

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Eucreas 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg vildagliptin och 850 mg metforminhydroklorid (motsvarande 660 mg metformin).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Gul, oval, filmdragerad tablett med fasad kant. Ena sidan är präglad med "NVR" och andra sidan med "SEH".

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Eucreas är indicerat för behandling av diabetes mellitus typ 2:

- Eucreas är indicerat för behandling hos vuxna patienter med otillräcklig glykemisk kontroll trots maximal tolererbar dos av peroralt metformin i monoterapi eller patienter som redan behandlas med en kombination av vildagliptin och metformin i separata tabletter.
- Eucreas är indicerat i kombination med en sulfonureid (dvs. trippel kombinationsbehandling) som ett tillägg till diet och fysisk aktivitet hos vuxna patienter som inte uppnår adekvat kontroll med metformin och en sulfonureid.
- Eucreas är indicerat i trippel kombinationsbehandling med insulin som ett tillägg till diet och fysisk aktivitet för att förbättra den glykemiska kontrollen hos vuxna patienter där insulin vid stabila doser och metformin ensamt inte ger en tillräckligt god glykemisk kontroll.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

*Vuxna med normal njurfunktion ( $GFR \geq 90$  ml/min)*

Dosen av antihyperglykemisk behandling med Eucreas bör individanpassas utifrån patientens nuvarande doseringsregim, effektivitet och tolerabilitet och samtidigt inte överstiga den maximala rekommenderade dagliga dosen om 100 mg vildagliptin. Eucreas kan påbörjas antingen vid 50 mg/850 mg eller 50 mg/1000 mg tablettstyrka två gånger dagligen, en tablett på morgonen och den andra på kvällen.

- För patienter med otillräckligt kontrollerad diabetes på sin maximalt tolererbara dos av metformin monoterapi:

Startdosen av Eucreas bör motsvara vildagliptin 50 mg två gånger dagligen (100 mg total daglig dos) samt den dos metformin som redan används.

- För patienter som byter från samtidig användning av vildagliptin och metformin som separata tabletter:

Eucreas bör initieras på samma dos som redan använts för vildagliptin och metformin.

- För patienter med en otillräckligt kontrollerad diabetes med dubbel kombination med metformin och sulfonureid:

Doserna av Eucreas bör motsvara vildagliptin 50 mg två gånger dagligen (100 mg total daglig dos) och en dos av metformin likt den dos som redan använts. Vid kombinationsbehandling av Eucreas med en sulfonureid så kan en lägre dos av sulfonureiden övervägas för att minska risken för hypoglykemi.

- För patienter med en otillräckligt kontrollerad diabetes med dubbel kombinationsbehandling med insulin och den maximalt tolererbara dosen av metformin:

Dosen av Eucreas bör motsvara vildagliptin 50 mg två gånger dagligen (100 mg total daglig dos) och en dos av metformin lik den dos som redan använts.

Säkerhet och effekt med vildagliptin och metformin i oral trippelkombinationsbehandling med tiazolidindion har inte fastställts.

#### Särskilda patientgrupper

##### *Äldre (≥65 år)*

Eftersom metformin utsöndras via njurarna, och äldre patienter har tendens till nedsatt njurfunktion, bör njurfunktionen kontrolleras regelbundet hos äldre patienter som tar Eucreas (se avsnitt 4.4 och 5.2).

##### *Nedsatt njurfunktion*

GFR bör bedömas innan behandling med metformininnehållande läkemedel inleds och minst en gång årligen därefter. Hos patienter med ökad risk för ytterligare försämring av njurfunktionen och hos äldre ska njurfunktionen bedömas oftare, t.ex. var tredje till var sjätte månad.

Den maximala dygnsdosen av metformin ska helst delas upp i 2–3 dagliga doser. Faktorer som kan öka risken för laktatacidosis (se avsnitt 4.4) ska bedömas innan behandlingsstart med metformin hos patienter med GFR < 60 ml/min.

Om ingen lämplig styrka av Eucreas finns tillgänglig ska enskilda monokomponenter användas i stället för den fasta doskombinationen.

GFR ml/min	Metformin	Vildagliptin
60-89	Den maximala dygnsdosen är 3000 mg. Dossänkning kan övervägas i förhållande till avtagande njurfunktion.	Inga dosjusteringar
45-59	Den maximala dygnsdosen är 2000 mg. Startdosen är högst halva den maximala dosen.	Den maximala dygnsdosen är 50 mg
30-44	Den maximala dygnsdosen är 1000 mg. Startdosen är högst halva den maximala dosen.	
<30	Metformin är kontraindicerat.	

##### *Nedsatt leverfunktion*

Eucreas bör inte ges till patienter med nedsatt leverfunktion, inklusive patienter som inför behandling har alaninaminotransferas (ALAT) eller aspartataminotransferas (ASAT) högre än 3 gånger övre normalgräns (ULN) (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.8).

### *Pediatrisk population*

Eucreas rekommenderas inte till barn och ungdomar (<18 år). Säkerhet och effekt för Eucreas för barn och ungdomar (<18 år) har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Administreringsätt

Oral användning.

Intag av Eucreas tillsammans med eller strax efter måltid kan minska de gastrointestinala symtom som förknippas med metformin (se även avsnitt 5.2).

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Alla typer av akut metabolisk acidosis (såsom laktatacidosis, diabetisk ketoacidosis)
- Diabetesprekoma
- Svårt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min) (se avsnitt 4.4).
- Akuta tillstånd som eventuellt kan förändra njurfunktionen, såsom
  - dehydrering,
  - svår infektion,
  - chock,
  - intravaskulär administrering av joderat kontrastmedel (se avsnitt 4.4).
- Akut eller kronisk sjukdom, som kan orsaka hypoxi i vävnaderna, såsom
  - hjärtsvikt eller svikt i andningsorganen,
  - nyligen genomgången hjärtinfarkt,
  - chock.
- Nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8).
- Akut alkoholförgiftning, alkoholism.
- Amning (se avsnitt 4.6).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Allmänt

Eucreas ersätter inte insulin hos patienter med behov av insulin och skall inte användas till patienter med typ 1-diabetes.

#### Laktatacidosis

Laktatacidosis, en mycket sällsynt men allvarlig metabolisk komplikation, uppträder ofta vid akut försämring av njurfunktionen, hjärt-lungsjukdom eller sepsis. Metformin ackumuleras vid akut försämring av njurfunktionen, vilket ökar risken för laktatacidosis.

Vid dehydrering (kraftig diarré eller kräkning, feber eller minskat vätskeintag) ska metforminbehandlingen tillfälligt avbrytas och kontakt med sjukvården rekommenderas.

Läkemedel som kan ge akut nedsättning av njurfunktionen (t.ex. blodtryckssänkande läkemedel, diuretika och NSAID) ska sättas in med försiktighet hos patienter som behandlas med metformin. Andra riskfaktorer för laktatacidosis är högt alkoholintag, nedsatt leverfunktion, diabetes som inte är under kontroll, ketos, långvarig fasta och alla tillstånd som är förknippade med hypoxi, liksom samtidig användning av läkemedel som kan orsaka laktatacidosis (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Patienter och/eller vårdgivare ska informeras om risken för laktatacidosis. Laktatacidosis kännetecknas av acidotisk dyspné, buksmärta, muskelkramper, asteni och hypotermi, följt av koma. Vid misstänkta symtom ska patienten sluta ta metformin och omedelbart söka vård. Diagnostiska laboratoriefynd är sänkt pH i blodet (< 7,35), förhöjd laktathalt i plasma (> 5 mmol/l), ett ökat anjongap och en ökad laktat-pyruvatkvot.

### *Administrering av joderade kontrastmedel*

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel kan orsaka kontrastinducerad nefropati som leder till ackumulering av metformin och ökad risk för laktatacidos. Metformin ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bilddiagnostiken och inte återinsätts förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil, se avsnitt 4.2 och 4.5.

### Njurfunktion

GFR ska bedömas innan behandling inleds och regelbundet därefter, se avsnitt 4.2. Metformin är kontraindicerat för patienter med GFR < 30 ml/min och ska avbrytas tillfälligt vid tillstånd som förändrar njurfunktionen, se avsnitt 4.3.

### Nedsatt leverfunktion

Patienter med nedsatt leverfunktion inklusive patienter som inför behandling har ALAT eller ASAT högre än 3 gånger ULN skall inte behandlas med Eucreas (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.8).

### *Kontroll av leverenzym*

Sällsynta fall av leverdysfunktion (inklusive hepatit) har rapporterats hos patienter som fått behandling med vildagliptin. I dessa fall var patienterna generellt asymptomatiska utan kvarstående kliniska symptom och resultat av leverfunktionstest normaliserades efter avbrytande av behandlingen. Leverfunktionstest skall utföras före start av behandling med Eucreas för att få kunskap om patientens utgångsvärden. Leverfunktionen skall kontrolleras under behandling med Eucreas med tre månaders intervall under första året och periodvis därefter. Hos patienter som får förhöjda transaminasnivåer bör leverfunktionen kontrolleras ytterligare en gång, för att bekräfta resultaten, därefter följt av upprepade leverfunktionstester tills värdena åter blir normala. Om förhöjt ASAT- eller ALAT-värde om 3 gånger ULN eller mer kvarstår, rekommenderas utsättande av behandlingen med Eucreas. Patienter som utvecklar gulsot eller får andra tecken på leverdysfunktion skall avbryta behandling med Eucreas.

Efter utsättande av behandling med Eucreas och normalisering av leverfunktionsprover, skall behandling med Eucreas inte återupptas.

### Hudbesvär

Hudlesjoner med blåsor och sår har rapporterats med vildagliptin på extremiteter hos apor i prekliniska toxikologistudier (se avsnitt 5.3). Trots att hudlesjoner inte kunde ses i någon ökad grad i kliniska studier var erfarenheten av hudkomplikationer hos diabetespatienter begränsad. Utöver detta så har det efter marknadsföring funnits rapporter av bullösa och exfoliativa hudlesjoner. Därför rekommenderas övervakning i samband med rutinvård för att upptäcka hudbesvär såsom blåsor och sår hos diabetespatienten.

### Akut pankreatit

Användning av vildagliptin har associerats med risk för utveckling av akut pankreatit. Patienter bör informeras om det karakteristiska symtomet på akut pankreatit.

Om pankreatit misstänks bör vildagliptin sättas ut; om akut pankreatit bekräftas ska vildagliptin inte återinsättas. Försiktighet ska iaktas hos patienter med tidigare genomgången akut pankreatit.

### Hypoglykemi

Läkemedel med en sulfonureid är kända för att kunna orsaka hypoglykemi. Risk för hypoglykemi kan föreligga för patienter som får vildagliptin i kombination med en sulfonureid. Därför bör en lägre dos sulfonureid övervägas för att minska på risken för hypoglykemi.

### Kirurgiska ingrepp

Metformin måste sättas ut vid kirurgiska ingrepp under narkos, spinalanestesi eller epiduralanestesi. Behandlingen får inte återinsättas förrän minst 48 timmar efter ett kirurgiskt ingrepp eller efter återupptagen oral nutrition, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil.

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det har inte gjorts någon särskild interaktionsstudie med Eucreas. Följande uppgifter visar på den information som finns tillgänglig för det enskilda aktiva substanserna.

### Vildagliptin

Vildagliptin har låg risk för interaktioner med läkemedel som ges samtidigt. Vildagliptin är inte ett cytokrom P (CYP) 450-enzymsubstrat och hämmar eller inducerar inte CYP 450-enzym. Det torde därför inte interagera med aktiva substanser som är substrat eller som hämmar eller inducerar dessa enzymer.

Resultat från kliniska studier som utförts med perorala diabetesmedel såsom pioglitazon, metformin och glyburid i kombination med vildagliptin har inte visat några kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner på målgruppen.

Läkemedelsinteraktionsstudier med digoxin (P-glykoprotein-substrat) och warfarin (CYP2C9-substrat) på friska försökspersoner har inte visat några kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner vid samtidig administrering med vildagliptin.

Läkemedelsinteraktionsstudier har utförts på friska försökspersoner med amlodipin, ramipril, valsartan och simvastatin. I dessa studier sågs inga kliniskt relevanta interaktioner vad gäller farmakokinetik vid samtidig administrering av vildagliptin. Detta har dock inte fastställts på målgruppen.

### Kombinationsbehandling med ACE-hämmare

Det kan finnas en förhöjd risk för angioödem hos patienter som samtidigt behandlas med ACE-hämmare (se avsnitt 4.8).

Liksom andra perorala diabetesmedel kan vildagliptins hypoglykemiska effekt reduceras av vissa aktiva substanser, inklusive tiazider, kortikosteroider, tyroidealäkemedel och sympatomimetika.

### Metformin

*Samtidig användning rekommenderas inte*

#### Alkohol

Alkoholintoxikation är förknippad med ökad risk för laktatacidos, särskilt vid fasta, undernäring och nedsatt leverfunktion.

### Joderade kontrastmedel

Metformin ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bilddiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil, se avsnitt 4.2 och 4.4.

### Katjoniska aktiva substanser

Katjoniska aktiva substanser, som elimineras genom njurtubulär sekretion (t ex cimetidin), kan interagera med metformin genom konkurrens om vanliga njurtubulära transportsystem och därmed fördröja eliminationen av metformin vilket kan öka risken för laktatacidos. I en studie på friska frivilliga har visats att cimetidin, administrerat i dosen 400 mg två gånger dagligen, ökade metformins systemiska exponering (AUC) med 50 %. Noggrann monitorering av den glykemiska kontrollen, dosjustering inom rekommendationerna samt förändringar i diabetesbehandlingen bör därför övervägas när katjoniska läkemedel som elimineras via njurtubulär sekretion ges samtidigt (se avsnitt 4.4).

#### *Kombinationer som kräver försiktighet vid användning*

Vissa läkemedel kan försämra njurfunktionen vilket kan öka risken för laktatacidos, t.ex. NSAID-, inklusive selektiva cyklooxygenas II-hämmare (COX II-hämmare), ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister och diuretika, i synnerhet loopdiuretika. När sådana läkemedel sätts in i kombination med metformin krävs noggrann övervakning av njurfunktionen.

Glukokortikoider, beta-2-agonister och diuretika har en viss hyperglykemisk aktivitet. Patienten bör informeras och blodglukosvärdet kontrolleras oftare, särskilt i början av behandlingen. Om nödvändigt kan dosen av Eucreas behöva justeras vid samtidig behandling med andra läkemedel och vid utsättandet av Eucreas.

Angiotensinkonvertas (ACE)-hämmare kan minska blodglukosnivåerna. Om nödvändigt bör dosen av det blodglukossänkande medlet justeras vid behandling tillsammans med det andra läkemedlet och vid utsättandet.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med Eucreas saknas. Djurstudier av vildagliptin har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid höga doser. Djurstudier av metformin har inte visat några reproduktionstoxikologiska effekter. Djurstudier av vildagliptin och metformin har inte visat några teratogena effekter, däremot fetotoxiska effekter vid modertoxiska doser (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Eucreas skall inte användas under graviditet.

