hudlesjoner i kliniske studier var det begrenset erfaring hos pasienter med diabetiske hudkomplikasjoner. Videre har bulløse og eksfoliative hudlesjoner vært rapportert etter markedsføring. Ved rutinemessig oppfølging av diabetespasienter anbefales derfor kontroll med tanke på hudlesjoner, som blemmer eller sår.

Akutt pankreatitt

Bruk av vildagliptin har vært forbundet med en risiko for å utvikle akutt pankreatitt. Pasienter bør informeres om det karakteristiske symptomet på akutt pankreatitt.

Ved mistanke om pankreatitt bør vildagliptin seponeres; hvis akutt pankreatitt bekreftes skal ikke behandling med vildagliptin startes opp igjen. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med en sykehistorie med akutt pankreatitt.

Hypoglykemi

Sulfonylurea er kjent å forårsake hypoglykemi. Pasienter som får vildagliptin i kombinasjon med et sulfonylurea kan ha økt risiko for hypoglykemi. Derfor kan bruk av en lavere dose sulfonylurea vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi.

Kirurgiske inngrep

Metformin må seponeres idet det skal utføres kirurgi under generell, spinal eller epidural anestesi. Behandlingen kan gjenopptas tidligst 48 timer etter operasjonen eller etter gjenopptatt peroral ernæring, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke utført noen formelle interaksjonsstudier med Eucreas. Følgende opplysninger reflekterer den informasjonen som er tilgjengelig for de individuelle virkestoffene i Eucreas.

Vildagliptin

Vildagliptin har lavt potensial for interaksjoner med legemidler som gis samtidig. Ettersom vildagliptin ikke er et cytokrom P (CYP) 450-enzymsubstrat og heller ikke hemmer eller inducerer CYP 450-enzymene, er det ikke sannsynlig at vildagliptin vil interagere med virkestoffer som er substrater, hemmere eller inducere av disse enzymene.

Resultater fra kliniske studier utført med de perorale antidiabetika pioglitazon, metformin og glyburid i kombinasjon med vildagliptin har ikke vist noen klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner hos målpopulasjonen.

Legemiddelinteraksjonsstudier med digoksin (P-glykoprotein substrat) og warfarin (CYP2C9 substrat) hos friske, frivillige forsøkspersoner har ikke vist noen klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner ved samtidig administrering med vildagliptin.

Kombinasjonsbehandling med ACE-hemmere

Det kan være økt risiko for angioødem hos pasienter som samtidig tar ACE-hemmere (se pkt. 4.8).

Legemiddelinteraksjonsstudier med amlodipin, ramipril, valsartan og simvastatin er gjennomført hos friske forsøkspersoner. I disse studiene ble det ikke observert noen klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner ved samtidig administrering med vildagliptin. Dette har imidlertid ikke blitt fastslått i målpopulasjonen.

I likhet med andre perorale antidiabetika kan den hypoglykemiske effekten av vildagliptin reduseres av visse virkestoffer, inkludert tiazider, kortikosteroider, thyreoideapreparater og sympatomimetika.

Metformin

Samtidig bruk anbefales ikke

Alkohol

Alkoholforgiftning er forbundet med økt risiko for laktacidose, spesielt ved faste, underernæring/feilernæring eller nedsatt leverfunksjon.

Joderte kontrastmidler

Metformin må seponeres før avbildningsprosedyren eller idet den skal utføres, og ikke gjenopptas før minst 48 timer etter prosedyren, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil, se pkt. 4.2 og 4.4.

Virkestoffer som er kationer

Virkestoffer som er kationer og som elimineres via renal tubulær sekresjon (f.eks. cimetidin) kan konkurrere med metformin om det felles renale, tubulære transportsystemet. Dermed forsinkes eliminasjonen av metformin, noe som kan øke risikoen for laktacidose. En studie hos friske, frivillige viste at cimetidin, gitt som 400 mg to ganger daglig, økte systemisk eksponering for metformin (AUC) med 50 %. Nøye monitorering av glykemisk kontroll, dosejustering innen det anbefalte doseringsområdet og endringer i diabetesbehandling bør derfor overveies ved samtidig administrering av legemidler som er kationer og elimineres via renal, tubulær sekresjon (se pkt. 4.4).

Kombinasjoner som krever forholdsregler for bruk

Noen legemidler kan påvirke nyrefunksjonen negativt og gi økt risiko for laktacidose, f.eks. NSAIDs, inkludert selektive cyklooksigenase-2-hemmere (COX II-hemmere), ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister og diuretika, spesielt loop-diuretika. Ved oppstart eller bruk av slike legemidler i kombinasjon med metformin, er nøye overvåking av nyrefunksjonen nødvendig.

Glukokortikoider, beta-2-agonister og diuretika har selv hyperglykemisk aktivitet. Pasienten bør informeres om dette, og det bør foretas hyppigere undersøkelser av blodsukker, spesielt ved oppstart av behandlingen. Det kan være nødvendig å justere dosen av Eucreas ved samtidig behandling og ved seponering.

Angiotensinkonverterende enzymhemmere (ACE-hemmere) kan redusere blodsukkernivået. Hvis nødvendig skal dosen av antihyperglykemiske legemidler justeres under behandling med det andre legemidlet og ved seponering.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av Eucreas hos gravide kvinner. Dyrestudier med vildagliptin har vist reproduksjonstoksiske effekter ved høye doser. Studier på dyr med metformin har ikke vist reproduksjonstoksiske effekter. Dyrestudier med vildagliptin og metformin har ikke vist tegn til teratogenitet, men har vist fostertoksiske effekter ved doser som er toksiske for moren (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. Eucreas skal ikke brukes under graviditet.

Amming

Dyrestudier har vist at både metformin og vildagliptin utskilles i melk. Det er ukjent om vildagliptin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker, men små mengder metformin utskilles i human melk. Både på grunn av en potensiell risiko for neonatal hypoglykemi av metformin samt mangelen på humane data for vildagliptin, skal ikke Eucreas brukes ved amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Det er ikke blitt utført studier vedrørende effekt på fertilitet hos mennesker for Eucreas (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som opplever svimmelhet som en bivirkning bør unngå å kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Det er ikke utført terapeutiske, kliniske studier med Eucreas. Det er imidlertid vist at Eucreas er bioekvivalent med vildagliptin og metformin administrert samtidig (se pkt. 5.2). Data som er vist her gjelder samtidig administrering av vildagliptin og metformin, i tilfeller der vildagliptin har blitt gitt som tilleggsbehandling til metformin. Det er ikke utført studier der metformin har blitt gitt som tilleggsbehandling til vildagliptin.

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De fleste bivirkningene var milde og forbigående, og medførte ikke behandlingsavbrudd. Det ble ikke funnet noen sammenheng mellom bivirkninger og alder, etnisk tilhørighet, varighet av eksponeringen eller daglig dose.

Sjeldne tilfeller av leverdysfunksjon (inkludert hepatitt) har vært rapportert ved bruk av vildagliptin. I disse tilfellene var pasientene vanligvis asymptomatiske uten klinisk sekvele, og leverfunksjonen gikk tilbake til normalt nivå etter at behandlingen ble seponert. I data fra kontrollerte monoterapi- og tilleggsbehandlingsstudier med opptil 24 ukers varighet var forekomsten av forhøyet ALAT eller ASAT $\geq 3\times$ øvre normalgrense (fastslått ved minimum 2 etterfølgende målinger eller ved siste besøk mens pasienten fortsatt fikk behandling) henholdsvis 0,2 %, 0,3 % og 0,2 % for vildagliptin 50 mg én gang daglig, vildagliptin 50 mg to ganger daglig og alle komparatorer. Disse økningene i transaminaser var vanligvis asymptomatiske, ikke-progressive av natur og var ikke forbundet med kolestase eller gulsott.

