

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Eucreas 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Eucreas 50 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Eucreas 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg vildagliptiiniä ja 850 mg metformiinihydrokloridia, joka vastaa 660 mg metformiinia.

Eucreas 50 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg vildagliptiiniä ja 1000 mg metformiinihydrokloridia, joka vastaa 780 mg metformiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Tabletti, kalvopäällysteinen

Eucreas 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit

Keltainen, soikea, kalvopäällystetty, viistoreunainen tabletti. Yhdellä puolella merkintä ”NVR” ja toisella puolella ”SEH”.

Eucreas 50 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tumman keltainen, soikea, kalvopäällystetty, viistoreunainen tabletti. Yhdellä puolella merkintä ”NVR” ja toisella puolella ”FLO”.

## **4. KLIINiset TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Eucreas on tarkoitettu käytettäväksi ruokavaliohoidon ja liikunnan lisänä parantamaan sokeritasapainoa aikuisilla, joilla on tyyppi 2 diabetes mellitus:

- Potilaille, joiden hoitotasapainoa ei saada riittävästi hallintaan pelkällä metformiinihydrokloridilla.
- Potilaille, jotka saavat jo vildagliptiinin ja metformiinihydrokloridin yhdistelmää erillisinä tabletteina.
- Yhdessä muiden diabeteksen hoitoon käytettävien lääkevalmisteiden kanssa, mukaan lukien insuliini, silloin kun näitä valmisteita käyttämällä ei saavuteta riittävää sokeritasapainoa (ks. saatavilla oleva tieto eri yhdistelmistä kohdista 4.4, 4.5 ja 5.1).

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

#### Aikuiset, joiden munuaistoiminta on normaali (GFR $\geq$ 90 ml/min)

Eucreas-diabeteslääkeannos on räätälöitävä potilaan ajankohtaisen hoidon, tehon ja siedettävyyden perusteella. Suurinta suositeltavaa vuorokausiannosta, 100 mg vildagliptiiniä, ei kuitenkaan saa ylittää. Eucreas-hoito voidaan aloittaa joko tablettivahvuudella 50 mg/850 mg tai 50 mg/1000 mg kahdesti vuorokaudessa, yksi tabletti aamulla ja yksi illalla.

- Potilaat, joiden hoitotasapaino on riittämätön, vaikka käytössä on suurin siedetty annos pelkkää metformiinia:

Eucreas-aloitusannos on 50 mg vildagliptiiniä kahdesti vuorokaudessa (kokonaisvuorokausiannos 100 mg) sekä entuudestaan käytössä oleva metformiiniannos.

- Potilaat, jotka käyttävät entuudestaan sekä vildagliptiiniä että metformiinia erillisinä tabletteina: Eucreas-hoito aloitetaan entuudestaan käytössä olevia vildagliptiini- ja metformiiniannoksia vastaavilla annoksilla.

- Potilaat, joiden hoitotasapaino on riittämätön metformiinin ja sulfonyyliurean kaksoisyhdistelmähoidolla:

Eucreas-annos on 50 mg vildagliptiiniä kahdesti vuorokaudessa (kokonaisvuorokausiannos 100 mg) sekä entuudestaan käytössä olevaa annosta vastaava metformiiniannos. Sulfonyyliurea-annoksen pienentämistä voidaan harkita hypoglykemiariskin pienentämiseksi, kun Eucreasta käytetään yhdessä sulfonyyliurean kanssa.

- Potilaat, joiden hoitotasapaino on riittämätön insuliinin ja suurimman siedetyn metformiiniannoksen kaksoisyhdistelmähoidolla:

Eucreas-annos on 50 mg vildagliptiiniä kahdesti vuorokaudessa (kokonaisvuorokausiannos 100 mg) sekä entuudestaan käytössä olevaa annosta vastaava metformiiniannos.

Vildagliptiinin ja metformiinin turvallisuutta ja tehoa kolmoishoitona yhdessä tiatsolidiinidionin kanssa ei ole vahvistettu.

#### Erityisryhmät

##### Iäkkäät ( $\geq$ 65 -vuotiaat)

Koska metformiini erittyy munuaisten kautta ja iäkkäillä potilailla on taipumus munuaistoiminnan heikkenemiseen, Eucreasta saavien iäkkäiden potilaiden munuaisten toimintaa tulisi seurata säännöllisesti (ks. Kohdat 4.4 ja 5.2).