#### Amning

I djurstudier har både vildagliptin och metformin utsöndrats i mjölk. Det är okänt om vildagliptin utsöndras i bröstmjölk, men metformin utsöndras i bröstmjölk i liten mängd. På grund av både den eventuella risken för neonatal hypoglykemi vid behandling med metformin och avsaknad av humandata med vildagliptin bör Eucreas inte ges vid amning (se avsnitt 4.3).

#### Fertilitet

Inga studier på effekten på människans fertilitet har utförts för Eucreas (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier har utförts. Patienter som upplever yrsel som biverkning bör undvika att framföra fordon och använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

Inga terapeutiska kliniska prövningar har utförts med Eucreas. Eucreas har emellertid visat bioekvivalens med samtidigt administrerat vildagliptin och metformin (se avsnitt 5.2). De data som presenteras nedan hänför sig till samtidig administrering av vildagliptin och metformin, där vildagliptin har getts som tillägg till metformin. Inga studier har utförts av metformin som ges som tillägg till vildagliptin.

#### Summering av säkerhetsprofilen

De flesta biverkningarna var lätta och övergående, och krävde inte utsättande av behandlingen. Inget samband sågs mellan biverkningar och ålder, etnisk tillhörighet, exponeringstid eller daglig dos.

Sällsynta fall av leverdysfunktion (inklusive hepatit) har rapporterats hos patienter som fått behandling med vildagliptin. I dessa fall var patienterna generellt asymptomatiska utan kvarstående kliniska symptom och leverfunktionen normaliserades efter avbrytande av behandlingen. I data från kontrollerade monoterapi- och tilläggsbehandlings-studier som pågått i upp till 24 veckor var incidensen av förhöjda ALAT eller ASAT  $\geq 3 \times$  ULN (klassificerad som förekommande vid minst 2 efter varandra följande mätningar eller vid det sista besöket på behandling) 0,2 %, 0,3 % och 0,2 %

för vildagliptin 50 mg en gång dagligen, vildagliptin 50 mg två gånger dagligen respektive alla jämförelseprodukter. Dessa höjningar i transaminaser var i allmänhet asymptomatiska, av icke-progressiv natur och inte förknippade med kolestas eller gulsot.

Sällsynta fall av angioödem har rapporterats för vildagliptin i samma utsträckning som för kontroller. Ett större antal fall rapporterades när vildagliptin gavs i kombination med en ACE-hämmare. Majoriteten av dessa händelser var lindriga och avklingade under pågående vildagliptinbehandling.

#### Biverkningstabell

De biverkningar som rapporterats av patienter som fått vildagliptin i dubbelblinda studier som monoterapi och som tilläggsbehandlingar är listade nedan efter organsystem och absolut frekvens. De biverkningar som listas i Tabell 5 baseras på information från den produktresumé för metformin som finns tillgänglig inom EU. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 1 Biverkningar som rapporterats hos patienter som fått vildagliptin 100 mg dagligen i kombination med metformin, jämfört med placebo + metformin, i dubbelblinda studier (N=208)**

<b>Metabolism och nutrition</b>	
Vanliga	Hypoglykemi
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Vanliga	Tremor
Vanliga	Huvudvärk
Vanliga	Yrsel
Mindre vanliga	Trötthet
<b>Magtarmkanalen</b>	
Vanliga	Illamående

#### Beskrivning av valda biverkningar

I kontrollerade kliniska studier med kombinationen 100 mg vildagliptin dagligen + metformin var det inga patienter som avbröt studien på grund av biverkningar i någondera av behandlingsgrupperna, vildagliptin 100 mg dagligen + metformin respektive placebo + metformin.

I kliniska studier var förekomsten av hypoglykemi vanligt hos patienter som fick vildagliptin i kombination med metformin (1 %) och mindre vanlig hos patienter som fick placebo + metformin (0,4 %). Inga svåra händelser av hypoglykemi rapporterades i vildagliptin grupperna.

I kliniska studier ändrades inte kroppsvikten från utgångsvärdet då vildagliptin 100 mg dagligen gavs som tilläggsbehandling till metformin (+0,2 kg och -1,0 kg för vildagliptin respektive placebo).

Inga ytterligare säkerhetssignaler eller oförutsedda risker sågs i studier som pågått i upp till 2 år eller mer när vildagliptin gavs som tillägg till metformin.



### *Kombination med en sulfonureid*

**Tabell 2    Biverkningar som rapporterats hos patienter som fått vildagliptin 50 mg två gånger dagligen i kombination med metformin och en sulfonureid (N=157)**

<b>Metabolism och nutrition</b>	
Vanliga	Hypoglykemi
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Vanliga	Yrsel, tremor
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Vanliga	Hyperhidros
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Vanliga	Asteni

#### Beskrivning av valda biverkningar

I behandlingsgruppen med vildagliptin + metformin + glimepirid rapporterades ingen avbruten behandling på grund av biverkningar mot 0,6 % i behandlingsgruppen med placebo + metformin + glimepirid.

Förekomsten av hypoglykemi var vanlig i båda behandlingsgrupperna (5,1 % för gruppen med vildagliptin + metformin + glimepirid mot 1,9 % för gruppen med placebo + metformin + glimepirid gruppen). Ett fall av allvarlig hypoglykemi rapporterades i vildagliptingruppen.

Vid slutet av studien så var effekten på medelkroppsvikten neutral (+0,6 kg i vildagliptingruppen och -0,1 kg i placebogruppen).

### *Kombination med insulin*

**Tabell 3    Biverkningar som rapporterats hos patienter som fått vildagliptin 100 mg dagligen i kombination med insulin (med eller utan metformin) i dubbelblinda studier (N=371)**

<b>Metabolism och nutrition</b>	
Vanliga	Minskat blodglukos
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Vanliga	Huvudvärk, frossa
<b>Magtarmkanalen</b>	
Vanliga	Illamående, gastroesofageal refluxsjukdom
Mindre vanliga	Diarré, gasbildning

#### Beskrivning av valda biverkningar

I kontrollerade kliniska studier med vildagliptin 50 mg två gånger dagligen i kombination med insulin, med eller utan samtidigt användning av metformin, var den totala förekomsten av patienter som avbröt studien på grund av biverkningar 0,3 % i vildagliptingruppen och inga som avbröt studien i placebogruppen.

Förekomsten av hypoglykemi var likartad i båda behandlingsgrupperna (14,0 % i vildagliptingruppen mot 16,4 % i placebogruppen). Två patienter rapporterade allvarliga hypoglykemiska händelser i vildagliptingruppen och 6 patienter i placebogruppen.

Vid slutet av studien var effekten på medelkroppsvikten neutral (+0,6 kg ändring från studiestart i vildagliptingruppen och ingen viktändring i placebogruppen).

Ytterligare information om de enskilda aktiva substanserna i den fasta kombinationen

*Vildagliptin*

**Tabell 4 Biverkningar som rapporterats hos patienter som fått vildagliptin 100 mg dagligen som monoterapi i dubbelblinda studier (N=1 855)**

<b>Infektioner och infestationer</b>	
Mycket sällsynta	Infektion i övre luftvägarna
Mycket sällsynta	Nasofaryngit
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Mindre vanliga	Hypoglykemi
<b>Blodkärl</b>	
Mindre vanliga	Perifert ödem
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Vanliga	Yrsel
Mindre vanliga	Huvudvärk
<b>Magtarmkanalen</b>	
Mindre vanliga	Förstoppning
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Mindre vanliga	Ledvärk

Beskrivning av valda biverkningar

I kontrollerade monoterapistudier var den totala förekomsten av patienter som avbröt studien på grund av biverkningar inte större för patienter som behandlades med vildagliptin vid doser om 100 mg dagligen (0,3 %) än för placebo (0,6 %) eller jämförelseläkemedel (0,5 %).

I jämförande kontrollerade monoterapistudier var hypoglykemi en mindre vanlig biverkan och rapporterades hos 0,4 % (7 av 1855) av patienterna som behandlades med vildagliptin 100 mg dagligen, jämfört med 0,2 % (2 av 1082) av patienterna i de grupper som behandlades med aktivt jämförelseläkemedel eller placebo, utan att några allvarliga eller svåra händelser rapporterades.

I kliniska studier ändrades inte kroppsvikten från utgångsvärdet då vildagliptin 100 mg dagligen gavs som monoterapi (-0,3 kg och -1,3 kg för vildagliptin respektive placebo).

Inga ytterligare säkerhetssignaler eller oförutsedda risker sågs i studier som pågått i upp till 2 år med vildagliptin i monoterapi.

**Tabell 5 Biverkningar för metforminkomponenten**

<b>Metabolism och nutrition</b>	Mycket sällsynta	Minskad absorption av vitamin B <sub>12</sub> samt laktatacidos*
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Vanliga	Metallsmak i munnen
<b>Magtarmkanalen</b>	Mycket vanliga	Illamående, kräkningar, diarré, buksmärta och aptitförlust
<b>Lever och gallvägar</b>	Mycket sällsynta	Onormala leverfunktionstester eller hepatit**
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Mycket sällsynta	Hudreaktioner såsom erytem, pruritus och urtikaria

\*Minskad absorption av vitamin B<sub>12</sub> och minskade serumnivåer har mycket sällsynt observerats hos patienter som fått långtidsbehandling med metformin. Hänsyn bör tas till denna etiologi vid uppkomst av megaloblastisk anemi hos en patient.

\*\*Isolerade fall av onormala leverfunktionstester eller hepatit, som avklingat efter utsättande av metformin har rapporterats.

Gastrointestinala biverkningar är vanligt förekommande i början av behandlingen men försvinner vanligtvis utan åtgärd. För att förhindra dem rekommenderas att metformin tas vid två dagliga doseringstillfällen, under eller efter måltid. En långsam dosökning kan förbättra den gastrointestinala toleransen.

Erfarenheter efter att läkemedlet godkänts för försäljning

**Tabell 6 Biverkningar som rapporterats efter att läkemedlet godkänts för försäljning**

<b>Magtarmkanalen</b>	Ingen känd frekvens	Pankreatit
<b>Lever och gallvägar</b>	Ingen känd frekvens	Hepatit (reversibelt vid utsättning av läkemedlet) Onormala leverfunktionstester (reversibelt vid utsättning av läkemedlet)
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	Ingen känd frekvens	Myalgi
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Ingen känd frekvens	Urtikaria Exfoliativa och bullösa hudlesioner, såsom bullös pemfigoid

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Information om överdosering med Eucreas saknas.

### Vildagliptin

Information om överdosering med vildagliptin är begränsad.

#### *Symtom*

Information om sannolika symtom på överdosering med vildagliptin har hämtats från en tolerabilitetsstudie på friska försökspersoner som fått stigande doser av vildagliptin i 10 dagar. Vid 400 mg rapporterades tre fall av muskelsmärta och enstaka fall av lätt och övergående parestesi, feber och ödem samt en tillfällig ökning av lipasnivåerna. Vid 600 mg upplevde en försöksperson ödem i fötter och händer samt ökade nivåer av kreatininkinasa (CK), ASAT, C-reaktivt protein (CRP) och myoglobin. Tre andra försökspersoner upplevde ödem i fötterna, med parestesi i två fall. Alla symtom och onormala laboratorievärden avklingade utan behandling efter utsättande av studieläkemedlet.

### Metformin

En stor överdos av metformin (eller vid samtidig risk för laktatacidos) kan leda till laktatacidos, vilket är en medicinsk akutsituation och måste behandlas på sjukhus.

#### *Behandling*

Den effektivaste metoden att avlägsna metformin är hemodialys. Vildagliptin kan emellertid inte avlägsnas med hemodialys, även om den främsta hydrolysmetaboliten (LAY 151) kan det. Stödåtgärder rekommenderas.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel, perorala diabetesmedel, kombinationer, ATC-kod: A10BD08

#### Verkningsmekanism

Eucreas är en kombination av två blodglukossänkande medel med kompletterande verkningsmekanismer för att förbättra den glykemiska kontrollen hos patienter med typ 2 diabetes: vildagliptin, som tillhör klassen öcellsförstärkare och metforminhydroklorid, som tillhör klassen biguanider.

Vildagliptin tillhör klassen öcellsförstärkare och är en potent och selektiv hämmare av dipeptidylpeptidas-4 (DPP-4 hämmare). Metformin verkar främst genom att minska den endogena glukosproduktionen i levern.

#### Farmakodynamisk effekt

##### *Vildagliptin*

Vildagliptin verkar främst genom att hämma DPP-4, enzym som svarar för nedbrytningen av inkretinhormonerna GLP-1 (glukagonlik peptid-1) och GIP (glukosberoende insulinotropisk polypeptid).

Administrering av vildagliptin leder till en snabb och fullständig hämning av DPP-4-aktiviteten, som leder till ökade endogena nivåer vid fasta och efter måltid av inkretinhormonerna GLP-1 och GIP.

Genom att öka de endogena nivåerna av dessa inkretinhormoner förstärker vildagliptin betacellernas känslighet för glukos, vilket leder till förbättrad glukosberoende utsöndring av insulin. Behandling med vildagliptin 50-100 mg dagligen hos patienter med diabetes typ 2 gav en signifikant förbättring av markörer över betacellsfunktionen inklusive HOMA- $\beta$  (Homeostasis Model Assessment- $\beta$ ), förhållandet mellan proinsulin och insulin och mått på betacellernas respons från ofta tagna måltidstoleranstester. Hos icke-diabetiker (med normal glykemisk kontroll) stimulerar inte vildagliptin insulinutsöndringen och minskar inte glukosnivåerna.

Genom att öka de endogena GLP-1-nivåerna förstärker vildagliptin också alfacellernas känslighet för glukos, vilket leder till mer adekvat glukosberoende glukagonutsöndring.

Den förstärkta ökningen av insulin/glukagon-kvoten under hyperglykemi, på grund av ökade inkretinhormonnivåer, leder till nedgång av glukosproduktionen i levern vid fasta och efter måltid, med reducerad glykemi som följd.

Den kända effekten att ökade GLP-1-nivåer ger fördröjning av ventrikeltömningen har inte observerats vid vildagliptinbehandling.

### *Metformin*

Metformin är en biguanid med blodglukossänkande effekter, vilket sänker plasmaglukosvärdet både basalt och efter måltid. Det stimulerar inte insulinutsöndringen och orsakar därför inte hypoglykemi eller viktökning.

Metformin kan verka via tre glukossänkande mekanismer:

- genom minskning av glukosproduktionen i levern, till följd av hämning av glukoneogenes och glukogenolys;
- i en muskel, genom en modest ökning av insulinkänsligheten, vilket förbättrar det perifera upptaget och användningen av glukos;
- genom fördröjning av glukosabsorptionen i tarmen.

Metformin stimulerar den intracellulära glykogensyntesen genom att verka på glykogensyntasen och ökar transportkapaciteten för specifika typer av membranglukostransportörer (GLUT-1 och GLUT-4).