Sjeldne tilfeller av angioødem har blitt rapportert med samme frekvens for vildagliptin og kontrollpreparat. Det ble rapportert om flere tilfeller når vildagliptin ble administrert sammen med en ACE-hemmer. De fleste av disse hendelsene var av mild alvorlighetsgrad og forsvant under vedvarende behandling med vildagliptin.

Tabell over bivirkninger

Rapporterte bivirkninger hos pasienter som fikk vildagliptin som monoterapi i dobbeltblinde studier og tilleggsbehandlinger er angitt nedenfor etter organklassesystem og absolutt frekvens. Bivirkningene angitt i Tabell 5 er basert på informasjon hentet fra preparatomtaler for metformin som er tilgjengelige i EU. Følgende frekvensinndeling er benyttet: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1 Bivirkninger rapportert hos pasienter som fikk vildagliptin 100 mg daglig som tilleggsbehandling til metformin sammenlignet med placebo pluss metformin i dobbeltblinde studier (N=208)

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige	Hypoglykemi
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Tremor
Vanlige	Hodepine
Vanlige	Svimmelhet
Mindre vanlige	Tretthet
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige	Kvalme

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Det ble ikke rapportert om pasienter som trakk seg på grunn av bivirkninger i kontrollerte, kliniske studier med kombinasjonen vildagliptin 100 mg daglig + metformin, verken med vildagliptin 100 mg daglig + metformin eller med placebo + metformin.

Insidensen av hypoglykemi var vanlig hos pasienter som fikk vildagliptin i kombinasjon med metformin (1 %) og mindre vanlig hos pasienter som fikk placebo + metformin (0,4 %) i kliniske studier. Det ble ikke rapportert om alvorlige hypoglykemiske hendelser i vildagliptinarmene.

Det ble ikke sett vektforandring sammenlignet med baseline når vildagliptin 100 mg ble gitt i tillegg til metformin i kliniske studier (+0,2 kg og -1,0 kg for henholdsvis vildagliptin og placebo).

Kliniske studier på opptil mer enn 2 års varighet viste ikke noen ytterligere sikkerhetssignaler eller uforutsette risikoer når vildagliptin ble gitt i tillegg til metformin.

Kombinasjon med et sulfonylurea

Tabell 2 Bivirkninger rapportert hos pasienter som fikk vildagliptin 50 mg to ganger daglig i kombinasjon med metformin og et sulfonylurea (N=157)

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige	Hypoglykemi
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Svimmelhet, tremor
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	Hyperhidrose
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Asteni

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Det var ingen som trakk seg på grunn av bivirkninger rapportert i vildagliptin + metformin + glimepirid behandlingsgruppen versus 0,6 % i placebo + metformin + glimepirid behandlingsgruppen.

Forekomsten av hypoglykemi var vanlig i begge behandlingsgruppene (5,1 % for vildagliptin + metformin + glimepiridgruppen versus 1,9 % for placebo + metformin + glimepiridgruppen). En alvorlig hypoglykemisk hendelse ble rapportert i vildagliptingruppen.

På slutten av studien, var effekten på gjennomsnittlig kroppsvekt nøytral (+0,6 kg i vildagliptingruppen og -0,1 kg i placebogruppen).

Kombinasjon med insulin

Tabell 3 Bivirkninger rapportert hos pasienter som fikk vildagliptin 100 mg daglig i kombinasjon med insulin (med eller uten metformin) i dobbeltblinde studier (N=371)

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige	Reduksjon av glukose i blod
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Hodepine, frysninger
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige	Kvalme, gastroøsofagal reflukssykdom
Mindre vanlige	Diaré, flatulens

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I kontrollerte kliniske studier med vildagliptin 50 mg to ganger daglig i kombinasjon med insulin, med eller uten samtidig metformin, var den totale forekomsten av frafall på grunn av bivirkninger 0,3 % i vildagliptin behandlingsgruppen og det var ingen frafall i placebogruppen.

Forekomsten av hypoglykemi var lik i begge behandlingsgruppene (14,0 % i vildagliptingruppen vs 16,4 % i placebogruppen). To pasienter rapporterte alvorlige hypoglykemiske hendelser i vildagliptingruppen, og 6 pasienter i placebogruppen.

På slutten av studien, var effekten på gjennomsnittlig kroppsvekt nøytral (+0,6 kg endring fra baseline i vildagliptingruppen og ingen vektendring i placebogruppen).

Tilleggsinformasjon om de enkelte virkestoffene i den faste kombinasjonen

Vildagliptin

Tabell 4 Bivirkninger rapportert hos pasienter som fikk vildagliptin 100 mg daglig som monoterapi i dobbeltblinde studier (N=1855)

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært sjeldne	Øvre luftveisinfeksjon
Svært sjeldne	Nasofaryngitt
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Mindre vanlige	Hypoglykemi
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Svimmelhet
Mindre vanlige	Hodepine
Karsykdommer	
Mindre vanlige	Perifert ødem
Gastrointestinale sykdommer	
Mindre vanlige	Forstoppelse
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Mindre vanlige	Artralgi

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Den totale forekomsten av pasienter som trakk seg fra kontrollerte monoterapistudier på grunn av bivirkninger var ikke høyere blant pasienter som fikk vildagliptin 100 mg daglig (0,3 %) enn for placebo (0,6 %) eller komparatorer (0,5 %).

I komparative, kontrollerte monoterapistudier ble hypoglykemi rapportert i mindre vanlige tilfeller hos 0,4 % (7 av 1855) av pasientene som fikk vildagliptin 100 mg daglig, sammenlignet med 0,2 % (2 av 1082) av pasientene som fikk en aktiv komparator eller placebo. Det ble ikke rapportert om alvorlige eller kraftige bivirkninger.

Det ble ikke sett vektforandring sammenlignet med baseline når vildagliptin 100 mg ble gitt som monoterapi (-0,3 kg og -1,3 kg for henholdsvis vildagliptin og placebo).

Kliniske studier på opptil 2 års varighet viste ikke noen ytterligere sikkerhetssignaler eller uforutsette risikoer med vildagliptin monoterapi.

Tabell 5 Bivirkninger med metforminkomponenter

Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært sjeldne	Redusert opptak av vitamin B ₁₂ og laktacidose*
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Metallsmak
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Kvalme, oppkast, diaré, magesmerter og nedsatt appetitt
Sykdommer i lever og galleveier	
Svært sjeldne	Unormale leverfunksjonstester eller hepatitt**
Hud- og underhudssykdommer	
Svært sjeldne	Hudreaksjoner slik som erytem, pruritus og urtikaria

*Redusert opptak av vitamin B₁₂ med reduksjon i serumnivåer har blitt observert svært sjelden hos pasienter som har fått langtidsbehandling med metformin. Denne etiologien bør overveies hos pasienter med megaloblastisk anemi.

**Det er rapportert isolerte tilfeller av unormale leverfunksjonstester eller hepatitt som forsvinner ved seponering av metformin.

Gastrointestinale bivirkninger oppstår hyppigst ved behandlingsstart og vil i de fleste tilfeller gå spontant over. For å forhindre slike effekter anbefales det at metformin tas som 2 daglige doser sammen med eller etter måltider. En gradvis økning av dosen kan også bidra til å øke gastrointestinal tolerabilitet.