Hos människa har metformin gynnsam effekt på lipidmetabolismen, oberoende av dess glykemiska effekt. Detta har visats vid terapeutiska doser i kontrollerade kliniska studier under medellång eller lång tid: metformin minskar serumnivåerna av total kolesterol, LDL-kolesterol och triglycerider.

Den prospektiva, randomiserade UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) har fastställt långtidsnyttan av intensiv kontroll av blodglukosvärdet vid diabetes typ 2. En analys av resultaten hos patienter med övervikt, som fått metformin efter misslyckad behandling med endast diet visade följande:

- en signifikant minskad absolut risk för diabetesrelaterad komplikation i metformingruppen (29,8 händelser/1 000 patientår) jämfört med endast diet (43,3 händelser/1 000 patientår),  $p=0,0023$  samt jämfört med grupperna som fick kombinationsbehandling med en sulfonureid och insulin i monoterapi (40,1 händelser/1 000 patientår),  $p=0,0034$ ;
- en signifikant minskad absolut risk för diabetesrelaterat dödsfall: metformin 7,5 händelser/1 000 patientår, endast diet 12,7 händelser/1 000 patientår,  $p=0,017$ ;
- en signifikant minskad absolut risk för dödsfall, totalt sett: metformin 13,5 händelser/1 000 patientår jämfört med endast diet 20,6 händelser/1 000 patientår ( $p=0,011$ ), samt jämfört med grupperna som fick kombinationsbehandling med en sulfonureid och insulin i monoterapi 18,9 händelser/1 000 patientår ( $p=0,021$ );
- en signifikant minskad absolut risk för hjärtinfarkt: metformin 11 händelser/1 000 patientår, endast diet 18 händelser/1 000 patientår, ( $p=0,01$ ).

### Klinisk effekt och säkerhet

Administrering av vildagliptin som tilläggsbehandling i 6 månader till patienter vars glykemiska kontroll var otillräcklig, trots behandling med metformin i monoterapi, gav ytterligare statistiskt signifikanta, genomsnittliga minskningar i HbA<sub>1c</sub>-värdena jämfört med placebo (skillnader mellan grupperna -0,7 % till -1,1 % för vildagliptin 50 mg respektive 100 mg). Andelen patienter som uppnådde en minskning av HbA<sub>1c</sub> om  $\geq 0,7$  % från utgångsvärdet var statistiskt signifikant högre i båda grupperna som fick vildagliptin + metformin (46 % respektive 60 %), jämfört med den grupp som fick metformin + placebo (20 %).

I en 24-veckors studie på patienter som var otillräckligt kontrollerade med metformin (genomsnittlig daglig dos: 2020 mg) jämfördes vildagliptin (50 mg två gånger dagligen) med pioglitazon (30 mg en gång dagligen). Med ett utgångsvärde för HbA<sub>1c</sub> på 8,4 % var den genomsnittliga minskningen 0,9 % med vildagliptin som tillägg till metformin och 1,0 % med pioglitazon som tillägg till metformin. En genomsnittlig viktökning om +1,9 kg sågs hos patienter som fick pioglitazon som tillägg till metformin, jämfört med +0,3 kg för de som fick vildagliptin som tillägg till metformin.

I en studie som pågått i 2 år jämfördes vildagliptin (50 mg två gånger dagligen) med glimepirid (upp till 6 mg dagligen – genomsnittlig dos efter 2 år: 4,6 mg) hos patienter behandlade med metformin (genomsnittlig daglig dos: 1894 mg). Efter 1 år var den genomsnittliga minskningen av HbA<sub>1c</sub> 0,4 % med vildagliptin som tillägg till metformin och 0,5 % med glimepirid som tillägg till metformin från ett genomsnittligt utgångsvärde för HbA<sub>1c</sub> på 7,3 %. Förändringen av kroppsvikten var -0,2 kg med vildagliptin och +1,6 kg med glimepirid. Incidensen av hypoglykemier var signifikant lägre i vildagliptingruppen (1,7 %) jämfört med glimepiridgruppen (16,2 %). Vid studiens slut (efter 2 år) var HbA<sub>1c</sub> för båda behandlingsgrupperna jämförbara med utgångsvärdena, medan förändringen av kroppsvikten och skillnaderna i hypoglykemifrekvensen mellan behandlingsgrupperna kvarstod.

I en 52-veckors studie på patienter som var otillräckligt kontrollerade med metformin (metformindosen vid baseline var 1928 mg/dag) jämfördes vildagliptin (50 mg två gånger dagligen) med gliclazid (genomsnittlig daglig dos: 229,5 mg). Efter ett år var den genomsnittliga minskningen av HbA<sub>1c</sub> -0,81 % med vildagliptin som tillägg till metformin (genomsnittligt utgångsvärde för HbA<sub>1c</sub> var 8,4 %) och -0,85 % med gliclazid som tillägg till metformin (genomsnittligt utgångsvärde för HbA<sub>1c</sub> var 8,5 %), statistisk non-inferiority uppnåddes (95 % CI -0,11 – 0,20). Förändringen av kroppsvikten var +0,1 kg med vildagliptin jämfört med en viktuppgång på +1,4 kg med gliclazid.

I en 24-veckors studie utvärderades effekten av en fast doskombination med vildagliptin och metformin (gradvist titrerat till en dos av 50 mg/500 mg två gånger dagligen eller 50 mg/1000 mg två gånger dagligen) som initial behandling hos tidigare icke läkemedelsbehandlade patienter. Med ett utgångsvärde av HbA<sub>1c</sub> på 8,6 %, gav vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg två gånger dagligen en minskning av HbA<sub>1c</sub> på -1,82 %, vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg två gånger dagligen gav en minskning på -1,61 %, metformin 1000 mg två gånger dagligen gav en minskning på -1,36 % och vildagliptin 50 mg två gånger dagligen gav en minskning på -1,09 %. Hos patienter med ett utgångsvärde som var  $\geq 10,0$  % observerades en större minskning av HbA<sub>1c</sub>.

En 24-veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie utfördes på 318 patienter för att utvärdera vildagliptins effekt och säkerhet (50 mg två gånger dagligen) i kombination med metformin ( $\geq 1500$  mg dagligen) och glimepirid ( $\geq 4$  mg dagligen). Vildagliptin i kombination med metformin och glimepirid minskade signifikant HbA<sub>1c</sub> i jämförelse med placebo. Från ett medelbasvärde av HbA<sub>1c</sub> på 8,8 % var den placebojusterade medelminskningen -0,76 %.

En 24-veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie utfördes på 449 patienter för att utvärdera vildagliptins effekt och säkerhet (50 mg två gånger dagligen) i kombination med en stabil dos av basal eller mix- insulin (daglig medeldos 41 IU), och samtidig användning med metformin (N=276) eller utan samtidig metformin (N=173). Vildagliptin i kombination med insulin minskade signifikant HbA<sub>1c</sub> i jämförelse med placebo. Från ett medelbasvärde av HbA<sub>1c</sub> på 8,8 % var den placebojusterade medelminskningen i den totala populationen -0,72 %. I subgrupperna som behandlats med insulin med samtidig eller utan samtidig användning med metformin så var den

placebojusterade medelminskningen av HbA<sub>1c</sub> -0,63 % respektive -0,84 %. Förekomsten av hypoglykemi i den totala populationen var 8,4 % i vildagliptin och 7,2 % i placebogruppen. För patienter som fått vildagliptin uppstod ingen viktökning (+0,2 kg) medan för de som fått placebo uppstod en viktminskning (-0,7 kg).

I en annan 24-veckors studie med patienter med en mer avancerad typ 2 diabetes som var otillräckligt kontrollerade med insulin (kort och medellångverkande, medelinsulindos 80 IU/dag), så var medelminskningen av HbA<sub>1c</sub> när vildagliptin (50 mg två gånger dagligen) adderades till insulin statistiskt signifikant större än med placebo plus insulin (0,5 % mot 0,2 %). Förekomsten av hypoglykemi var lägre i vildagliptingruppen än i placebogruppen (22,9 % mot 29,6 %).

#### *Kardiovaskulär risk*

En metaanalys av oberoende och prospektivt verifierade hjärtkärlhändelser från 25 kliniska fas III-studier med upp till mer än 2 års duration genomfördes och visade att vildagliptinbehandling inte var associerat med en ökad kardiovaskulär risk mot jämförelseläkemedel. Den sammansatta effektvariabeln av verifierade kardiovaskulära och cerebrovaskulära händelser [akut koronarsyndrom (ACS), transitorisk ischemisk attack (med röntgenverifierad infarkt), stroke eller kardiovaskulär och cerebrovaskulär död], var likartad för vildagliptin jämfört med kombinerade aktiva jämförelseläkemedel och placebo [Mantel-Haenszel risk ratio 0,84 (95 % konfidensintervall 0,63-1,12)]. Totalt sett rapporterade 99 av 8 956 patienter en händelse i vildagliptingruppen jämfört med 91 av 6 061 patienter i jämförelsegruppen.

#### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för vildagliptin i kombination med metformin, för alla grupper av den pediatrika populationen med diabetes mellitus typ 2 (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Eucreas

#### *Absorption*

Bioekvivalens har visats mellan Eucreas vid tre dosstyrkor (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg och 50 mg/1000 mg), jämfört med en fri kombination av vildagliptin och metforminhydrokloridtabletter i motsvarande doser.

Intag av föda påverkar inte absorptionsgraden och absorptionshastigheten av vildagliptin från Eucreas. Absorptionsgraden och absorptionshastigheten av metformin från Eucreas 50 mg/1000 mg minskade när det gavs tillsammans med föda, vilket avspeglades genom minskat C<sub>max</sub> med 26 % och AUC med 7 % samt fördröjt T<sub>max</sub> (2,0 till 4,0 timmar).

Följande redovisning avspeglar de farmakokinetiska egenskaperna hos de enskilda aktiva substanserna i Eucreas.

### Vildagliptin

#### *Absorption*

Efter peroral administrering vid fasta absorberas vildagliptin snabbt, och maximala plasmakoncentrationer har observerats efter 1,7 timmar. Intag av föda fördröjer tiden till maximala plasmakoncentrationer något, till 2,5 timmar, men förändrar inte den totala exponeringen (AUC). Administrering av vildagliptin tillsammans med föda resulterade i minskat C<sub>max</sub> (19 %) jämförd med dosering vid fasta. Förändringens storlek är dock inte kliniskt signifikant, och vildagliptin kan därför ges med eller utan föda. Den absoluta biotillgängligheten är 85 %.

### *Distribution*

Vildagliptins plasmaproteinbindning är låg (9,3 %) och vildagliptin fördelas jämnt mellan plasma och röda blodkroppar. Vildagliptins genomsnittliga distributionsvolym vid steady state efter intravenös administrering ( $V_{ss}$ ) är 71 liter, vilket tyder på extravaskulär distribution.

### *Metabolism*

Metabolism är den främsta eliminationsvägen för vildagliptin hos människa och svarar för 69 % av dosen. Den främsta metaboliten (LAY 151) är farmakologiskt inaktiv och är cyanodelens hydrolysisprodukt, svarar för 57 % av dosen, följt av amidens hydrolysisprodukt (4 % av dosen). DPP-4 bidrar delvis till vildagliptins hydrolysis, baserat på en *in vivo*-studie på råttor med DPP-4-brist. Vildagliptin metaboliseras inte av CYP 450-enzymerna i någon kvantifierbar utsträckning. Således förväntas inte vildagliptins metaboliska clearance påverkas av samtidig behandling med läkemedel som hämmar och/eller inducerar CYP 450. *In vitro*-studier har visat att vildagliptin inte hämmar/inducerar CYP 450-enzymerna. Vildagliptin torde därför inte påverka metabolisk clearance för läkemedel som ges samtidigt och som metaboliseras av CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 eller CYP 3A4/5.

### *Eliminering*

Efter peroral administrering av [ $^{14}$ C] vildagliptin utsöndrades cirka 85 % av dosen i urin, och 15 % av dosen återfanns i feces. Efter peroral administrering utsöndrades 23 % av vildagliptindosen via njurarna som oförändrat läkemedel. Efter intravenös administrering på friska försökspersoner är vildagliptins totala plasma- och njurclearance 41 liter/timme respektive 13 liter/timme. Den genomsnittliga elimineringshalveringstiden är cirka 2 timmar efter intravenös administrering. Elimineringshalveringstiden är cirka 3 timmar efter peroral administrering.

### *Linjäritet/icke-linjäritet*

Vildagliptins  $C_{max}$  och området under plasmakoncentrationerna kontra tidskurvorna (AUC), ökade på ett i huvudsak dosproportionerligt sätt över det terapeutiska dosområdet.

### *Egenskaper hos patienterna*

Kön: Inga kliniskt relevanta skillnader sågs i vildagliptins farmakokinetik mellan friska manliga och kvinnliga studiepatienter med stor spännvidd vad avser ålder och kroppsmasseindex (BMI). Vildagliptins hämning av DPP-4 påverkas inte av kön.

Ålder: Hos friska äldre försökspersoner ( $\geq 70$  år) ökade den totala exponeringen för vildagliptin (100 mg en gång dagligen) med 32 %, med en ökning av den maximala plasmakoncentrationen om 18 %, jämfört med unga friska försökspersoner (18-40 år). Dessa förändringar anses dock inte kliniskt relevanta. Vildagliptins hämning av DPP-4 påverkas inte av ålder.

Nedsatt leverfunktion: Hos patienter med lätt, måttligt och gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng A-C) var det ingen signifikant skillnad (maximalt ~30 %) i exponeringen för vildagliptin.

Nedsatt njurfunktion: Hos försökspersoner med lätt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion ökade den systemiska exponeringen för vildagliptin ( $C_{max}$  8-66 %; AUC 32-134 %) och totalt kroppsclearance minskade, jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion.

Etnisk grupp: Begränsade data visar att ras inte har någon större påverkan på vildagliptins farmakokinetik.



## Metformin

### *Absorption*

Efter en peroral dos av metformin uppnås maximal plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) efter cirka 2,5 timmar. Den absoluta biotillgängligheten hos en metformintablett 500 mg är cirka 50-60 % hos friska försökspersoner. Efter en peroral dos återfanns 20-30 % av den icke-absorberade fraktionen i feces.

Efter peroral administrering är metformins absorption mättnadsbar och ofullständig. Det antas att farmakokinetiken hos metforminabsorptionen är icke-linjär. Vid de vanliga metformindoserna och doseringstabellerna uppnås steady state plasmakoncentrationer inom 24-48 timmar och är vanligen mindre än 1 µg/ml. I kontrollerade kliniska prövningar översteg inte de maximala plasmanivåerna av metformin ( $C_{max}$ ) 4 µg/ml, inte ens vid maximal dosering.

Intag av föda fördröjer och minskar absorptionsgraden av metformin något. Efter administrering av en dos om 850 mg var den maximala plasmakoncentrationen 40 % lägre, AUC minskat med 25 % och tiden till maximal plasmakoncentration förlängd med 35 minuter. Den kliniska relevansen för denna nedgång är okänd.

### *Distribution*

Plasmaproteinbindningen är försumbar. Metformin tas upp i erythrocyter. Distributionsmedelvärdet ( $V_d$ ) låg mellan 63 och 276 liter.

### *Metabolism*

Metformin utsöndras oförändrat i urinen. Inga metaboliter har identifierats hos människa.

### *Eliminering*

Metformin elimineras genom renal utsöndring. Metformins renala clearance är >400 ml/min, vilket tyder på att metformin elimineras genom glomerulär filtration och tubulär sekretion. Efter en peroral dos är den skenbara terminala elimineringshalveringstiden cirka 6,5 timmar. När njurfunktionen är nedsatt minskar njurclearance proportionellt med kreatininclearance. Således förlängs elimineringshalveringstiden, vilket leder till ökade nivåer av metformin i plasma.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Djurstudier under upp till 13 veckor har utförts med de kombinerade substanserna i Eucreas. Ingen ny toxicitet har identifierats med denna kombination. Följande data är resultat från studier som utförts individuellt med vildagliptin eller metformin.

### Vildagliptin

Intrakardiella fördröjningar i impulsöverledningen har observerats hos hund med en icke-effekt dosnivå ("no effect level") om 15 mg/kg (7-faldigt högre exponering än hos människa baserat på  $C_{max}$ ).

Ansamling av skummiga alveolära makrofager i lungan sågs hos råtta och mus. Icke-effekt dosnivå på råtta var 25 mg/kg (5-faldigt högre exponering än hos människa baserat på AUC) och på mus 750 mg/kg (142-faldigt högre exponering än hos människa).

Gastrointestinala symtom, särskilt mjuk avföring, slemmig avföring, diarré och, vid högre doser, blod i avföringen sågs hos hund. Icke-effekt dosnivån har inte fastställts.

Vildagliptin var inte mutagent i traditionella *in vitro* och *in vivo* gentoxicitetsstudier.

En studie av fertilitet och tidig embryonal utveckling som utförts på råtta har inte visat några tecken på försämring vad gäller fertilitet, reproduktion eller tidig embryonal utveckling på grund av vildagliptin. Embryofoetal toxicitet har utvärderats hos råtta och kanin. Ökad incidens av vågformade revben har observerats hos råtta i samband med reducerad kroppsvikt hos modern med en icke-effekt dosnivå om 75 mg/kg (10-faldigt högre exponering än hos människa). Minskad fostervikt och skeletala variationer, vilket tyder på fördröjning i utvecklingen, sågs hos kanin endast i samband med svår maternell toxicitet, med en icke-effekt dosnivå om 50 mg/kg (9-faldigt högre exponering än hos människa). En pre- och postnatal utvecklingsstudie har utförts på råtta. Fynd har endast observerats i samband med maternell toxicitet vid  $\geq 150$  mg/kg och inkluderade en tillfällig minskning i kroppsvikten och reducerad motorisk aktivitet i F1-generationen.

En karcinogenicitetsstudie har utförts under 2 år på råtta med perorala doser upp till 900 mg/kg (cirka 200 gånger högre exponering än hos människa med maximalt rekommenderad dos). Ingen ökad tumörförekomst sågs, som kunde hänföras till vildagliptin. En annan karcinogenicitetsstudie har utförts under 2 år på mus med perorala doser upp till 1000 mg/kg. Ökad förekomst av adenokarcinom i bröst samt hemangiosarkom observerades, med icke-effekt dosnivåer om 500 mg/kg (59-faldigt högre exponering än hos människa) respektive 100 mg/kg (16-faldigt högre exponering än hos människa). Den ökade incidensen av dessa tumörer hos mus anses inte utgöra någon signifikant risk hos människa, baserat på avsaknad av gentoxisk potential hos vildagliptin och dess huvudmetabolit, förekomsten av tumörer endast hos en art och höga systemiska exponeringskvoter när tumörerna observerades.

I en 13-veckors toxikologistudie på cynomolgusapa har hudskador rapporterats vid doser  $\geq 5$  mg/kg/dag. Dessa var konsekvent lokaliserade till extremiteterna (händer, fötter, öron och svans). Vid en dos om 5 mg/kg/dag (ungefär motsvarande AUC-exponeringen hos människa vid en dos om 100 mg) observerades endast blåsor. Dessa var reversibla trots fortsatt behandling och förknippades inte med onormal histopatologi. Flagnande och avskalad hud, skorpor och sår på svansen med motsvarande histopatologiska förändringar observerades vid doser  $\geq 20$  mg/kg/dag (cirka 3 gånger högre AUC-exponering än hos människa vid en dos om 100 mg). Nekrotiska skador på svansen observerades vid  $\geq 80$  mg/kg/dag. Hudskadorna var inte reversibla under en återhämningsperiod om 4 veckor hos apor som behandlats med 160 mg/kg/dag.

### Metformin

Gängse studier på metformin avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### *Tablettkärna:*

Hydroxipropylcellulosa  
Magnesiumstearat

#### *Filmhölje:*

Hypromellos  
Titandioxid (E 171)  
Gul järnoxid (E 172)  
Makrogol 4000  
Talk

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

PA/Alu/PVC/Alu 2 år

PCTFE/PVC/Alu 18 månader

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen (blister). Fuktkänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Aluminium/Aluminium (PA/Alu/PVC/Alu) blister

Finns i förpackningar om 10, 30, 60, 120, 180 eller 360 filmdragerade tabletter och i multipelförpackningar innehållande 120 (2 förpackningar med 60), 180 (3 förpackningar med 60) eller 360 (6 förpackningar med 60) filmdragerade tabletter.

Polyklortrifluoreten (PCTFE)/PVC/Alu blister

Finns i förpackningar om 10, 30, 60, 120, 180 eller 360 filmdragerade tabletter och i multipelförpackningar innehållande 120 (2 förpackningar med 60), 180 (3 förpackningar med 60) eller 360 (6 förpackningar med 60) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar och styrkor att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Storbritannien

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 14 november 2007

Datum för den senaste förnyelsen: 23 juli 2012

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Eucreas 50 mg/1000 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg vildagliptin och 1000 mg metforminhydroklorid (motsvarande 780 mg metformin).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Mörkgul, oval, filmdragerad tablett med fasad kant. Ena sidan är präglad med "NVR" och andra sidan med "FLO".

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Eucreas är indicerat för behandling av diabetes mellitus typ 2:

- Eucreas är indicerat för behandling hos vuxna patienter med otillräcklig glykemisk kontroll trots maximal tolererbar dos av peroralt metformin i monoterapi eller patienter som redan behandlas med en kombination av vildagliptin och metformin i separata tabletter.
- Eucreas är indicerat i kombination med en sulfonureid (dvs. trippel kombinationsbehandling) som ett tillägg till diet och fysisk aktivitet hos vuxna patienter som inte uppnår adekvat kontroll med metformin och en sulfonureid.
- Eucreas är indicerat i trippel kombinationsbehandling med insulin som ett tillägg till diet och fysisk aktivitet för att förbättra den glykemiska kontrollen hos vuxna patienter där insulin vid stabila doser och metformin ensamt inte ger en tillräckligt god glykemisk kontroll.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

*Vuxna med normal njurfunktion (GFR  $\geq$  90 ml/min)*

Dosen av antihyperglykemisk behandling med Eucreas bör individanpassas utifrån patientens nuvarande doseringsregim, effektivitet och tolerabilitet och samtidigt inte överstiga den maximala rekommenderade dagliga dosen om 100 mg vildagliptin. Eucreas kan påbörjas antingen vid 50 mg/850 mg eller 50 mg/1000 mg tablettstyrka två gånger dagligen, en tablett på morgonen och den andra på kvällen.

- För patienter med otillräckligt kontrollerad diabetes på sin maximalt tolererbara dos av metformin monoterapi:

Startdosen av Eucreas bör motsvara vildagliptin 50 mg två gånger dagligen (100 mg total daglig dos) samt den dos metformin som redan används.

- För patienter som byter från samtidig användning av vildagliptin och metformin som separata tabletter:

Eucreas bör initieras på samma dos som redan använts för vildagliptin och metformin.

- För patienter med en otillräckligt kontrollerad diabetes med dubbel kombination med metformin och sulfonureid:

Doserna av Eucreas bör motsvara vildagliptin 50 mg två gånger dagligen (100 mg total daglig dos) och en dos av metformin likt den dos som redan använts. Vid kombinationsbehandling av Eucreas med en sulfonureid så kan en lägre dos av sulfonureiden övervägas för att minska risken för hypoglykemi.

- För patienter med en otillräckligt kontrollerad diabetes med dubbel kombinationsbehandling med insulin och den maximalt tolererbara dosen av metformin:

Dosen av Eucreas bör motsvara vildagliptin 50 mg två gånger dagligen (100 mg total daglig dos) och en dos av metformin lik den dos som redan använts.

Säkerhet och effekt med vildagliptin och metformin i oral trippelkombinationsbehandling med tiazolidindion har inte fastställts.

### Särskilda patientgrupper

#### *Äldre (≥65 år)*

Eftersom metformin utsöndras via njurarna, och äldre patienter har tendens till nedsatt njurfunktion, bör njurfunktionen kontrolleras regelbundet hos äldre patienter som tar Eucreas (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### *Nedsatt njurfunktion*

GFR bör bedömas innan behandling med metformininnehållande läkemedel inleds och minst en gång årligen därefter. Hos patienter med ökad risk för ytterligare försämring av njurfunktionen och hos äldre ska njurfunktionen bedömas oftare, t.ex. var tredje till var sjätte månad.

Den maximala dygnsdosen av metformin ska helst delas upp i 2–3 dagliga doser. Faktorer som kan öka risken för laktacidosis (se avsnitt 4.4) ska bedömas innan behandlingsstart med metformin hos patienter med GFR < 60 ml/min.

Om ingen lämplig styrka av Eucreas finns tillgänglig ska enskilda monokomponenter användas i stället för den fasta doskombinationen.

GFR ml/min	Metformin	Vildagliptin
60-89	Den maximala dygnsdosen är 3000 mg. Dossänkning kan övervägas i förhållande till avtagande njurfunktion.	Inga dosjusteringar
45-59	Den maximala dygnsdosen är 2000 mg. Startdosen är högst halva den maximala dosen.	Den maximala dygnsdosen är 50 mg
30-44	Den maximala dygnsdosen är 1000 mg. Startdosen är högst halva den maximala dosen.	
<30	Metformin är kontraindicerat.	

#### *Nedsatt leverfunktion*

Eucreas bör inte ges till patienter med nedsatt leverfunktion, inklusive patienter som inför behandling har alaninaminotransferas (ALAT) eller aspartataminotransferas (ASAT) högre än 3 gånger övre normalgräns (ULN) (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.8).

#### *Pediatrisk population*

Eucreas rekommenderas inte till barn och ungdomar (<18 år). Säkerhet och effekt för Eucreas för barn och ungdomar (<18 år) har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Administreringssätt

Oral användning.

Intag av Eucreas tillsammans med eller strax efter måltid kan minska de gastrointestinala symtom som förknippas med metformin (se även avsnitt 5.2).

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Alla typer av akut metabolisk acidosis (såsom laktatacidosis, diabetisk ketoacidosis)
- Diabetesprekoma.
- Svårt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min) (se avsnitt 4.4).
- Akuta tillstånd som eventuellt kan förändra njurfunktionen, såsom
  - dehydrering,
  - svår infektion,
  - chock,
  - intravaskulär administrering av joderat kontrastmedel (se avsnitt 4.4).
- Akut eller kronisk sjukdom, som kan orsaka hypoxi i vävnaderna, såsom
  - hjärtsvikt eller svikt i andningsorganen,
  - nyligen genomgången hjärtinfarkt,
  - chock.
- Nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8).
- Akut alkoholförgiftning, alkoholism.
- Amning (se avsnitt 4.6).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Allmänt

Eucreas ersätter inte insulin hos patienter med behov av insulin och skall inte användas till patienter med typ 1-diabetes.

#### Laktatacidosis

Laktatacidosis, en mycket sällsynt men allvarlig metabolisk komplikation, uppträder ofta vid akut försämring av njurfunktionen, hjärt-lungsjukdom eller sepsis. Metformin ackumuleras vid akut försämring av njurfunktionen, vilket ökar risken för laktatacidosis.

Vid dehydrering (kraftig diarré eller kräkning, feber eller minskat vätskeintag) ska metforminbehandlingen tillfälligt avbrytas och kontakt med sjukvården rekommenderas.

Läkemedel som kan ge akut nedsättning av njurfunktionen (t.ex. blodtryckssänkande läkemedel, diuretika och NSAID) ska sättas in med försiktighet hos patienter som behandlas med metformin. Andra riskfaktorer för laktatacidosis är högt alkoholintag, nedsatt leverfunktion, diabetes som inte är under kontroll, ketos, långvarig fasta och alla tillstånd som är förknippade med hypoxi, liksom samtidig användning av läkemedel som kan orsaka laktatacidosis (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Patienter och/eller vårdgivare ska informeras om risken för laktatacidosis. Laktatacidosis kännetecknas av acidotisk dyspné, buksmärta, muskeltkramp, asteni och hypotermi, följt av koma. Vid misstänkta symtom ska patienten sluta ta metformin och omedelbart söka vård. Diagnostiska laboratoriefynd är sänkt pH i blodet (< 7,35), förhöjd laktathalt i plasma (> 5 mmol/l), ett ökat anjongap och en ökad laktat-pyruvatkvot.

#### *Administrering av joderade kontrastmedel*

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel kan orsaka kontrastinducerad nefropati som leder till ackumulering av metformin och ökad risk för laktatacidosis. Metformin ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bildiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil, se avsnitt 4.2 och 4.5.

### Njurfunktion

GFR ska bedömas innan behandling inleds och regelbundet därefter, se avsnitt 4.2. Metformin är kontraindicerat för patienter med GFR < 30 ml/min och ska avbrytas tillfälligt vid tillstånd som förändrar njurfunktionen, se avsnitt 4.3.

### Nedsatt leverfunktion

Patienter med nedsatt leverfunktion inklusive patienter som inför behandling har ALAT eller ASAT högre än 3 gånger ULN skall inte behandlas med Eucreas (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.8).

### *Kontroll av leverenzym*

Sällsynta fall av leverdysfunktion (inklusive hepatit) har rapporterats hos patienter som fått behandling med vildagliptin. I dessa fall var patienterna generellt asymptomatiska utan kvarstående kliniska symptom och resultat av leverfunktionstest normaliserades efter avbrytande av behandlingen. Leverfunktionstest skall utföras före start av behandling med Eucreas för att få kunskap om patientens utgångsvärden. Leverfunktionen skall kontrolleras under behandling med Eucreas med tre månaders intervall under första året och periodvis därefter. Hos patienter som får förhöjda transaminasnivåer bör leverfunktionen kontrolleras ytterligare en gång, för att bekräfta resultaten, därefter följt av upprepade leverfunktionstester tills värdena åter blir normala. Om förhöjt ASAT- eller ALAT-värde om 3 gånger ULN eller mer kvarstår, rekommenderas utsättande av behandlingen med Eucreas. Patienter som utvecklar gulsot eller får andra tecken på leverdysfunktion skall avbryta behandling med Eucreas.