Erfaring etter markedsføring

Tabell 6 Bivirkninger etter markedsføring

Gastrointestinale sykdommer	
Ikke kjent	Pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier	
Ikke kjent	Hepatitt (reversibel ved seponering av legemidlet) Unormale leverfunksjonstester (reversibelt ved seponering av legemidlet)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Ikke kjent	Myalgi
Hud- og underhudssykdommer	
Ikke kjent	Urtikaria Eksfoliative og bulløse hudlesjoner, inkludert bulløs pemfigoid

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det foreligger ingen data med hensyn til overdosering med Eucreas.

Vildagliptin

Informasjonen vedrørende overdosering med vildagliptin er begrenset.

Symptomer

Informasjon om mulige symptomer på overdosering med vildagliptin er hentet fra en tolerabilitetsstudie hvor økende doser vildagliptin ble gitt til friske forsøkspersoner i 10 dager. Ved 400 mg ble det sett tre tilfeller av muskelsmerter samt enkelte tilfeller av milde og forbigående parestesier, feber, ødemer og forbigående økning i lipasenivå. Ved 600 mg fikk en av forsøkspersonene ødemer i føtter og hender og økning i kreatinfosfokinase (CK), ASAT, C-reaktivt protein (CRP) og myoglobinnivå. Tre andre forsøkspersoner fikk ødemer i føttene, med parestesier i to tilfeller. Alle symptomer og unormale laboratorieverdier forsvant uten behandling etter at studiemedikamentet ble seponert.

Metformin

En stor overdose metformin (eller samtidige risikofaktorer for laktacidose) kan medføre laktacidose, som er en medisinsk nødsituasjon som må behandles på sykehus.

Behandling

Den mest effektive metoden for å fjerne metformin er hemodialyse. Vildagliptin kan imidlertid ikke fjernes ved hemodialyse selv om hovedmetabolitten (LAY 151) kan fjernes. Støttende tiltak anbefales.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antidiabetikum, kombinasjoner av orale blodglukosesenkende midler, ATC-kode: A10BD08

Virkningsmekanisme

Eucreas er en kombinasjon av to antihyperglykemiske legemidler med komplementære virkningsmekanismer for å forbedre den glykemiske kontrollen hos pasienter med type 2-diabetes: vildagliptin, som tilhører klassen øycellestimulatorer, og metformin, som tilhører klassen biguanider.

Vildagliptin, som tilhører klassen øycellestimulatorer, er en potent og selektiv dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-hemmer. Metformin virker hovedsakelig ved å redusere endogen hepatisk glukoseproduksjon.

Farmakodynamiske effekter

Vildagliptin

Vildagliptin virker hovedsakelig ved å hemme DPP-4, enzymet som er ansvarlig for nedbrytingen av inkretinhormonene GLP-1 (glukagonlignende peptid-1) og GIP (glukoseavhengig insulinotrop polypeptid).

Administrering av vildagliptin medfører en hurtig og total hemming av DPP-4-aktiviteten, som medfører økning i fastende og postprandialt endogent nivå av inkretinhormonene GLP-1 og GIP.

Ved å øke det endogene nivået av disse inkretinhormonene øker vildagliptin betacellenes glukosesensitivitet, noe som medfører forbedret glukoseavhengig insulinsekresjon. Behandling av pasienter med type 2-diabetes med vildagliptin 50-100 mg daglig medførte en signifikant forbedring av markører for betacellefunksjon, inkludert HOMA- β (*Homeostasis Model Assessment- β*), proinsulin/insulin-forhold og måling av betacellerespons ved hyppig innsamlede måltidstoleransetester. Hos ikke-diabetiske individer (med normal glykemisk kontroll) vil vildagliptin verken stimulere insulinsekresjon eller redusere glukosenivå.

Ved å øke endogent GLP-1-nivå øker vildagliptin også alfacellenes glukosesensitivitet, noe som medfører mer hensiktsmessig glukoseavhengig glukagonsekresjon.

Forsterket økning i insulin/glukagon-forhold ved hyperglykemi på grunn av økt nivå av inkretinhormon medfører en reduksjon i fastende og postprandial hepatisk glukoseproduksjon, noe som igjen medfører redusert glykemi.

Forsinket magetømming, som er en kjent effekt av økt GLP-1-nivå, er ikke observert ved vildagliptinbehandling.

Metformin

Metformin er et biguanid med antihyperglykemisk effekt som reduserer både basal og postprandial plasmaglukose. Det stimulerer ikke insulinsekresjon og gir derfor ikke hypoglykemi eller økt vekt.

Metformin kan utøve sin glukosesenkende effekt via tre mekanismer:

- ved reduksjon av hepatisk glukoseproduksjon via hemming av glukoneogenesen og glykogenolysen;
- ved beskjeden økning av insulinsensitiviteten i muskler, som forbedrer perifert glukoseopptak og utnyttelse;
- ved å forsinke glukoseabsorpsjon fra tarmen.

Metformin stimulerer intracellulær glykogensyntese ved å påvirke glykogensyntase, og øker transportkapasiteten til spesifikke glukosetransportører i membranen (GLUT-1 og GLUT-4).

Hos mennesker har metformin en gunstig effekt på lipidmetabolismen, som er uavhengig av effekten på glykemi. Dette er vist med terapeutiske doser i kontrollerte, kliniske studier av middels eller lang varighet: metformin reduserer serumnivåer av totalkolesterol, LDL-kolesterol og triglyserider.

Den gunstige langtidseffekten av intensiv blodglukoseregulering ved type 2-diabetes er fastslått i den prospektive, randomiserte studien UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*). Analyse av resultatene fra overvektige pasienter som fikk metformin etter utilstrekkelig regulering med kosthold alene viste:

- en signifikant reduksjon i absolutt risiko for alle diabetesrelaterte komplikasjoner i metformingruppen (29,8 hendelser/1000 pasientår) versus kosthold alene (43,3 hendelser/1000 pasientår), $p=0,0023$, og versus gruppene som fikk kombinasjonsbehandling med sulfonylurea og insulin monoterapi (40,1 hendelser/1000 pasientår), $p=0,0034$;
- en signifikant reduksjon i absolutt risiko for diabetesrelatert mortalitet: metformin 7,5 hendelser/1000 pasientår, kosthold alene 12,7 hendelser/1000 pasientår, $p=0,017$;
- en signifikant reduksjon i absolutt risiko for total mortalitet: metformin 13,5 hendelser/1000 pasientår versus. kosthold alene 20,6 hendelser/1000 pasientår ($p=0,011$), og versus gruppene som fikk kombinasjonsbehandling med sulfonylurea og insulin monoterapi 18,9 hendelser/1000 pasientår ($p=0,021$);
- en signifikant reduksjon i absolutt risiko for hjerteinfarkt: metformin 11 hendelser/1000 pasientår, kosthold alene 18 hendelser/1000 pasientår ($p=0,01$).

Klinisk effekt og sikkerhet

Etter 6 måneders behandling ga vildagliptin en ytterligere, statistisk signifikant reduksjon i HbA_{1c} sammenlignet med placebo når den ble gitt som tilleggsbehandling til pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll til tross for behandling med metformin monoterapi (forskjell mellom gruppene på -0,7 % til -1,1 % for vildagliptin, henholdsvis 50 mg og 100 mg). Andelen pasienter som oppnådde en reduksjon i HbA_{1c} på $\geq 0,7$ % i forhold til baseline var statistisk signifikant høyere i begge vildagliptin + metformin-grupper (henholdsvis 46 % og 60 %) versus metformin + placebo-gruppen (20 %).