Efter utsättande av behandling med Eucreas och normalisering av leverfunktionsprover, skall behandling med Eucreas inte återupptas.

### Hudbesvär

Hudlesioner med blåsor och sår har rapporterats med vildagliptin på extremiteter hos apor i prekliniska toxikologistudier (se avsnitt 5.3). Trots att hudlesioner inte kunde ses i någon ökad grad i kliniska studier var erfarenheten av hudkomplikationer hos diabetespatienter begränsad. Utöver detta så har det efter marknadsföring funnits rapporter av bullösa och exfoliativa hudlesioner. Därför rekommenderas övervakning i samband med rutinvård för att upptäcka hudbesvär såsom blåsor och sår hos diabetespatienten.

### Akut pankreatit

Användning av vildagliptin har associerats med risk för utveckling av akut pankreatit. Patienter bör informeras om det karakteristiska symtomet på akut pankreatit.

Om pankreatit misstänks bör vildagliptin sättas ut; om akut pankreatit bekräftas ska vildagliptin inte återinsättas. Försiktighet ska iaktas hos patienter med tidigare genomgången akut pankreatit.

### Hypoglykemi

Läkemedel med en sulfonureid är kända för att kunna orsaka hypoglykemi. Risk för hypoglykemi kan föreligga för patienter som får vildagliptin i kombination med en sulfonureid. Därför bör en lägre dos sulfonureid övervägas för att minska på risken för hypoglykemi.

### Kirurgiska ingrepp

Metformin måste sättas ut vid kirurgiska ingrepp under narkos, spinalanestesi eller epiduralanestesi. Behandlingen får inte återinsättas förrän minst 48 timmar efter ett kirurgiskt ingrepp eller efter återupptagen oral nutrition, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil.



## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det har inte gjorts någon särskild interaktionsstudie med Eucreas. Följande uppgifter visar på den information som finns tillgänglig för det enskilda aktiva substanserna.

### Vildagliptin

Vildagliptin har låg risk för interaktioner med läkemedel som ges samtidigt. Vildagliptin är inte ett cytokrom P (CYP) 450-enzymsubstrat och hämmar eller inducerar inte CYP 450-enzym. Det torde därför inte interagera med aktiva substanser som är substrat eller som hämmar eller inducerar dessa enzymer.

Resultat från kliniska studier som utförts med perorala diabetesmedel såsom pioglitazon, metformin och glyburid i kombination med vildagliptin har inte visat några kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner på målgruppen.

Läkemedelsinteraktionsstudier med digoxin (P-glykoprotein-substrat) och warfarin (CYP2C9-substrat) på friska försökspersoner har inte visat några kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner vid samtidig administrering med vildagliptin.

Läkemedelsinteraktionsstudier har utförts på friska försökspersoner med amlodipin, ramipril, valsartan och simvastatin. I dessa studier sågs inga kliniskt relevanta interaktioner vad gäller farmakokinetik vid samtidig administrering av vildagliptin. Detta har dock inte fastställts på målgruppen.

### Kombinationsbehandling med ACE-hämmare

Det kan finnas en förhöjd risk för angioödem hos patienter som samtidigt behandlas med ACE-hämmare (se avsnitt 4.8).

Liksom andra perorala diabetesmedel kan vildagliptins hypoglykemiska effekt reduceras av vissa aktiva substanser, inklusive tiazider, kortikosteroider, tyroidealäkemedel och sympatomimetika.

### Metformin

*Samtidig användning rekommenderas inte.*

### Alkohol

Alkoholintoxikation är förknippad med ökad risk för laktatacidos, särskilt vid fasta, undernäring och nedsatt leverfunktion.

### Joderade kontrastmedel

Metformin ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bilddiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil, se avsnitt 4.2 och 4.4.

### Katjoniska aktiva substanser

Katjoniska aktiva substanser, som elimineras genom njurtubulär sekretion (t ex cimetidin), kan interagera med metformin genom konkurrens om vanliga njurtubulära transportsystem och därmed fördröja eliminationen av metformin vilket kan öka risken för laktatacidos. I en studie på friska frivilliga har visats att cimetidin, administrerat i dosen 400 mg två gånger dagligen, ökade metformins systemiska exponering (AUC) med 50 %. Noggrann monitorering av den glykemiska kontrollen, dosjustering inom rekommendationerna samt förändringar i diabetesbehandlingen bör därför övervägas när katjoniska läkemedel som elimineras via njurtubulär sekretion ges samtidigt (se avsnitt 4.4).

#### *Kombinationer som kräver försiktighet vid användning*

Vissa läkemedel kan försämra njurfunktionen vilket kan öka risken för laktacidosis, t.ex. NSAID-, inklusive selektiva cyklooxygenas II-hämmare (COX II-hämmare), ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister och diuretika, i synnerhet loopdiuretika. När sådana läkemedel sätts in i kombination med metformin krävs noggrann övervakning av njurfunktionen.

Glukokortikoider, beta-2-agonister och diuretika har en viss hyperglykemisk aktivitet. Patienten bör informeras och blodglukosvärdet kontrolleras oftare, särskilt i början av behandlingen. Om nödvändigt kan dosen av Eucreas behöva justeras vid samtidig behandling med andra läkemedel och vid utsättandet av Eucreas.

Angiotensinkonvertas (ACE)-hämmare kan minska blodglukosnivåerna. Om nödvändigt bör dosen av det blodglukosnänkande medlet justeras vid behandling tillsammans med det andra läkemedlet och vid utsättandet.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med Eucreas saknas. Djurstudier av vildagliptin har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid höga doser. Djurstudier av metformin har inte visat några reproduktionstoxikologiska effekter. Djurstudier av vildagliptin och metformin har inte visat några teratogena effekter, däremot fetotoxiska effekter vid modertoxiska doser (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Eucreas skall inte användas under graviditet.

### Amning

I djurstudier har både vildagliptin och metformin utsöndrats i mjölk. Det är okänt om vildagliptin utsöndras i bröstmjölk, men metformin utsöndras i bröstmjölk i liten mängd. På grund av både den eventuella risken för neonatal hypoglykemi vid behandling med metformin och avsaknad av humandata med vildagliptin bör Eucreas inte ges vid amning (se avsnitt 4.3).

### Fertilitet

Inga studier på effekten på människans fertilitet har utförts för Eucreas (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier har utförts. Patienter som upplever yrsel som biverkning bör undvika att framföra fordon och använda maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

Inga terapeutiska kliniska prövningar har utförts med Eucreas. Eucreas har emellertid visat bioekvivalens med samtidigt administrerat vildagliptin och metformin (se avsnitt 5.2). De data som presenteras nedan hänför sig till samtidig administrering av vildagliptin och metformin, där vildagliptin har getts som tillägg till metformin. Inga studier har utförts av metformin som ges som tillägg till vildagliptin.

### Summering av säkerhetsprofilen

De flesta biverkningarna var lätta och övergående, och krävde inte utsättande av behandlingen. Inget samband sågs mellan biverkningar och ålder, etnisk tillhörighet, exponeringstid eller daglig dos.

Sällsynta fall av leverdysfunktion (inklusive hepatit) har rapporterats hos patienter som fått behandling med vildagliptin. I dessa fall var patienterna generellt asymptomatiska utan kvarstående kliniska symptom och leverfunktionen normaliserades efter avbrytande av behandlingen. I data från kontrollerade monoterapi- och tilläggsbehandlings-studier som pågått i upp till 24 veckor var incidensen av förhöjda ALAT eller ASAT  $\geq 3 \times$  ULN (klassificerad som förekommande vid minst 2

efter varandra följande mätningar eller vid det sista besöket på behandling) 0,2 %, 0,3 % och 0,2 % för vildagliptin 50 mg en gång dagligen, vildagliptin 50 mg två gånger dagligen respektive alla jämförelseprodukter. Dessa höjningar i transaminaser var i allmänhet asymptomatiska, av icke-progressiv natur och inte förknippade med kolestas eller gulsot.

Sällsynta fall av angioödem har rapporterats för vildagliptin i samma utsträckning som för kontroller. Ett större antal fall rapporterades när vildagliptin gavs i kombination med en ACE-hämmare. Majoriteten av dessa händelser var lindriga och avklingade under pågående vildagliptinbehandling.

#### Biverkningstabell

De biverkningar som rapporterats av patienter som fått vildagliptin i dubbelblinda studier som monoterapi och som tillägsbehandlingar är listade nedan efter organsystem och absolut frekvens. De biverkningar som listas i Tabell 5 baseras på information från den produktresumé för metformin som finns tillgänglig inom EU. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 1 Biverkningar som rapporterats hos patienter som fått vildagliptin 100 mg dagligen i kombination med metformin, jämfört med placebo + metformin, i dubbelblinda studier (N=208)**

<b>Metabolism och nutrition</b>	
Vanliga	Hypoglykemi
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Vanliga	Tremor
Vanliga	Huvudvärk
Vanliga	Yrsel
Mindre vanliga	Trötthet
<b>Magtarmkanalen</b>	
Vanliga	Illamående

#### Beskrivning av valda biverkningar

I kontrollerade kliniska studier med kombinationen 100 mg vildagliptin dagligen + metformin var det inga patienter som avbröt studien på grund av biverkningar i någondera av behandlingsgrupperna, vildagliptin 100 mg dagligen + metformin respektive placebo + metformin.

I kliniska studier var förekomsten av hypoglykemi vanligt hos patienter som fick vildagliptin i kombination med metformin (1 %) och mindre vanlig hos patienter som fick placebo + metformin (0,4 %). Inga svåra händelser av hypoglykemi rapporterades i vildagliptin grupperna.

I kliniska studier ändrades inte kroppsvikten från utgångsvärdet då vildagliptin 100 mg dagligen gavs som tillägsbehandling till metformin (+0,2 kg och -1,0 kg för vildagliptin respektive placebo).

Inga ytterligare säkerhetssignaler eller oförutsedda risker sågs i studier som pågått i upp till 2 år eller mer när vildagliptin gavs som tillägg till metformin.

### *Kombination med en sulfonureid*

**Tabell 2    Biverkningar som rapporterats hos patienter som fått vildagliptin 50 mg två gånger dagligen i kombination med metformin och en sulfonureid (N=157)**

<b>Metabolism och nutrition</b>	
Vanliga	Hypoglykemi
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Vanliga	Yrsel, tremor
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Vanliga	Hyperhidros
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Vanliga	Asteni

#### Beskrivning av valda biverkningar

I behandlingsgruppen med vildagliptin + metformin + glimepirid rapporterades ingen avbruten behandling på grund av biverkningar mot 0,6 % i behandlingsgruppen med placebo + metformin + glimepirid.

Förekomsten av hypoglykemi var vanlig i båda behandlingsgrupperna (5,1 % för gruppen med vildagliptin + metformin + glimepirid mot 1,9 % för gruppen med placebo + metformin + glimepirid gruppen). Ett fall av allvarlig hypoglykemi rapporterades i vildagliptingruppen.

Vid slutet av studien så var effekten på medelkroppsvikten neutral (+0,6 kg i vildagliptingruppen och -0,1 kg i placebogruppen).

### *Kombination med insulin*

**Tabell 3    Biverkningar som rapporterats hos patienter som fått vildagliptin 100 mg dagligen i kombination med insulin (med eller utan metformin) i dubbelblinda studier (N=371)**

<b>Metabolism och nutrition</b>	
Vanliga	Minskat blodglukos
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Vanliga	Huvudvärk, frossa
<b>Magtarmkanalen</b>	
Vanliga	Illamående, gastroesofageal refluxsjukdom
Mindre vanliga	Diarré, gasbildning

#### Beskrivning av valda biverkningar

I kontrollerade kliniska studier med vildagliptin 50 mg två gånger dagligen i kombination med insulin, med eller utan samtidigt användning av metformin, var den totala förekomsten av patienter som avbröt studien på grund av biverkningar 0,3 % i vildagliptingruppen och inga som avbröt studien i placebogruppen.

Förekomsten av hypoglykemi var likartad i båda behandlingsgrupperna (14,0 % i vildagliptingruppen mot 16,4 % i placebogruppen). Två patienter rapporterade allvarliga hypoglykemiska händelser i vildagliptingruppen och 6 patienter i placebogruppen.

Vid slutet av studien var effekten på medelkroppsvikten neutral (+0,6 kg ändring från studiestart i vildagliptingruppen och ingen viktändring i placebogruppen).

Ytterligare information om de enskilda aktiva substanserna i den fasta kombinationen

*Vildagliptin*

**Tabell 4 Biverkningar som rapporterats hos patienter som fått vildagliptin 100 mg dagligen som monoterapi i dubbelblinda studier (N=1 855)**

<b>Infektioner och infestationer</b>	
Mycket sällsynta	Infektion i övre luftvägarna
Mycket sällsynta	Nasofaryngit
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Mindre vanliga	Hypoglykemi
<b>Blodkärl</b>	
Mindre vanliga	Perifert ödem
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Vanliga	Yrsel
Mindre vanliga	Huvudvärk
<b>Magtarmkanalen</b>	
Mindre vanliga	Förstoppning
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Mindre vanliga	Ledvärk

Beskrivning av valda biverkningar

I kontrollerade monoterapistudier var den totala förekomsten av patienter som avbröt studien på grund av biverkningar inte större för patienter som behandlades med vildagliptin vid doser om 100 mg dagligen (0,3 %) än för placebo (0,6 %) eller jämförelseläkemedel (0,5 %).

I jämförande kontrollerade monoterapistudier var hypoglykemi en mindre vanlig biverkan och rapporterades hos 0,4 % (7 av 1855) av patienterna som behandlades med vildagliptin 100 mg dagligen, jämfört med 0,2 % (2 av 1082) av patienterna i de grupper som behandlades med aktivt jämförelseläkemedel eller placebo, utan att några allvarliga eller svåra händelser rapporterades.

I kliniska studier ändrades inte kroppsvikten från utgångsvärdet då vildagliptin 100 mg dagligen gavs som monoterapi (-0,3 kg och -1,3 kg för vildagliptin respektive placebo).

Inga ytterligare säkerhetssignaler eller oförutsedda risker sågs i studier som pågått i upp till 2 år med vildagliptin i monoterapi.

## Metformin

**Tabell 5 Biverkningar för metforminkomponenten**

<b>Metabolism och nutrition</b>	
Mycket sällsynta	Minskad absorption av vitamin B <sub>12</sub> samt laktatacidos*
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Vanliga	Metallsmak i munnen
<b>Magtarmkanalen</b>	
Mycket vanliga	Illamående, kräkningar, diarré, buksmärta och aptitförlust
<b>Lever och gallvägar</b>	
Mycket sällsynta	Onormala leverfunktionstester eller hepatit**
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mycket sällsynta	Hudreaktioner såsom erytem, pruritus och urtikaria

\*Minskad absorption av vitamin B<sub>12</sub> och minskade serumnivåer har mycket sällsynt observerats hos patienter som fått långtidsbehandling med metformin. Hänsyn bör tas till denna etiologi vid uppkomst av megaloblastisk anemi hos en patient.

\*\*Isolerade fall av onormala leverfunktionstester eller hepatit, som avklingat efter utsättande av metformin har rapporterats.

Gastrointestinala biverkningar är vanligt förekommande i början av behandlingen men försvinner vanligtvis utan åtgärd. För att förhindra dem rekommenderas att metformin tas vid två dagliga doseringstillfällen, under eller efter måltid. En långsam dosökning kan förbättra den gastrointestinala toleransen.

Erfarenheter efter att läkemedlet godkänts för försäljning

**Tabell 6 Biverkningar som rapporterats efter att läkemedlet godkänts för försäljning**

<b>Magtarmkanalen</b>	
Ingen känd frekvens	Pankreatit
<b>Lever och gallvägar</b>	
Ingen känd frekvens	Hepatit (reversibelt vid utsättning av läkemedlet) Onormala leverfunktionstester (reversibelt vid utsättning av läkemedlet)
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Ingen känd frekvens	Myalgi
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Ingen känd frekvens	Urtikaria Exfoliativa och bullösa hudlesioner, såsom bullös pemfigoid

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Information om överdosering med Eucreas saknas.

### Vildagliptin

Information om överdosering med vildagliptin är begränsad.

#### *Symtom*

Information om sannolika symtom på överdosering med vildagliptin har hämtats från en tolerabilitetsstudie på friska försökspersoner som fått stigande doser av vildagliptin i 10 dagar. Vid 400 mg rapporterades tre fall av muskelsmärta och enstaka fall av lätt och övergående parestesi, feber och ödem samt en tillfällig ökning av lipasnivåerna. Vid 600 mg upplevde en försöksperson ödem i fötter och händer samt ökade nivåer av kreatininkinasa (CK), ASAT, C-reaktivt protein (CRP) och myoglobin. Tre andra försökspersoner upplevde ödem i fötterna, med parestesi i två fall. Alla symtom och onormala laboratorievärden avklingade utan behandling efter utsättande av studieläkemedlet.

### Metformin

En stor överdos av metformin (eller vid samtidig risk för laktatacidos) kan leda till laktatacidos, vilket är en medicinsk akutsituation och måste behandlas på sjukhus.

#### *Behandling*

Den effektivaste metoden att avlägsna metformin är hemodialys. Vildagliptin kan emellertid inte avlägsnas med hemodialys, även om den främsta hydrolysmetaboliten (LAY 151) kan det. Stödåtgärder rekommenderas.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel, perorala diabetesmedel, kombinationer, ATC-kod: A10BD08

#### Verkningsmekanism

Eucreas är en kombination av två blodglukossänkande medel med kompletterande verkningsmekanismer för att förbättra den glykemiska kontrollen hos patienter med typ 2 diabetes: vildagliptin, som tillhör klassen öcellsförstärkare och metforminhydroklorid, som tillhör klassen biguanider.

Vildagliptin tillhör klassen öcellsförstärkare och är en potent och selektiv hämmare av dipeptidylpeptidas-4 (DPP-4 hämmare). Metformin verkar främst genom att minska den endogena glukosproduktionen i levern.

#### Farmakodynamisk effekt

##### *Vildagliptin*

Vildagliptin verkar främst genom att hämma DPP-4, enzym som svarar för nedbrytningen av inkretinhormonerna GLP-1 (glukagonlik peptid-1) och GIP (glukosberoende insulinotropisk polypeptid).

Administrering av vildagliptin leder till en snabb och fullständig hämning av DPP-4-aktiviteten, som leder till ökade endogena nivåer vid fasta och efter måltid av inkretinhormonerna GLP-1 och GIP.

Genom att öka de endogena nivåerna av dessa inkretinhormoner förstärker vildagliptin betacellernas känslighet för glukos, vilket leder till förbättrad glukosberoende utsöndring av insulin. Behandling med vildagliptin 50-100 mg dagligen hos patienter med diabetes typ 2 gav en signifikant förbättring av markörer över betacellsfunktionen inklusive HOMA- $\beta$  (Homeostasis Model Assessment- $\beta$ ),

förhållandet mellan proinsulin och insulin och mått på betacellernas respons från ofta tagna måltidstoleranstester. Hos icke-diabetiker (med normal glykemisk kontroll) stimulerar inte vildagliptin insulinutsöndringen och minskar inte glukosnivåerna.

Genom att öka de endogena GLP-1-nivåerna förstärker vildagliptin också alfacellernas känslighet för glukos, vilket leder till mer adekvat glukosberoende glukagonutsöndring.

Den förstärkta ökningen av insulin/glukagon-kvoten under hyperglykemi, på grund av ökade inkretinhormonnivåer, leder till nedgång av glukosproduktionen i levern vid fasta och efter måltid, med reducerad glykemi som följd.

Den kända effekten att ökade GLP-1-nivåer ger fördröjning av ventrikeltömningen har inte observerats vid vildagliptinbehandling.

### *Metformin*

Metformin är en biguanid med blodglukossänkande effekter, vilket sänker plasmaglukosvärdet både basalt och efter måltid. Det stimulerar inte insulinutsöndringen och orsakar därför inte hypoglykemi eller viktökning.

Metformin kan verka via tre glukossänkande mekanismer:

- genom minskning av glukosproduktionen i levern, till följd av hämning av glukoneogenes och glukogenolys;
- i en muskel, genom en modest ökning av insulinkänsligheten, vilket förbättrar det perifera upptaget och användningen av glukos;
- genom fördröjning av glukosabsorptionen i tarmen.

Metformin stimulerar den intracellulära glykogensyntesen genom att verka på glykogensyntasen och ökar transportkapaciteten för specifika typer av membranglukostransportörer (GLUT-1 och GLUT-4).

Hos människa har metformin gynnsam effekt på lipidmetabolismen, oberoende av dess glykemiska effekt. Detta har visats vid terapeutiska doser i kontrollerade kliniska studier under medellång eller lång tid: metformin minskar serumnivåerna av total kolesterol, LDL-kolesterol och triglycerider.

Den prospektiva, randomiserade UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) har fastställt långtidsnyttan av intensiv kontroll av blodglukosvärdet vid diabetes typ 2. En analys av resultaten hos patienter med övervikt, som fått metformin efter misslyckad behandling med endast diet visade följande:

- en signifikant minskad absolut risk för diabetesrelaterad komplikation i metformingruppen (29,8 händelser/1 000 patientår) jämfört med endast diet (43,3 händelser/1 000 patientår),  $p=0,0023$  samt jämfört med grupperna som fick kombinationsbehandling med en sulfonureid och insulin i monoterapi (40,1 händelser/1 000 patientår),  $p=0,0034$ ;
- en signifikant minskad absolut risk för diabetesrelaterat dödsfall: metformin 7,5 händelser/1 000 patientår, endast diet 12,7 händelser/1 000 patientår,  $p=0,017$ ;
- en signifikant minskad absolut risk för dödsfall, totalt sett: metformin 13,5 händelser/1 000 patientår jämfört med endast diet 20,6 händelser/1 000 patientår ( $p=0,011$ ), samt jämfört med grupperna som fick kombinationsbehandling med en sulfonureid och insulin i monoterapi 18,9 händelser/1 000 patientår ( $p=0,021$ );
- en signifikant minskad absolut risk för hjärtinfarkt: metformin 11 händelser/1 000 patientår, endast diet 18 händelser/1 000 patientår, ( $p=0,01$ ).



### Klinisk effekt och säkerhet

Administrering av vildagliptin som tilläggsbehandling i 6 månader till patienter vars glykemiska kontroll var otillräcklig, trots behandling med metformin i monoterapi, gav ytterligare statistiskt signifikanta, genomsnittliga minskningar i HbA<sub>1c</sub>-värdena jämfört med placebo (skillnader mellan grupperna -0,7 % till -1,1 % för vildagliptin 50 mg respektive 100 mg). Andelen patienter som uppnådde en minskning av HbA<sub>1c</sub> om  $\geq 0,7$  % från utgångsvärdet var statistiskt signifikant högre i båda grupperna som fick vildagliptin + metformin (46 % respektive 60 %), jämfört med den grupp som fick metformin + placebo (20 %).

I en 24-veckors studie på patienter som var otillräckligt kontrollerade med metformin (genomsnittlig daglig dos: 2020 mg) jämfördes vildagliptin (50 mg två gånger dagligen) med pioglitazon (30 mg en gång dagligen). Med ett utgångsvärde för HbA<sub>1c</sub> på 8,4 % var den genomsnittliga minskningen 0,9 % med vildagliptin som tillägg till metformin och 1,0 % med pioglitazon som tillägg till metformin. En genomsnittlig viktökning om +1,9 kg sågs hos patienter som fick pioglitazon som tillägg till metformin, jämfört med +0,3 kg för de som fick vildagliptin som tillägg till metformin.

I en studie som pågått i 2 år jämfördes vildagliptin (50 mg två gånger dagligen) med glimepirid (upp till 6 mg dagligen – genomsnittlig dos efter 2 år: 4,6 mg) hos patienter behandlade med metformin (genomsnittlig daglig dos: 1894 mg). Efter 1 år var den genomsnittliga minskningen av HbA<sub>1c</sub> 0,4 % med vildagliptin som tillägg till metformin och 0,5 % med glimepirid som tillägg till metformin från ett genomsnittligt utgångsvärde för HbA<sub>1c</sub> på 7,3 %. Förändringen av kroppsvikten var -0,2 kg med vildagliptin och +1,6 kg med glimepirid. Incidensen av hypoglykemier var signifikant lägre i vildagliptingruppen (1,7 %) jämfört med glimepiridgruppen (16,2 %). Vid studiens slut (efter 2 år) var HbA<sub>1c</sub> för båda behandlingsgrupperna jämförbara med utgångsvärdena, medan förändringen av kroppsvikten och skillnaderna i hypoglykemifrekvensen mellan behandlingsgrupperna kvarstod.

I en 52-veckors studie på patienter som var otillräckligt kontrollerade med metformin (metformin-dosen vid baseline var 1928 mg/dag) jämfördes vildagliptin (50 mg två gånger dagligen) med gliclazid (genomsnittlig daglig dos: 229,5 mg). Efter ett år var den genomsnittliga minskningen av HbA<sub>1c</sub> -0,81 % med vildagliptin som tillägg till metformin (genomsnittligt utgångsvärde för HbA<sub>1c</sub> var 8,4 %) och -0,85 % med gliclazid som tillägg till metformin (genomsnittligt utgångsvärde för HbA<sub>1c</sub> var 8,5 %), statistisk non-inferiority uppnåddes (95 % CI -0,11 – 0,20). Förändringen av kroppsvikten var +0,1 kg med vildagliptin jämfört med en viktuppgång på +1,4 kg med gliclazid.

I en 24-veckors studie utvärderades effekten av en fast doskombination med vildagliptin och metformin (gradvist titrerat till en dos av 50 mg/500 mg två gånger dagligen eller 50 mg/1000 mg två gånger dagligen) som initial behandling hos tidigare icke läkemedelsbehandlade patienter. Med ett utgångsvärde av HbA<sub>1c</sub> på 8,6 %, gav vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg två gånger dagligen en minskning av HbA<sub>1c</sub> på -1,82 %, vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg två gånger dagligen gav en minskning på -1,61 %, metformin 1000 mg två gånger dagligen gav en minskning på -1,36 % och vildagliptin 50 mg två gånger dagligen gav en minskning på -1,09 %. Hos patienter med ett utgångsvärde som var  $\geq 10,0$  % observerades en större minskning av HbA<sub>1c</sub>.

En 24-veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie utfördes på 318 patienter för att utvärdera vildagliptins effekt och säkerhet (50 mg två gånger dagligen) i kombination med metformin ( $\geq 1500$  mg dagligen) och glimepirid ( $\geq 4$  mg dagligen). Vildagliptin i kombination med metformin och glimepirid minskade signifikant HbA<sub>1c</sub> i jämförelse med placebo. Från ett medelbasvärde av HbA<sub>1c</sub> på 8,8 % var den placebojusterade medelminskningen -0,76 %.

En 24-veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie utfördes på 449 patienter för att utvärdera vildagliptins effekt och säkerhet (50 mg två gånger dagligen) i kombination med en stabil dos av basal eller mix- insulin (daglig medeldos 41 IU), och samtidig användning med metformin (N=276) eller utan samtidig metformin (N=173). Vildagliptin i kombination med insulin minskade signifikant HbA<sub>1c</sub> i jämförelse med placebo. Från ett medelbasvärde av HbA<sub>1c</sub> på 8,8 % var den placebojusterade medelminskningen i den totala populationen -0,72 %. I subgrupperna som behandlats med insulin med samtidig eller utan samtidig användning med metformin så var den

placebojusterade medelminskningen av HbA<sub>1c</sub> -0,63 % respektive -0,84 %. Förekomsten av hypoglykemi i den totala populationen var 8,4 % i vildagliptin och 7,2 % i placebogruppen. För patienter som fått vildagliptin uppstod ingen viktökning (+0,2 kg) medan för de som fått placebo uppstod en viktminskning (-0,7 kg).

I en annan 24-veckors studie med patienter med en mer avancerad typ 2 diabetes som var otillräckligt kontrollerade med insulin (kort och medellångverkande, medelinsulindos 80 IU/dag), så var medelminskningen av HbA<sub>1c</sub> när vildagliptin (50 mg två gånger dagligen) adderades till insulin statistiskt signifikant större än med placebo plus insulin (0,5 % mot 0,2 %). Förekomsten av hypoglykemi var lägre i vildagliptingruppen än i placebogruppen (22,9 % mot 29,6 %).

#### *Kardiovaskulär risk*

En metaanalys av oberoende och prospektivt verifierade hjärtkärlhändelser från 25 kliniska fas III-studier med upp till mer än 2 års duration genomfördes och visade att vildagliptinbehandling inte var associerat med en ökad kardiovaskulär risk mot jämförelseläkemedel. Den sammansatta effektvariabeln av verifierade kardiovaskulära och cerebrovaskulära händelser [akut koronarsyndrom (ACS), transitorisk ischemisk attack (med röntgenverifierad infarkt), stroke eller kardiovaskulär och cerebrovaskulär död], var likartad för vildagliptin jämfört med kombinerade aktiva jämförelseläkemedel och placebo [Mantel-Haenszel risk ratio 0,84 (95 % konfidensintervall 0,63-1,12)]. Totalt sett rapporterade 99 av 8 956 patienter en händelse i vildagliptingruppen jämfört med 91 av 6 061 patienter i jämförelsegruppen.

#### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för vildagliptin i kombination med metformin, för alla grupper av den pediatrika populationen med diabetes mellitus typ 2 (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Eucreas

#### *Absorption*

Bioekvivalens har visats mellan Eucreas vid tre dosstyrkor (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg och 50 mg/1000 mg), jämfört med en fri kombination av vildagliptin och metforminhydrokloridtabletter i motsvarande doser.