I en 24-ukers studie ble vildagliptin (50 mg to ganger daglig) sammenlignet med pioglitazon (30 mg én gang daglig) hos pasienter som ikke var tilstrekkelig kontrollert med metformin (gjennomsnittlig daglig dose: 2020 mg). Gjennomsnittlig reduksjon fra baseline HbA_{1c} på 8,4 % var -0,9 % med vildagliptin gitt sammen med metformin og -1,0 % med pioglitazon gitt sammen med metformin. En gjennomsnittlig vektøkning på +1,9 kg ble observert hos pasienter som fikk pioglitazon i tillegg til metformin sammenlignet med +0,3 kg hos de som fikk vildagliptin i tillegg til metformin.

I en studie på 2 års varighet ble vildagliptin (50 mg to ganger daglig) sammenlignet med glimepirid (opptil 6 mg/dag – gjennomsnittlig dose ved 2 år: 4,6 mg) hos pasienter behandlet med metformin (gjennomsnittlig daglig dose: 1894 mg). Etter 1 år var gjennomsnittlig reduksjon i HbA_{1c} -0,4 % med vildagliptin gitt i tillegg til metformin, og -0,5 % med glimepirid gitt i tillegg til metformin, fra en gjennomsnittlig baseline HbA_{1c} på 7,3 %. Endring i kroppsvekt med vildagliptin var -0,2 kg vs. +1,6 kg med glimepirid. Forekomsten av hypoglykemi var signifikant lavere i vildagliptin-gruppen (1,7 %) enn i glimepirid-gruppen (16,2 %). Ved studieavslutning (2 år) var HbA_{1c} lik baseline-verdier i begge behandlingsgruppene, og endring i kroppsvekten og forskjeller i hypoglykemi opprettholdt.

I en 52-ukers studie ble vildagliptin (50 mg to ganger daglig) sammenlignet med gliklazid (gjennomsnittlig daglig dose: 229,5 mg) hos pasienter som ikke var tilstrekkelig kontrollert med metformin (metformindose ved baseline var 1928 mg/dag). Etter 1 år var gjennomsnittlig reduksjon i HbA_{1c} -0,81 % med vildagliptin gitt i tillegg til metformin (gjennomsnittlig baseline HbA_{1c} på 8,4 %) og -0,85 % med gliklazid gitt i tillegg til metformin (gjennomsnittlig baseline HbA_{1c} på 8,5 %). Statistisk non-inferiority ble oppnådd (95 % KI -0,11 – 0,20). Endring i kroppsvekt med vildagliptin var +0,1 kg sammenlignet med en vektøkning på +1,4 kg med gliklazid.

I en 24-ukers studie undersøkte man effekten av fast dosekombinasjon av vildagliptin og metformin (gradvis titrert opp til en dose på 50 mg/500 mg to ganger daglig eller 50 mg/1000 mg to ganger daglig) som startbehandling hos ubehandlede pasienter. Vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg to ganger daglig reduserte HbA_{1c} med -1,82 %, vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg to ganger daglig reduserte HbA_{1c} med -1,61 %, metformin 1000 mg to ganger daglig reduserte HbA_{1c} med -1,36 % og vildagliptin 50 mg to ganger daglig reduserte HbA_{1c} med -1,09 %, fra et gjennomsnittlig baseline HbA_{1c} på 8,6 %. HbA_{1c}-reduksjoner hos pasienter med en baseline på $\geq 10,0$ % var større.

En 24-ukers randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie ble utført hos 318 pasienter for å vurdere effekt og sikkerhet av vildagliptin (50 mg to ganger daglig) i kombinasjon med metformin (≥ 1500 mg daglig) og glimepirid (≥ 4 mg daglig). Vildagliptin i kombinasjon med metformin og glimepirid reduserte HbA_{1c} signifikant sammenliknet med placebo. Den placebojusterte gjennomsnittlige reduksjonen var -0,76 % fra gjennomsnittlig HbA_{1c} ved baseline på 8,8 %.

En 24-ukers randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie ble utført hos 449 pasienter for å vurdere effekt og sikkerhet av vildagliptin (50 mg to ganger daglig) i kombinasjon med en stabil dose av basal- eller blandingsinsulin (gjennomsnittlig daglig dose på 41 enheter), med samtidig bruk av metformin (N=276) eller uten samtidig metformin (N=173). Vildagliptin i kombinasjon med insulin reduserte HbA_{1c} signifikant sammenliknet med placebo. I den generelle populasjonen var den placebojusterte gjennomsnittlige reduksjonen på -0,72 % fra gjennomsnittlig HbA_{1c} ved baseline på 8,8 %. I undergruppene behandlet med insulin med eller uten samtidig metformin, var den placebojusterte gjennomsnittlige reduksjonen av HbA_{1c} på henholdsvis -0,63 % og -0,84 %. Forekomsten av hypoglykemi i den totale populasjonen var henholdsvis 8,4 % og 7,2 % for vildagliptin- og placebogruppen. Pasienter som fikk vildagliptin opplevde ingen vektøkning (+0,2 kg), mens de som fikk placebo opplevde vektreduksjon (-0,7 kg).

I en annen 24-ukers studie hos pasienter med mer fremskreden type 2-diabetes utilstrekkelig kontrollert med insulin (kort- og langtidsvirkende, gjennomsnittlig insulindose 80 IE/dag), var gjennomsnittlig reduksjon av HbA_{1c} når vildagliptin (50 mg to ganger daglig) ble lagt til insulin statistisk signifikant større enn med placebo pluss insulin (0,5 % vs. 0,2 %). Forekomsten av hypoglykemi var lavere i vildagliptingruppen enn i placebogruppen (22,9 % vs. 29,6 %).

Kardiovaskulær risiko

En meta-analyse av uavhengige og prospektivt klassifiserte kardiovaskulære hendelser fra 25 fase III kliniske studier på opptil mer enn 2 års varighet ble utført og viste at vildagliptinbehandling ikke var forbundet med økning i kardiovaskulær risiko versus komparatorer. Det sammensatte endepunktet på klassifiserte kardiovaskulære og cerebrovaskulære (CCV) hendelser [akutt koronarsyndrom (ACS), transitorisk iskemisk attack (med bildebevis for infarkt), slag eller CCV død] var lik for vildagliptin versus kombinert aktive og placebokomparatorer [Mantel-Haenszel risikoratio 0,84 (95 % konfidensintervall 0,63-1,12)]. Totalt rapporterte 99 av 8956 pasienter en hendelse i vildagliptingruppen vs. 91 av 6061 pasienter i komparatorgruppen.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med vildagliptin i kombinasjon med metformin i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen med diabetes mellitus type 2 (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Eucreas

Absorpsjon

Det er vist bioekvivalens mellom Eucreas tre dosestyrker (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg og 50 mg/1000 mg) og frie kombinasjoner av vildagliptin- og metforminhydrokloridtabletter ved tilsvarende dose.

Mat påvirker ikke grad og hastighet av absorpsjonen av vildagliptin fra Eucreas. Hastigheten og graden av absorpsjon av metformin fra Eucreas 50 mg/1000 mg ble redusert når den ble gitt med mat, noe som gjenspeiles ved reduksjon i C_{max} på 26 %, AUC på 7 %, og forsinket T_{max} (2,0 til 4,0 timer).

Følgende informasjon viser de farmakokinetiske egenskapene til de individuelle virkestoffene i Eucreas.

Vildagliptin

Absorpsjon

Etter peroral administrering i fastende tilstand absorberes vildagliptin hurtig, med maksimal plasmakonsentrasjon observert etter 1,7 timer. Mat medfører en liten forsinkelse i tiden til maksimal plasmakonsentrasjon til 2,5 timer, men endrer ikke den totale eksponeringen (AUC). Administrering av vildagliptin sammen med mat medførte reduksjon i C_{max} (19 %), sammenlignet med inntak i fastende tilstand. Omfanget av denne endringen er imidlertid ikke klinisk signifikant, og vildagliptin kan gis med eller uten mat. Absolutt biotilgjengelighet er 85 %.