Intag av föda påverkar inte absorptionsgraden och absorptionshastigheten av vildagliptin från Eucreas. Absorptionsgraden och absorptionshastigheten av metformin från Eucreas 50 mg/1000 mg minskade när det gavs tillsammans med föda, vilket avspeglades genom minskat C<sub>max</sub> med 26 % och AUC med 7 % samt fördröjt T<sub>max</sub> (2,0 till 4,0 timmar).

Följande redovisning avspeglar de farmakokinetiska egenskaperna hos de enskilda aktiva substanserna i Eucreas.

### Vildagliptin

#### *Absorption*

Efter peroral administrering vid fasta absorberas vildagliptin snabbt, och maximala plasmakoncentrationer har observerats efter 1,7 timmar. Intag av föda fördröjer tiden till maximala plasmakoncentrationer något, till 2,5 timmar, men förändrar inte den totala exponeringen (AUC). Administrering av vildagliptin tillsammans med föda resulterade i minskat C<sub>max</sub> (19 %) jämförd med dosering vid fasta. Förändringens storlek är dock inte kliniskt signifikant, och vildagliptin kan därför ges med eller utan föda. Den absoluta biotillgängligheten är 85 %.

#### *Distribution*

Vildagliptins plasmaproteinbindning är låg (9,3 %) och vildagliptin fördelas jämnt mellan plasma och röda blodkroppar. Vildagliptins genomsnittliga distributionsvolym vid steady state efter intravenös administrering (V<sub>ss</sub>) är 71 liter, vilket tyder på extravaskulär distribution.

### *Metabolism*

Metabolism är den främsta eliminationsvägen för vildagliptin hos människa och svarar för 69 % av dosen. Den främsta metaboliten (LAY 151) är farmakologiskt inaktiv och är cyanodelens hydrolysisprodukt, svarar för 57 % av dosen, följt av amidens hydrolysisprodukt (4 % av dosen). DPP-4 bidrar delvis till vildagliptins hydrolysis, baserat på en *in vivo*-studie på råttor med DPP-4-brist. Vildagliptin metaboliseras inte av CYP 450-enzymerna i någon kvantifierbar utsträckning. Således förväntas inte vildagliptins metaboliska clearance påverkas av samtidig behandling med läkemedel som hämmar och/eller inducerar CYP 450. *In vitro*-studier har visat att vildagliptin inte hämmar/inducerar CYP 450-enzymerna. Vildagliptin torde därför inte påverka metabolisk clearance för läkemedel som ges samtidigt och som metaboliseras av CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 eller CYP 3A4/5.

### *Eliminering*

Efter peroral administrering av [<sup>14</sup>C] vildagliptin utsöndrades cirka 85 % av dosen i urin, och 15 % av dosen återfanns i feces. Efter peroral administrering utsöndrades 23 % av vildagliptindosen via njurarna som oförändrat läkemedel. Efter intravenös administrering på friska försökspersoner är vildagliptins totala plasma- och njurclearance 41 liter/timme respektive 13 liter/timme. Den genomsnittliga elimineringshalveringstiden är cirka 2 timmar efter intravenös administrering. Elimineringshalveringstiden är cirka 3 timmar efter peroral administrering.

### *Linjäritet/icke-linjäritet*

Vildagliptins  $C_{max}$  och området under plasmakoncentrationerna kontra tidskurvorna (AUC), ökade på ett i huvudsak dosproportionerligt sätt över det terapeutiska dosområdet.

### *Egenskaper hos patienterna*

**Kön:** Inga kliniskt relevanta skillnader sågs i vildagliptins farmakokinetik mellan friska manliga och kvinnliga studiepatienter med stor spännvidd vad avser ålder och kroppsmasseindex (BMI). Vildagliptins hämning av DPP-4 påverkas inte av kön.

**Ålder:** Hos friska äldre försökspersoner ( $\geq 70$  år) ökade den totala exponeringen för vildagliptin (100 mg en gång dagligen) med 32 %, med en ökning av den maximala plasmakoncentrationen om 18 %, jämfört med unga friska försökspersoner (18-40 år). Dessa förändringar anses dock inte kliniskt relevanta. Vildagliptins hämning av DPP-4 påverkas inte av ålder.

**Nedsatt leverfunktion:** Hos patienter med lätt, måttligt och gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng A-C) var det ingen signifikant skillnad (maximalt ~30 %) i exponeringen för vildagliptin.

**Nedsatt njurfunktion:** Hos försökspersoner med lätt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion ökade den systemiska exponeringen för vildagliptin ( $C_{max}$  8-66 %; AUC 32-134 %) och totalt kroppsclearance minskade, jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion.

**Etnisk grupp:** Begränsade data visar att ras inte har någon större påverkan på vildagliptins farmakokinetik.

### Metformin

#### *Absorption*

Efter en peroral dos av metformin uppnås maximal plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) efter cirka 2,5 timmar. Den absoluta biotillgängligheten hos en metformintablett 500 mg är cirka 50-60 % hos friska försökspersoner. Efter en peroral dos återfanns 20-30 % av den icke-absorberade fraktionen i feces.

Efter peroral administrering är metformins absorption mättnadsbar och ofullständig. Det antas att farmakokinetiken hos metforminabsorptionen är icke-linjär. Vid de vanliga metformindoserna och doseringstabellerna uppnås steady state plasmakoncentrationer inom 24-48 timmar och är vanligen mindre än 1 µg/ml. I kontrollerade kliniska prövningar översteg inte de maximala plasmanivåerna av metformin ( $C_{max}$ ) 4 µg/ml, inte ens vid maximal dosering.

Intag av föda fördröjer och minskar absorptionsgraden av metformin något. Efter administrering av en dos om 850 mg var den maximala plasmakoncentrationen 40 % lägre, AUC minskat med 25 % och tiden till maximal plasmakoncentration förlängd med 35 minuter. Den kliniska relevansen för denna nedgång är okänd.

#### *Distribution*

Plasmaproteinbindningen är försumbar. Metformin tas upp i erythrocyter. Distributionsmedelvärdet ( $V_d$ ) låg mellan 63 och 276 liter.

#### *Metabolism*

Metformin utsöndras oförändrat i urinen. Inga metaboliter har identifierats hos människa.

#### *Eliminering*

Metformin elimineras genom renal utsöndring. Metformins renala clearance är >400 ml/min, vilket tyder på att metformin elimineras genom glomerulär filtration och tubulär sekretion. Efter en peroral dos är den skenbara terminala elimineringshalveringstiden cirka 6,5 timmar. När njurfunktionen är nedsatt minskar njurclearance proportionellt med kreatininclearance. Således förlängs elimineringshalveringstiden, vilket leder till ökade nivåer av metformin i plasma.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Djurstudier under upp till 13 veckor har utförts med de kombinerade substanserna i Eucreas. Ingen ny toxicitet har identifierats med denna kombination. Följande data är resultat från studier som utförts individuellt med vildagliptin eller metformin.

#### Vildagliptin

Intrakardiella fördröjningar i impulsöverledningen har observerats hos hund med en icke-effekt dosnivå ("no effect level") om 15 mg/kg (7-faldigt högre exponering än hos människa baserat på  $C_{max}$ ).

Ansamling av skummiga alveolära makrofager i lungan sågs hos råtta och mus. Icke-effekt dosnivå på råtta var 25 mg/kg (5-faldigt högre exponering än hos människa baserat på AUC) och på mus 750 mg/kg (142-faldigt högre exponering än hos människa).

Gastrointestinala symtom, särskilt mjuk avföring, slemmig avföring, diarré och, vid högre doser, blod i avföringen sågs hos hund. Icke-effekt dosnivån har inte fastställts.

Vildagliptin var inte mutagent i traditionella *in vitro* och *in vivo* gentoxicitetsstudier.

En studie av fertilitet och tidig embryonal utveckling som utförts på råtta har inte visat några tecken på försämring vad gäller fertilitet, reproduktion eller tidig embryonal utveckling på grund av vildagliptin. Embryofoetal toxicitet har utvärderats hos råtta och kanin. Ökad incidens av vågformade revben har observerats hos råtta i samband med reducerad kroppsvikt hos modern med en icke-effekt dosnivå om 75 mg/kg (10-faldigt högre exponering än hos människa). Minskad fostervikt och skeletala variationer, vilket tyder på fördröjning i utvecklingen, sågs hos kanin endast i samband med svår maternell toxicitet, med en icke-effekt dosnivå om 50 mg/kg (9-faldigt högre exponering än hos människa). En pre- och postnatal utvecklingsstudie har utförts på råtta. Fynd har endast observerats i samband med maternell toxicitet vid  $\geq 150$  mg/kg och inkluderade en tillfällig minskning i kroppsvikten och reducerad motorisk aktivitet i F1-generationen.

En karcinogenicitetsstudie har utförts under 2 år på råttor med perorala doser upp till 900 mg/kg (cirka 200 gånger högre exponering än hos människa med maximalt rekommenderad dos). Ingen ökad tumörförekomst sågs, som kunde hänföras till vildagliptin. En annan karcinogenicitetsstudie har utförts under 2 år på mus med perorala doser upp till 1000 mg/kg. Ökad förekomst av adenokarcinom i bröst samt hemangiosarkom observerades, med icke-effekt dosnivåer om 500 mg/kg (59-faldigt högre exponering än hos människa) respektive 100 mg/kg (16-faldigt högre exponering än hos människa). Den ökade incidensen av dessa tumörer hos mus anses inte utgöra någon signifikant risk hos människa, baserat på avsaknad av genotoxisk potential hos vildagliptin och dess huvudmetabolit, förekomsten av tumörer endast hos en art och höga systemiska exponeringskvoter när tumörerna observerades.

I en 13-veckors toxikologistudie på cynomolgusapa har hudskador rapporterats vid doser  $\geq 5$  mg/kg/dag. Dessa var konsekvent lokaliserade till extremiteterna (händer, fötter, öron och svans). Vid en dos om 5 mg/kg/dag (ungefär motsvarande AUC-exponeringen hos människa vid en dos om 100 mg) observerades endast blåsor. Dessa var reversibla trots fortsatt behandling och förknippades inte med onormal histopatologi. Flagnande och avskalad hud, skorpor och sår på svansen med motsvarande histopatologiska förändringar observerades vid doser  $\geq 20$  mg/kg/dag (cirka 3 gånger högre AUC-exponering än hos människa vid en dos om 100 mg). Nekrotiska skador på svansen observerades vid  $\geq 80$  mg/kg/dag. Hudskadorna var inte reversibla under en återhämningsperiod om 4 veckor hos apor som behandlats med 160 mg/kg/dag.

#### Metformin

Gängse studier på metformin avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, genotoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### *Tablettkärna:*

Hydroxipropylcellulosa  
Magnesiumstearat

#### *Filmhölje:*

Hypromellos  
Titandioxid (E 171)  
Gul järnoxid (E 172)  
Makrogol 4000  
Talk

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

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

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.  
Förvaras i originalförpackningen (blister). Fuktkänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Aluminium/Aluminium (PA/Alu/PVC/Alu) blister

Finns i förpackningar om 10, 30, 60, 120, 180 eller 360 filmdragerade tabletter och i multipelförpackningar innehållande 120 (2 förpackningar med 60), 180 (3 förpackningar med 60) eller 360 (6 förpackningar med 60) filmdragerade tabletter.

Polyklortrifluoreten (PCTFE)/PVC/Alu blister

Finns i förpackningar om 10, 30, 60, 120, 180 eller 360 filmdragerade tabletter och i multipelförpackningar innehållande 120 (2 förpackningar med 60), 180 (3 förpackningar med 60) eller 360 (6 förpackningar med 60) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar och styrkor att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Storbritannien

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 14 november 2007  
Datum för den senaste förnyelsen: 23 juli 2012

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in var 3:e år.



**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG FÖR ENHETSFÖRPACKNING**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Eucreas 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter  
vildagliptin/metforminhydroklorid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 50 mg vildagliptin och 850 mg metforminhydroklorid (motsvarande 660 mg metformin).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

10 filmdragerade tabletter  
30 filmdragerade tabletter  
60 filmdragerade tabletter  
120 filmdragerade tabletter  
180 filmdragerade tabletter  
360 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.  
Förvaras i originalförpackningen (blister). Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Storbritannien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Eucreas 50 mg/850 mg

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Eucreas 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter  
vildagliptin/metforminhydroklorid

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Novartis Europharm Limited

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG SOM INTERMEDIÄRFÖRPACKNING DEL AV MULTIPELFÖRPACKNING  
(UTAN "BLUE BOX")**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Eucreas 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter  
vildagliptin/metforminhydroklorid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 50 mg vildagliptin och 850 mg metforminhydroklorid (motsvarande 660 mg metformin).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

60 filmdragerade tabletter. Beståndsdel av multipelförpackning. Ska ej säljas separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.  
Förvaras i originalförpackningen (blister). Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Storbritannien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Eucreas 50 mg/850 mg

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG PÅ MULTIFÖRPACKNING (INKLUSIVE "BLUE BOX")**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Eucreas 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter  
vildagliptin/metforminhydroklorid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 50 mg vildagliptin och 850 mg metforminhydroklorid (motsvarande 660 mg metformin).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Multipelförpackning: 120 (2 förpackning med 60) filmdragerade tabletter.  
Multipelförpackning: 180 (3 förpackningar med 60) filmdragerade tabletter.  
Multipelförpackning: 360 (6 förpackningar med 60) filmdragerade tabletter.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.



**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.  
Förvaras i originalförpackningen (blister). Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Storbritannien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Eucreas 50 mg/850 mg

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG FÖR ENHETSFÖRPACKNING**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Eucreas 50 mg/1000 mg filmdragerade tabletter  
vildagliptin/metforminhydroklorid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 50 mg vildagliptin och 1000 mg metforminhydroklorid (motsvarande 780 mg metformin).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

10 filmdragerade tabletter  
30 filmdragerade tabletter  
60 filmdragerade tabletter  
120 filmdragerade tabletter  
180 filmdragerade tabletter  
360 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.  
Förvaras i originalförpackningen (blister). Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Storbritannien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Eucreas 50 mg/1000 mg

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Eucreas 50 mg/1000 mg filmdragerade tabletter  
vildagliptin/metforminhydroklorid

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Novartis Europharm Limited

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG SOM INTERMEDIÄRFÖRPACKNING DEL AV MULTIPELFÖRPACKNING  
(UTAN "BLUE BOX")**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Eucreas 50 mg/1000 mg filmdragerade tabletter  
vildagliptin/metforminhydroklorid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 50 mg vildagliptin och 1000 mg metforminhydroklorid (motsvarande 780 mg metformin).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

60 filmdragerade tabletter. Beståndsdel av multipelförpackning. Ska ej säljas separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.  
Förvaras i originalförpackningen (blister). Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Storbritannien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Eucreas 50 mg/1000 mg

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG PÅ MULTIFÖRPACKNING (INKLUSIVE "BLUE BOX")**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Eucreas 50 mg/1000 mg filmdragerade tabletter  
vildagliptin/metforminhydroklorid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 50 mg vildagliptin och 1000 mg metforminhydroklorid (motsvarande 780 mg metformin).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Multipelförpackning: 120 (2 förpackning med 60) filmdragerade tabletter.  
Multipelförpackning: 180 (3 förpackningar med 60) filmdragerade tabletter.  
Multipelförpackning: 360 (6 förpackningar med 60) filmdragerade tabletter.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.  
Förvaras i originalförpackningen (blister). Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Storbritannien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Eucreas 50 mg/1000 mg



## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Eucreas 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter Eucreas 50 mg/1000 mg filmdragerade tabletter**

vildagliptin/metforminhydroklorid

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller diabetessköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande**

1. Vad Eucreas är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Eucreas
3. Hur du tar Eucreas
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Eucreas ska förvaras
6. Förpackningen innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Eucreas är och vad det används för**

De aktiva substanserna i Eucreas, vildagliptin och metformin, tillhör en grupp läkemedel som kallas ”perorala diabetesmedel”.

Eucreas används vid behandling av vuxna patienter med typ 2-diabetes. Denna typ av diabetes kallas också icke-insulinberoende diabetes mellitus.

Typ 2-diabetes utvecklas om kroppen inte producerar tillräckligt med insulin eller om det insulin som kroppen producerar inte fungerar så bra som det borde. Diabetes kan också utvecklas om kroppen producerar för mycket glukagon.

Både insulin och glukagon produceras i bukspottkörteln. Insulin hjälper till att sänka blodsockernivån, särskilt efter måltiderna. Glukagon sätter igång sockerproduktionen i levern, vilket gör att blodsockernivån stiger.

#### **Hur Eucreas fungerar**

Båda de aktiva substanserna, vildagliptin och metformin, hjälper till att reglera blodsockernivån. Substansen vildagliptin verkar genom att få bukspottkörteln att producera mer insulin och mindre glukagon. Substansen metformin verkar genom att hjälpa kroppen att använda insulin på ett bättre sätt. Denna medicin har visats sänka blodsockret, vilket kan hjälpa till att förhindra komplikationer av din diabetes.

## 2. Vad du behöver veta innan du tar Eucreas

### Ta inte Eucreas

- om du är allergisk mot vildagliptin, metformin eller något annat innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Om du tror att du kan vara allergisk mot något av dessa innehållsämnen, ta inte Eucreas utan tala med läkare.
- om du har okontrollerad diabetes, med exempelvis svår hyperglykemi (høgt blodsocker), illamående, kräkningar, diarré, snabb viktnedgång, laktatacidos (se "Risk för laktatacidos" nedan) eller ketoacidosis. Ketoacidosis är ett tillstånd där ämnen som kallas ketonkroppar ansamlas i blodet, vilket kan leda till diabetisk prekoma. Symtomen är bland annat magont, snabb och djup andning, sömnlighet eller att din andedräkt får en annorlunda, fruktig lukt.
- om du nyligen har haft hjärtattack eller om du har hjärtsvikt eller allvarliga problem med blodcirkulationen eller svårigheter att andas, kan vara tecken på hjärtsjukdom.
- om du har kraftigt nedsatt njurfunktion.
- om du har en svår infektion eller om du är allvarligt uttorkad (har förlorat mycket vatten från kroppen).
- om du ska genomgå kontraströntgen (en speciell typ av röntgen med injektion av färgämne). Se även informationen om detta i avsnittet "Varningar och försiktighet".
- om du har en leversjukdom.
- om du dricker för mycket alkohol (antingen du gör det varje dag eller endast periodvis).
- om du ammar (se även under "Graviditet och amning").

### Varningar och försiktighet

#### Risk för laktatacidos

Eucreas kan orsaka den mycket sällsynta, men mycket allvarliga, biverkningen laktatacidos, i synnerhet om dina njurar inte fungerar som de ska. Risken för att utveckla laktatacidos är också förhöjd vid okontrollerad diabetes, svåra infektioner, långvarig fasta eller alkoholintag, uttorkning (se mer information nedan), leverproblem och tillstånd där en del av kroppen har minskad syretillförsel (bland annat akut svår hjärtsjukdom).

Om något av ovanstående gäller dig ska du tala med läkare för närmare anvisningar.

**Sluta ta Eucreas under en kortare tid om du har ett tillstånd som kan vara förknippat med uttorkning**, så som kraftiga kräkningar, diarré, feber, exponering för värme eller om du dricker mindre vätska än normalt. Tala med läkare för närmare anvisningar.

**Sluta ta Eucreas och kontakta omedelbart läkare eller närmaste sjukhus om du får något av symtomen på laktatacidos** eftersom tillståndet kan leda till koma.

Symtomen på laktatacidos är bland annat:

- kräkningar
- buksmärta (magont)
- muskelkramper
- en allmän känsla av att inte må bra och uttalad trötthet
- svårt att andas
- sänkt kroppstemperatur och puls.

Laktatacidos är ett akut medicinskt tillstånd som måste behandlas på sjukhus.

Eucreas ersätter inte insulin. Du bör därför inte ta Eucreas för behandling av typ 1-diabetes.

Tala med läkare, apotekspersonal eller diabetesköterska innan du tar Eucreas om du har eller har haft en sjukdom i bukspottkörteln.

Tala med läkare, apotekspersonal eller diabetesköterska innan du tar Eucreas om du tar ett diabetesläkemedel känt som en sulfonureid. Din läkare kan vilja sänka din dos av sulfonureiden när du tar den tillsammans med Eucreas för att undvika ett lågt blodsocker (hypoglykemi).

Om du har tagit vildagliptin tidigare men blivit tvungen att sluta ta det på grund av leversjukdom, ska du inte ta detta läkemedel.

Diabeteshudåkommor är en vanlig komplikation hos diabetiker. Därför rekommenderas du att följa de råd du får av läkare eller diabetessköterska för hud och fotvård. Du rekommenderas även att vara särskilt uppmärksam på uppkomst av blåsor eller sår när du tar Eucreas. Skulle något av detta uppträda, kontakta snarast läkare.

Om du ska genomgå en större operation måste du sluta ta Eucreas under operationen och en viss tid efter den. Läkaren avgör när du måste sluta ta Eucreas och när du ska börja ta det igen.

Leverfunktionstest kommer att göras innan du påbörjar behandling med Eucreas, med tre månaders intervall under första året och periodvis därefter. Detta är för att så tidigt som möjligt upptäcka förhöjda leverenzymvärden.

Under behandling med Eucreas kommer läkaren att kontrollera din njurfunktion minst en gång om året eller oftare om du är äldre och/eller om din njurfunktion försämras.

Läkaren tar regelbundet blod- och urinprov för kontroll av ditt blodsocker.

### **Barn och ungdomar**

Användning av Eucreas till barn och ungdomar upp till 18 års ålder rekommenderas inte.

### **Andra läkemedel och Eucreas**

Om du behöver få en injektion i blodet med kontrastmedel som innehåller jod, till exempel i samband med röntgen eller datortomografi måste du sluta ta Eucreas före eller vid tidpunkten för injektionen.. Läkaren avgör när du måste sluta ta Eucreas och när du ska börja ta det igen.

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Du kan behöva göra fler blodsocker- och njurfunktionstester, eller så kan läkaren behöva justera dosen av Eucreas. Det är särskilt viktigt att du nämner följande:

- glukokortikoider som vanligen används vid behandling av inflammation
- beta-2-agonister som vanligen används vid behandling av andningsproblem
- andra läkemedel mot diabetes
- läkemedel som ökar urinproduktionen (diuretika)
- läkemedel som används för att behandla smärta och inflammation (NSAID-läkemedel och COX 2-hämmare, så som ibuprofen och celecoxib)
- vissa läkemedel för behandling av högt blodtryck (ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister)
- vissa läkemedel som påverkar sköldkörteln eller
- vissa läkemedel som påverkar nervsystemet.

### **Eucreas med alkohol**

Undvik högt alkoholintag medan du tar Eucreas eftersom alkohol kan öka risken för laktatacidos (se avsnittet ”Varningar och försiktighet”).

### **Graviditet och amning**

- Tala om för läkaren om du är gravid, om du tror att du eventuellt kan vara gravid, eller om du planerar graviditet. Läkaren kommer att diskutera med dig om den eventuella risken med att ta Eucreas under graviditet.
- Ta inte Eucreas om du är gravid eller ammar (se även ”Ta inte Eucreas”).

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Om du känner dig yr när du tar Eucreas, kör inte bil och använd inte verktyg eller maskiner.

### **3. Hur du tar Eucreas**

Dosen Eucreas varierar mellan olika personer beroende på deras sjukdomstillstånd. Läkaren kommer att tala om exakt vilken dos du ska ta av Eucreas.

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Den rekommenderade dosen är en filmdragerad tablett av antingen 50 mg/850 mg eller 50 mg/1000 mg två gånger dagligen.

Om du har nedsatt njurfunktion kan din läkare förskriva en lägre dos. Din läkare kan också förskriva en lägre dos om du tar ett diabetesläkemedel känt som en sulfonureid.

Din läkare kan förskriva detta läkemedel ensamt eller tillsammans med vissa andra läkemedel som sänker din blodsockernivå.

#### **När och hur du ska ta Eucreas**

- Svälj tabletterna hela tillsammans med ett glas vatten.
- Ta en tablett på morgonen och en på kvällen i samband med eller strax efter måltid. Om tablett tas strax efter måltid minskas risken för magproblem.

Fortsätt att följa de kostråd du fått av läkaren, särskilt om du följer ett kostprogram för viktkontroll. Fortsätt med detta när du tar Eucreas.

#### **Om du har tagit för stor mängd av Eucreas**

Om du tar för många tabletter av Eucreas, eller om någon annan tar dina tabletter, kontakta genast läkare eller apotekspersonal. Du kan behöva läkartillsyn. Om du måste åka till läkare eller sjukhus, ta med läkemedelsförpackningen och denna bipacksedel.

#### **Om du har glömt att ta Eucreas**

Om du glömmet att ta en tablett, ta den vid nästa måltid, såvida det inte är dags att ta nästa dos. Ta inte dubbel dos (två tabletter på samma gång) för att kompensera för glömd tablett.

#### **Om du slutar att ta Eucreas**

Fortsätt att ta detta läkemedel så länge som din läkare förskriver det så att det fortsatt kan kontrollera ditt blodsocker. Sluta inte att ta Eucreas, såvida inte läkaren säger till dig det. Tala med läkare om du har några frågor om hur länge du ska ta detta läkemedel.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller diabetessköterska.

#### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Du ska **sluta ta Eucreas och omedelbart uppsöka läkare** om du får följande biverkningar:

- Eucreas kan orsaka den mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 användare av 10 000) men mycket allvarliga biverkningen laktatacidos (se avsnittet "Varningar och försiktighet"). Om detta händer dig måste du **sluta ta Eucreas och genast kontakta läkare eller närmaste sjukhus** eftersom laktatacidos kan leda till koma.
- Angioödem (sällsynt; förekommer hos upp till 1 av 1 000 patienter): symtom inkluderar svullnad av ansikte, tunga eller svalg, svårt att svälja, svårt att andas, plötslig uppkomst av utslag eller nässelfeber, vilka kan vara tecken på en reaktion som kallas "angioödem".
- Leversjukdom (hepatit) (sällsynt): symtom inkluderar guldfärgad hud och guldfärgade ögonvitor, illamående, minskad aptit eller mörkfärgad urin, vilka kan vara tecken på leversjukdom (hepatit).
- Inflammation i bukspottkörteln (pankreatit) (ingen känd frekvens): Symtom inkluderar svår och ihållande smärta i buken, som kan nå bak till din rygg, liksom illamående och kräkningar.

#### Andra biverkningar

Vissa patienter har upplevt följande biverkningar när de tar Eucreas:

- Mycket vanliga (förekommer hos mer än 1 av 10 patienter): illamående, kräkningar, diarré, smärta i eller runt magen (buksmärta), aptitförlust.
- Vanliga (förekommer hos upp till 1 av 10 patienter): yrsel, huvudvärk, darningar som inte kan kontrolleras, metallsmak i munnen, lågt blodsocker.
- Mindre vanliga (förekommer hos upp till 1 av 100 patienter): ledvärk, trötthet, förstoppning, svullnad i händer, anklar eller fötter (ödem).
- Mycket sällsynta (förekommer hos upp till 1 av 10 000 patienter): halsont, rinnande näsa, feber; tecken på hög nivå av mjölksyra i blodet (s k laktatacidos) såsom trötthet eller yrsel, kraftigt illamående eller kräkningar, buksmärta, oregelbundna hjärtslag eller djup, snabb andning; hudrodnad, klåda; sänkt vitamin B12 nivå (blekhet, trötthet, mentala symtom som förvirring och minnesstörning).

Vissa patienter har upplevt följande biverkningar när de tar Eucreas tillsammans med en sulfonureid:

- Vanliga: yrsel, skakningar, svaghet, lågt blodsocker, överdriven svettning.

Vissa patienter har fått följande biverkningar när de tagit Eucreas tillsammans med insulin:

- Vanliga: huvudvärk, frossa, illamående, lågt blodsocker, halsbränna.
- Mindre vanliga: diarré, gasbildning.

Efter att läkemedlet godkännts för försäljning har även följande biverkningar rapporterats:

- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): kliande hudutslag, inflammation i bukspottkörteln, lokaliserad avflagning av hud eller blåsor, muskelsmärta.

#### Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller diabetssjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Eucreas ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på blisterförpackningen eller på kartongen efter EXP/Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras vid högst 30 °C.
- Förvaras i originalförpackningen (blister). Fuktkänsligt.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är vildagliptin och metforminhydroklorid.
- Varje Eucreas 50 mg/850 mg filmdragerad tablett innehåller 50 mg vildagliptin och 850 mg metforminhydroklorid (motsvarande 660 mg metformin).
- Varje Eucreas 50 mg/1000 mg filmdragerad tablett innehåller 50 mg vildagliptin och 1000 mg metforminhydroklorid (motsvarande 780 mg metformin).
- Övriga innehållsämnen är hydroxipropylcellulosa, magnesiumstearat, hypromellos, titandioxid (E 171), gul järnoxid (E 172), Makrogol 4000 och talk.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Eucreas 50 mg/850 mg är en gul, oval, filmdragerad tablett. Ena sidan är präglad med "NVR" och andra sidan med "SEH".

Eucreas 50 mg/1000 mg är en mörkgul, oval, filmdragerad tablett. Ena sidan är präglad med "NVR" och andra sidan med "FLO".

Eucreas finns i förpackningar om 10, 30, 60, 120, 180 eller 360 filmdragerade tabletter och i multipelförpackningar innehållande 120 (2x60), 180 (3x60) eller 360 (6x60) filmdragerade tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar och tablettstyrkor att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Storbritannien

### Tillverkare

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**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



**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

**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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>