Distribusjon

Vildagliptin har lav plasmaproteinbinding (9,3 %) og vildagliptin fordeles likt mellom plasma og røde blodceller. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum for vildagliptin ved steady-state etter intravenøs administrering (V_{ss}) er 71 liter, noe som antyder ekstravaskulær fordeling.

Biotransformasjon

Metabolisme er den viktigste eliminasjonsveien for vildagliptin hos mennesker. 69 % av dosen elimineres via metabolisme. Hovedmetabolitten (LAY 151) er farmakologisk inaktiv, og er hydrolyseringsproduktet av cyanoenheten. Denne utgjør 57 % av dosen, etterfulgt av amidhydrolyseproduktet (4 % av dosen). DPP-4 bidrar delvis til hydrolysen av vildagliptin, basert på en *in vivo*-studie hos rotter med mangel på DPP-4. Vildagliptin metaboliseres ikke i målbar grad av CYP 450-enzymene. Det antas derfor ikke at metabolsk clearance av vildagliptin påvirkes av samtidig administrerte legemidler som er CYP 450-hemmere og/eller -indusere. *In vitro*-studier viser at vildagliptin ikke hemmer/induserer CYP 450-enzymene. Det er derfor ikke sannsynlig at vildagliptin påvirker metabolsk clearance av samtidig administrerte legemidler som metaboliseres av CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 eller CYP 3A4/5.

Eliminasjon

Etter peroral administrering av [¹⁴C]-vildagliptin utskilles ca. 85 % av dosen i urinen, mens 15 % gjenfinnes i feces. Renal ekskresjon av uforandret vildagliptin utgjorde 23 % av dosen etter peroral administrering. Etter intravenøs administrering til friske forsøkspersoner var total plasmaclearance og renal clearance av vildagliptin henholdsvis 41 og 13 l/time. Gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid etter intravenøs administrering er ca. 2 timer. Eliminasjonshalveringstid etter peroral administrering er ca. 3 timer.

Linearitet / ikke-linearitet

C_{max} for vildagliptin og areal under plasmakonsentrasjon versus. tid-kurven (AUC) økte tilnærmet doseproporsjonalt i det terapeutiske doseområdet.

Pasientkarakteristika

Kjønn: Det ble ikke observert noen klinisk relevante forskjeller mellom friske menn og kvinner når det gjaldt farmakokinetikken til vildagliptin innen et bredt alders- og kroppsmasseindeks (BMI) -intervall. Vildagliptins DPP-4-hemming påvirkes ikke av kjønn.

Alder: Hos friske, eldre personer (≥ 70 år) økte den totale eksponeringen for vildagliptin (100 mg én gang daglig) med 32 %, med en økning i maksimal plasmakonsentrasjon på 18 % sammenlignet med unge, friske personer (18-40 år). Disse endringene anses imidlertid ikke som klinisk relevante. Vildagliptins DPP-4-hemming påvirkes ikke av alder.

Nedsatt leverfunksjon: Det var ingen signifikante endringer (maksimalt ~30 %) i vildagliptin-eksponering hos pasienter med mild, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A-C).

Nedsatt nyrefunksjon: Hos personer med mild, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon økte systemisk eksponering for vildagliptin (C_{max} 8-66 %; AUC 32-134 %), og total kroppsclearance ble redusert sammenlignet med clearance hos personer med normal nyrefunksjon.

Etniske grupper: Begrensede data antyder at etnisk tilhørighet ikke har noen betydelig effekt på farmakokinetikken til vildagliptin.

Metformin

Absorpsjon

Etter peroral dose metformin ble maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) oppnådd etter ca. 2,5 timer. Absolutt biotilgjengelighet for en 500 mg metformintablett er ca. 50-60 % hos friske personer. Etter en peroral dose var den ikke-absorberte fraksjonen som ble gjenfunnet i feces på 20-30 %.

Etter peroral administrering er absorpsjonen av metformin mettet og ufullstendig. Det antas at farmakokinetikken ved absorpsjon av metformin er ikke-lineær. Ved vanlig metformindose og – doseringsregime oppnås steady state-plasmakonsentrasjon innen 24-48 timer, og er vanligvis lavere enn 1 $\mu\text{g/ml}$. I kontrollerte, kliniske studier overskred ikke plasmanivået av metformin (C_{max}) 4 $\mu\text{g/ml}$, ikke engang ved maksimaldoser.

Mat forsinket og reduserer absorpsjonen av metformin noe. Etter administrering av én dose på 850 mg var plasmakonsentrasjonen 40 % lavere, AUC var redusert med 25 % og tid til maksimal plasmakonsentrasjon var forlenget med 35 minutter. Den kliniske relevansen av denne reduksjonen er ukjent.

Distribusjon

Bindingen til plasmaproteiner er ubetydelig. Metformin fordeles i erytrocytter. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum (V_d) varierte fra 63-276 liter.

Biotransformasjon

Metformin utskilles uendret via urinen. Ingen metabolitter er identifisert hos mennesker.

Eliminasjon

Metformin elimineres via renal ekskresjon. Renal clearance av metformin er > 400 ml/min, noe som tyder på at metformin elimineres ved glomerulær filtrasjon og tubulær sekresjon. Etter en peroral dose er tilsynelatende terminal eliminasjonshalveringstid ca. 6,5 timer. Når nyrefunksjonen er nedsatt reduseres renal clearance i samsvar med kreatininclearance. Dette medfører at eliminasjonshalveringstiden forlenges, som medfører økt plasmanivå av metformin.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dyrestudier med inntil 13 ukers varighet har blitt utført med de to virkestoffene i Eucreas. Det ble ikke identifisert noen nye toksiske funn assosiert med kombinasjonen. Følgende data er funn fra studier gjort med vildagliptin eller metformin hver for seg.

Vildagliptin

Det ble observert forsinkelser i intrakardial impulsledning hos hunder ved en nulleffektdose ("no-effect dose") på 15 mg/kg (7 ganger human eksponering basert på C_{max}).

Akkumulering av alveolære skummakrofager i lungene ble observert hos rotter og mus. Nulleffektdosen var 25 mg/kg hos rotter (5 ganger human eksponering basert på AUC) og 750 mg/kg hos mus (142 ganger human eksponering).

Gastrointestinale symptomer, særlig bløt avføring, slimaktig avføring, diaré og, ved høyere doser, blodig avføring ble observert hos hunder. Det ble ikke fastsatt et nulleffektnivå.

Vildagliptin var ikke mutagent i konvensjonelle *in vitro* og *in vivo* gentoksisitetstester.

En studie på fertilitet og tidlig embryoutvikling hos rotter viste ingen tegn på nedsatt fertilitet, reproduktiv ytelse eller tidlig embryoutvikling på grunn av vildagliptin. Embryoføtal toksisitet ble undersøkt hos rotter og kaniner. Det ble observert en økt forekomst av bølgeformede ribben hos rotter i forbindelse med parametere for redusert kroppsvekt hos moren, med en nulleffektdose på 75 mg/kg (10 ganger human eksponering). Hos kaniner observerte man redusert fostervekt og skjelettvariasjoner, noe som kan indikere forsinkelser i utviklingen. Dette ble kun observert ved alvorlig maternell toksisitet, og med en nulleffektdose på 50 mg/kg (9 ganger human eksponering). En pre- og postnatal utviklingsstudie ble gjennomført hos rotter. Funn ble kun observert i forbindelse med maternell toksisitet ved doser ≥ 150 mg/kg. Disse inkluderte en forbigående reduksjon i kroppsvekt og nedsatt motorisk aktivitet hos F1-generasjonen.

En to-årig karsinogenitetsstudie med perorale doser opp til 900 mg/kg (ca. 200 ganger human eksponering ved maksimalt anbefalte dose) ble gjennomført hos rotter. Det ble ikke observert økt forekomst av svulster som kan tilskrives vildagliptin. En annen to-årig karsinogenitetsstudie med perorale doser opp til 1000 mg/kg ble gjennomført hos mus. Økt forekomst av henholdsvis mammale adenokarsinomer og hemangiosarkomer ble observert ved en nulleffektdose på henholdsvis 500 mg/kg (59 ganger human eksponering) og 100 mg/kg (16 ganger human eksponering). Den økte forekomsten av disse svulstene hos mus antas ikke å representere en signifikant risiko for mennesker. Dette er basert på mangel på gentoksisitet av vildagliptin og hovedmetabolitten, forekomst av svulster hos kun én art, og det høye systemiske eksponeringsforholdet når svulster ble observert.

I en 13 ukers toksikologistudie hos cynomolgusaper er det observert hudlesjoner ved doser ≥ 5 mg/kg/dag. Disse var konsekvent lokalisert på ekstremitetene (hender, føtter, ører og hale). Ved 5 mg/kg/dag (tilsvarende tilnærmet human AUC-eksponering ved dosen 100 mg) ble det kun observert blemmer. De var reversible til tross for at behandlingen fortsatte, og ble ikke assosiert med histopatologiske abnormiteter. Avskallet hud, flass, skorpedannelse og sår på halen korrelerende med histopatologiske endringer ble registrert ved doser ≥ 20 mg/kg/dag (ca. 3 ganger human AUC-eksponering ved dosen 100 mg). Nekrotiske skader på halen ble observert ved ≥ 80 mg/kg/dag. Hudlesjonene var ikke reversible hos aper som fikk 160 mg/kg/dag i løpet av en 4 ukers restitueringsperiode.

Metformin

Prekliniske data for metformin indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Hydroksypropylcellulose
Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Hypromellose
Titandioksid (E 171)
Jernoksid, gul (E 172)
Makrogol 4000
Talkum

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

PA/Alu/PVC/Alu 2 år
PCTFE/PVC/Alu 18 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen (blisteren) for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/Aluminium (PA/Alu/PVC/Alu) blisterpakning

Tilgjengelig i pakninger med 10, 30, 60, 120, 180 eller 360 filmdrasjerte tabletter og i multipakninger som inneholder 120 (2 pakninger med 60), 180 (3 pakninger med 60) eller 360 (6 pakninger med 60) filmdrasjerte tabletter.

Polyklorotrifluoroetylen (PCTFE)/PVC/Alu blisterpakning

Tilgjengelig i pakninger med 10, 30, 60, 120, 180 eller 360 filmdrasjerte tabletter og i multipakninger som inneholder 120 (2 pakninger med 60), 180 (3 pakninger med 60) eller 360 (6 pakninger med 60) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser og tablettstyrker vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/425/007-012

EU/1/07/425/016-018

EU/1/07/425/025-030

EU/1/07/425/034-036

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. november 2007

Dato for siste fornyelse: 23. juli 2012

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

En oppdatert RMP skal sendes inn innen hvert tredje år.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR ENHETSPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Eucreas 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter
vildagliptin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 50 mg vildagliptin og 850 mg metforminhydroklorid (tilsvarende 660 mg metformin).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter
120 filmdrasjerte tabletter
180 filmdrasjerte tabletter
360 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen (blisteren) for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/425/001	10 filmdrasjerte tabletter (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/002	30 filmdrasjerte tabletter (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/003	60 filmdrasjerte tabletter (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/004	120 filmdrasjerte tabletter (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/005	180 filmdrasjerte tabletter (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/006	360 filmdrasjerte tabletter (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/019	10 filmdrasjerte tabletter (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/07/425/020	30 filmdrasjerte tabletter (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/07/425/021	60 filmdrasjerte tabletter (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/07/425/022	120 filmdrasjerte tabletter (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/07/425/023	180 filmdrasjerte tabletter (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/07/425/024	360 filmdrasjerte tabletter (PCTFE/PVC/Alu)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Eucreas 50 mg/850 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Eucreas 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter
vildagliptin/metforminhydroklorid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Eucreas 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter
vildagliptin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 50 mg vildagliptin og 850 mg metforminhydroklorid (tilsvarende 660 mg metformin).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmdrasjerte tabletter. Del av en multipakning. Selges ikke separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen (blisteren) for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/425/013	120 filmdrasjerte tabletter (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/014	180 filmdrasjerte tabletter (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/015	360 filmdrasjerte tabletter (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/031	120 filmdrasjerte tabletter (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/07/425/032	180 filmdrasjerte tabletter (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/07/425/033	360 filmdrasjerte tabletter (PCTFE/PVC/Alu)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Eucreas 50 mg/850 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNINGER (INKLUDERT BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Eucreas 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter
vildagliptin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 50 mg vildagliptin og 850 mg metforminhydroklorid (tilsvarende 660 mg metformin).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 120 (2 pakninger med 60) filmdrasjerte tabletter.
Multipakning: 180 (3 pakninger med 60) filmdrasjerte tabletter.
Multipakning: 360 (6 pakninger med 60) filmdrasjerte tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen (blisteren) for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/425/013	120 filmdrasjerte tabletter (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/014	180 filmdrasjerte tabletter (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/015	360 filmdrasjerte tabletter (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/031	120 filmdrasjerte tabletter (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/07/425/032	180 filmdrasjerte tabletter (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/07/425/033	360 filmdrasjerte tabletter (PCTFE/PVC/Alu)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Eucreas 50 mg/850 mg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR ENHETSPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Eucreas 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tablett
vildagliptin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 50 mg vildagliptin og 1000 mg metforminhydroklorid (tilsvarende 780 mg metformin).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 filmdrasjerte tablett
30 filmdrasjerte tablett
60 filmdrasjerte tablett
120 filmdrasjerte tablett
180 filmdrasjerte tablett
360 filmdrasjerte tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen (blisteren) for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/425/007	10 filmdrasjerte tabletter (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/008	30 filmdrasjerte tabletter (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/009	60 filmdrasjerte tabletter (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/010	120 filmdrasjerte tabletter (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/011	180 filmdrasjerte tabletter (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/012	360 filmdrasjerte tabletter (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/025	10 filmdrasjerte tabletter (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/07/425/026	30 filmdrasjerte tabletter (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/07/425/027	60 filmdrasjerte tabletter (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/07/425/028	120 filmdrasjerte tabletter (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/07/425/029	180 filmdrasjerte tabletter (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/07/425/030	360 filmdrasjerte tabletter (PCTFE/PVC/Alu)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Eucreas 50 mg/1000 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Eucreas 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tablett
vildagliptin/metforminhydroklorid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Eucreas 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tablett
vildagliptin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 50 mg vildagliptin og 1000 mg metforminhydroklorid (tilsvarende 780 mg metformin).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmdrasjerte tablett. Del av en multipakning. Selges ikke separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen (blisteren) for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/425/016	120 filmdrasjerte tabletter (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/017	180 filmdrasjerte tabletter (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/018	360 filmdrasjerte tabletter (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/034	120 filmdrasjerte tabletter (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/07/425/035	180 filmdrasjerte tabletter (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/07/425/036	360 filmdrasjerte tabletter (PCTFE/PVC/Alu)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Eucreas 50 mg/1000 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNINGER (INKLUDERT BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Eucreas 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tablett
vildagliptin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 50 mg vildagliptin og 1000 mg metforminhydroklorid (tilsvarende 780 mg metformin).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 120 (2 pakninger med 60) filmdrasjerte tablett.
Multipakning: 180 (3 pakninger med 60) filmdrasjerte tablett.
Multipakning: 360 (6 pakninger med 60) filmdrasjerte tablett.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen (blisteren) for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/425/016	120 filmdrasjerte tabletter (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/017	180 filmdrasjerte tabletter (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/018	360 filmdrasjerte tabletter (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/034	120 filmdrasjerte tabletter (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/07/425/035	180 filmdrasjerte tabletter (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/07/425/036	360 filmdrasjerte tabletter (PCTFE/PVC/Alu)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Eucreas 50 mg/1000 mg

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Eucreas 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter Eucreas 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

vildagliptin/metforminhydroklorid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller diabetessykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Eucreas er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Eucreas
3. Hvordan du bruker Eucreas
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Eucreas
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Eucreas er og hva det brukes mot

Virkestoffene i Eucreas, vildagliptin og metformin, tilhører en legemiddelgruppe som kalles ”perorale antidiabetika”.

Eucreas brukes til å behandle voksne pasienter med type 2-diabetes. Denne diabetesformen er også kjent som ikke insulinavhengig diabetes mellitus.

Type 2-diabetes utvikles dersom kroppen ikke produserer nok insulin, eller dersom det insulinet som lages av kroppen ikke virker så bra som det skulle. Diabetes kan også utvikles dersom kroppen lager for mye glukagon.

Både insulin og glukagon lages i bukspyttkjertelen. Insulin hjelper til med å redusere blodsukkernivået, særlig etter måltider. Glukagon fremkaller produksjonen av sukker i leveren, og fører til at blodsukkernivået stiger.

Hvordan Eucreas virker

Begge virkestoffene, vildagliptin og metformin, hjelper til med å regulere blodsukkernivået.

Virkestoffet vildagliptin virker slik at bukspyttkjertelen lager mer insulin og mindre glukagon.

Virkestoffet metformin virker slik at kroppen bedre kan utnytte insulin. Dette legemidlet har vist å redusere blodsukkeret, som kan bidra til å hindre komplikasjoner av din diabetes.

2. Hva du må vite før du bruker Eucreas

Bruk ikke Eucreas

- dersom du er allergisk overfor vildagliptin, metformin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Snakk med legen din før du tar Eucreas dersom du tror du kan være allergisk overfor noen av disse substansene.
- dersom du har ukontrollert diabetes med for eksempel alvorlig hyperglykemi (høyt blodsukker), kvalme, oppkast, diaré, raskt vekttap, laktacidose (se "Risiko for laktacidose" nedenfor) eller ketoacidose. Ketoacidose er en tilstand der substanser som kalles ketonlegemer, samles opp i blodet, og dette kan føre til diabetisk pre-koma. Symptomer omfatter magesmerter, rask og dyp pusting, søvnighet eller at pusten får en uvanlig og fruktaktig lukt.
- dersom du nylig har hatt et hjerteinfarkt eller du har hjertesvikt, alvorlige problemer med blodsirkulasjonen eller problemer med å puste, noe som kan være tegn på hjerteproblemer.
- dersom du har alvorlig nedsatt nyrefunksjon.
- dersom du har en alvorlig infeksjon eller er kraftig dehydrert (har mistet mye vann fra kroppen).
- dersom du skal gjennomgå kontraststrøtgen (en spesiell form for røntgen som involverer et injiserbart fargestoff). Se også informasjon om dette under avsnittet "Advarsler og forsiktighetsregler".
- dersom du har leverproblemer.
- dersom du drikker overdrevne mengder alkohol (enten hver dag eller av og til).
- dersom du ammer (se også "Graviditet og amming").

Advarsler og forsiktighetsregler

Risiko for laktacidose

Eucreas kan forårsake en svært sjelden, men svært alvorlig bivirkning som kalles laktacidose, spesielt dersom nyrene dine ikke fungerer skikkelig. Risikoen for utvikling av laktacidose er også forhøyet ved ukontrollert diabetes, alvorlige infeksjoner, langvarig faste eller alkoholinntak, dehydrering (se ytterligere informasjon nedenfor), leverproblemer og enhver medisinsk tilstand der en del av kroppen har nedsatt oksygentilførsel (som akutt alvorlig hjertesykdom).

Snakk med legen din for ytterligere informasjon dersom noe av det ovennevnte gjelder deg.

Avbryt behandlingen med Eucreas i en kort periode dersom du har en tilstand som kan være forbundet med dehydrering (har mistet mye kroppsvæske), som kraftig oppkast, diaré, feber, eksponering for varme eller dersom du drikker mindre væske enn normalt. Snakk med legen din for ytterligere informasjon.

Avbryt behandlingen med Eucreas og kontakt lege eller nærmeste sykehus umiddelbart dersom du opplever noen av symptomene på laktacidose, da denne tilstanden kan føre til koma.

Symptomer på laktacidose omfatter:

- oppkast
- magesmerter (buk smerter)
- muskelkramper
- en generell følelse av uvelhet med kraftig tretthet
- pustevansker
- redusert kroppstemperatur og puls

Laktacidose krever øyeblikkelig medisinsk behandling og må behandles på sykehus.

Eucreas er ikke en erstatning for insulin. Du skal derfor ikke få Eucreas som behandling for din type 1 diabetes.

Rådfør deg med lege, apotek eller diabetessykepleier før du bruker Eucreas dersom du har eller har hatt sykdom i bukspyttkjertelen.

Rådfør deg med lege, apotek eller diabetessykepleier før du bruker Eucreas dersom du bruker en diabetesmedisin som kalles sulfonylurea. Legen vil muligens redusere dosen av sulfonylurea dersom du bruker det sammen med Eucreas for å unngå lavt blodsukkernivå (hypoglykemi).

Dersom du tidligere har brukt vildagliptin, men måtte slutte å bruke det på grunn av leversykdom, bør du ikke bruke dette legemidlet.

Diabetiske hudproblemer er en vanlig komplikasjon av diabetes. Du rådes til å følge de anbefalingene for hud- og fotpleie som du får fra lege eller sykepleier. Du bør også være ekstra oppmerksom på nye tilfeller av blemmer eller sår som oppstår mens du bruker Eucreas. Ta raskt kontakt med legen dersom dette skulle oppstå.

Dersom du må gjennom en omfattende operasjon, må du avbryte behandlingen med Eucreas under og i en tid etter inngrepet. Legen din vil avgjøre når du må avbryte behandlingen med Eucreas og når den kan gjenopptas.

En leverfunksjonstest vil tas før du kan starte behandlingen med Eucreas samt hver tredje måned i løpet av det første behandlingsåret og deretter periodisk. Dette for å oppdage tegn på forhøyede leverenzymmer så tidlig som mulig.

Under behandlingen med Eucreas vil legen din sjekke nyrefunksjonen din minst én gang per år, eller oftere dersom du er eldre og/eller dersom du har forverret nyrefunksjon.

Legen din vil undersøke innholdet av sukker i blodet og urinen din regelmessig.

Barn og ungdom

Bruk av Eucreas anbefales ikke hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Eucreas

Dersom du må ha en injeksjon i blodet med et kontrastmiddel som inneholder jod, for eksempel i sammenheng med en røntgenundersøkelse eller skanning, må du avbryte behandlingen med Eucreas før eller på tidspunktet for injeksjonen. Legen din vil avgjøre når du må avbryte behandlingen med Eucreas og når den kan gjenopptas.

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det kan hende at det må tas hyppigere blodprøver og nyrefunksjonsprøver, eller det kan hende at legen din må justere dosen av Eucreas. Det er spesielt viktig å nevne følgende:

- glukokortikoider, som vanligvis brukes ved behandling av betennelse
- beta-2-agonister, som vanligvis brukes ved behandling av lidelser i luftveiene
- andre medisiner som brukes ved behandling av diabetes
- legemidler som øker urinproduksjonen (diuretika)
- legemidler for behandling av smerter og betennelse (NSAIDs og COX-2-hemmere, som ibuprofen og celekoksib)
- visse legemidler for behandling av høyt blodtrykk (ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister)
- enkelte medisiner som påvirker skjoldbruskkjertelen, eller
- enkelte medisiner som påvirker nervesystemet.

Inntak av Eucreas sammen med alkohol

Unngå høyt alkoholinntak mens du bruker Eucreas, siden det kan øke risikoen for laktacidose (se avsnittet "Advarsler og forsiktighetsregler").

Graviditet og amming

- Informer legen din dersom du er gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen din vil diskutere potensielle risikoer ved bruk av Eucreas under graviditet med deg.
- Bruk ikke Eucreas dersom du er gravid eller ammer (se også "Bruk ikke Eucreas").

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner

Ikke kjør eller bruk verktøy eller maskiner dersom du føler deg svimmel når du bruker Eucreas.

3. Hvordan du bruker Eucreas

Hvor mye Eucreas en person skal ta er avhengig av hans/hennes tilstand. Legen din vil fortelle deg nøyaktig hvor mange tabletter du skal ta av Eucreas.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er en filmdrasjert tablett med enten 50 mg/850 mg eller 50 mg/1000 mg to ganger daglig.

Dersom du har nedsatt nyrefunksjon, kan det hende legen din forskriver en lavere dose. Legen kan også forskrive en lavere dose dersom du tar et legemiddel mot diabetes som kalles sulfonylurea.

Legen din kan forskrive kun dette legemidlet eller sammen med enkelte andre legemidler som senker blodsukkeret ditt.

Når og hvordan du skal ta Eucreas

- Svelg tablettene hele med et glass vann
- Ta en tablett om morgenen og den andre om kvelden, med eller umiddelbart etter mat. Ved å ta tablettene umiddelbart etter mat vil risikoen for urolig mage reduseres.

Fortsett å følge de kostholdsanbefalingene du har fått fra legen. Dersom du følger en diabetisk vektkontrollerende diett er det spesielt viktig at du fortsetter med dette mens du tar Eucreas.

Dersom du tar for mye av Eucreas

Kontakt lege eller apotek umiddelbart dersom du tar for mange tabletter av Eucreas eller noen andre har tatt tablettene dine. Det kan være nødvendig med medisinsk tilsyn. Dersom du må oppsøke lege eller sykehus skal du ta med deg pakningen og dette pakningsvedlegget.

Dersom du har glemt å ta Eucreas

Dersom du glemmer å ta en tablett skal du ta den med neste måltid med mindre du skal ta en uansett. Du må ikke ta en dobbelt dose (to tabletter) som erstatning for en glemt tablett.

Dersom du avbryter behandling med Eucreas

Fortsett med dette legemidlet så lenge som legen din forskriver det slik at det kan kontrollere blodsukkeret ditt. Du må ikke avbryte behandlingen med Eucreas med mindre legen din forteller deg det. Dersom du har spørsmål om hvor lenge du skal bruke denne medisinen, ta kontakt med legen din.

Spør lege, apotek eller diabetessykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Du bør **slutte å bruke Eucreas og oppsøke lege umiddelbart** dersom du opplever følgende bivirkninger:

- Eucreas kan forårsake en svært sjelden (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 brukere), men svært alvorlig bivirkning som kalles laktacidose (se avsnittet "Advarsler og forsiktighetsregler"). Dersom dette skjer med deg, må du **avbryte behandlingen med Eucreas og kontakte lege eller nærmeste sykehus umiddelbart**, da laktacidose kan føre til koma.
- Angioødem (sjelden: kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer): symptomer inkluderer hevelse i ansikt, tunge eller hals, svelgeproblemer, pusteproblemer, plutselig oppreden av utslett eller elveblest, som kan være tegn på en reaksjon som kalles "angioødem".
- Leversykdom (hepatitt) (sjelden): symptomer inkluderer gulfarge i huden og øynene, kvalme, appetittløshet eller mørk urin, som kan være tegn på leversykdom (hepatitt).
- Betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt) (frekvens ikke kjent): Symptomer inkluderer sterke og vedvarende smerter i magen (mageregionen), som kan spre seg gjennom til ryggen din, samt kvalme og oppkast.

Andre bivirkninger

Noen pasienter har opplevd følgende bivirkninger mens de har brukt Eucreas:

- Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer): kvalme, oppkast, diaré, smerter i og rundt magen (buksmerter), tap av appetitt.
- Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer): svimmelhet, hodepine, ukontrollerbar skjelving, metallaktig smak, lavt blodsukkernivå.
- Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer): leddsmerter, tretthet, forstoppelse, hevelse i hender, ankler eller føtter (ødemer).
- Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer): sår hals, rennende nese, feber; symptomer på høyt nivå av melkesyre i blodet (kjent som laktacidose) slik som søvnløshet eller svimmelhet, betydelig kvalme eller oppkast, buksmerter, uregelmessig hjerterytme eller dyp, rask pust; rødhet i huden, kløe; reduserte nivåer av vitamin B12 (blekhet, tretthet, mentale symptomer som forvirring eller hukommelsesforstyrrelser).

Noen pasienter har opplevd følgende bivirkninger mens de har brukt Eucreas og sulfonylurea:

- Vanlige: svimmelhet, skjelving, svakhet, lavt blodsukkernivå, overdreven svetting.

Noen pasienter har hatt følgende bivirkninger mens de har brukt Eucreas og insulin:

- Vanlige: hodepine, frysninger, kvalme (uvelhet), lavt blodsukkernivå, halsbrann.
- Mindre vanlige: diaré, flatulens.

Etter at legemidlet kom på markedet, har også følgende bivirkninger blitt rapportert:

- Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data): kløende utslett, betennelse i bukspyttkjertelen, lokalisert hudavskalling eller blemmer, muskelsmerter.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller diabetessykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Eucreas

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisteren og esken etter "EXP/Utløpsdato". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Oppbevares ved høyst 30 °C.
- Oppbevares i originalpakningen (blisteren) for å beskytte mot fuktighet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Eucreas

- Virkestoffer er vildagliptin og metforminhydroklorid.
- Hver Eucreas 50 mg/850 mg filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg vildagliptin og 850 mg metforminhydroklorid (tilsvarende 660 mg metformin).
- Hver Eucreas 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg vildagliptin og 1000 mg metforminhydroklorid (tilsvarende 780 mg metformin).
- Andre innholdsstoffer er: Hydroksypropylcellulose, magnesiumstearat, hypromellose, titandioksid (E 171), gult jernoksid (E 172), makrogol 4000 og talkum.

Hvordan Eucreas ser ut og innholdet i pakningen

Eucreas 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter er gule, ovale tabletter merket med "NVR" på én side og "SEH" på den andre siden.

Eucreas 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter er mørkegule, ovale tabletter merket med "NVR" på én side og "FLO" på den andre siden.

Eucreas er tilgjengelig i pakninger med 10, 30, 60, 120, 180 eller 360 filmdrasjerte tabletter og i multipakninger som inneholder 120 (2x60), 180 (3x60) eller 360 (6x60) filmdrasjerte tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser og tablettstyrker vil nødvendigvis være tilgjengelig i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannia

Tilvirker

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>