##### Munuaisten vajaatoiminta

GFR-arvo on arvioitava ennen metformiinia sisältävien valmisteiden käytön aloittamista ja vähintään kerran vuodessa sen jälkeen. Jos munuaisten vajaatoiminnan etenemisriski on suurentunut tai kyseessä on iäkäs potilas, munuaistoiminta on arvioitava tiheämmin, esim. 3–6 kuukauden välein.

Metformiinin enimmäisvuorokausiannos on hyvä jakaa 2–3 annokseen vuorokaudessa. Jos potilaan GFR-arvo on  $<$  60 ml/min, maitohappoasidoosin riskiä mahdollisesti suurentavat riskitekijät (ks. kohta 4.4) on käytävä läpi ennen kuin metformiinihoidon aloittamista harkitaan.

Mikäli Eucreas-valmisteesta ei ole saatavilla asianmukaista vahvuutta, vaikuttavia aineita on käytettävä erillisinä valmisteina kiinteän yhdistelmävalmisteen sijasta.

| GFR ml/min | Metformiini   | Vildagliptiini                          |
|------------|---|---|
| 60-89      | Enimmäisvuorokausiannos on 3000 mg. Voidaan harkita annoksen pienentämistä suhteessa munuaistoiminnan heikkenemiseen. | Annoksen säätäminen ei ole tarpeen.     |
| 45-59      | Enimmäisvuorokausiannos on 2000 mg. Aloitusannos on enintään puolet enimmäisannoksesta.                               | Kokonaisvuorokausiannos enintään 50 mg. |
| 30-44      | Enimmäisvuorokausiannos on 1000 mg. Aloitusannos on enintään puolet enimmäisannoksesta.                               |   |
| < 30       | Metformiini on vasta-aiheinen.  |   |

#### *Maksan vajaatoiminta*

Eucreasista ei tulisi käyttää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille mukaan lukien ne potilaat, joiden alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) tai aspartaattiaminotransferaasiarvo (ASAT) on ennen hoidon aloittamista 3 kertaa yli viitearvojen ylärajan (ULN, upper limit of normal) (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.8).

#### *Pediatriset potilaat*

Eucreas-valmisteen käyttöä lapsille ja nuorille (< 18-vuotiaille) ei suositella. Eucreas-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten (< 18 vuoden ikäisten) hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Antotapa

Suun kautta.

Eucreasin ottaminen ruokailun yhteydessä tai heti sen jälkeen saattaa vähentää metformiiniin liittyviä ruoansulatuselimistön oireita (ks. myös kohta 5.2).

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Akuutti metabolinen asidoosi tyypistä riippumatta (esim. maitohappoasidoosi, diabeettinen ketoasidoosi)
- Diabeettinen prekooma
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min) (ks. kohta 4.4)
- Akuutit tilat, jotka voivat mahdollisesti vaikuttaa munuaistoimintaan, kuten:
  - kuivuminen,
  - vakava infektio,
  - shokki,
  - suonensisäisesti annettu jodipitoinen varjoaine (ks. kohta 4.4).
- Akuutti tai krooninen sairaus, joka voi aiheuttaa kudoshypoksiaa, kuten:
  - sydämen tai hengityselinten vajaatoiminta,
  - äskettäin sairastettu sydäninfarkti,
  - shokki.
- Maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8)
- Akuutti alkoholimyrkytys, alkoholismi
- Imetys (ks. kohta 4.6)

## 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

### Yleistä

Eucreas ei korvaa insuliinia tarvitsevien potilaiden insuliinihoitoa. Eucreasta ei tulisi käyttää tyypin 1 diabetesta sairastavien potilaiden hoidossa.

### Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoosi on hyvin harvinainen mutta vakava metabolinen komplikaatio, jota ilmenee useimmiten munuaistoiminnan akuutin heikkenemisen yhteydessä tai kardiorespiratorisen sairauden tai sepsiksen yhteydessä. Munuaistoiminnan akuutin heikkenemisen yhteydessä metformiinia kertyy elimistöön, mikä suurentaa maitohappoasidoosin riskiä.

Nestehukan (vaikea ripuli tai oksentelu, kuume tai vähentynyt nesteen saanti) yhteydessä metformiinin käyttö on tauotettava, ja on suositeltavaa ottaa yhteys terveydenhuoltohenkilöstöön.

Jos potilas saa metformiinihoitoa, munuaistoimintaa potentiaalisesti heikentävien lääkevalmisteiden (kuten verenvainelääkkeiden, diureettien ja tulehduskipulääkkeiden) käyttö on aloitettava varoen. Muita maitohappoasidoosin riskitekijöitä ovat liiallinen alkoholinkäyttö, maksan vajaatoiminta, huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, ketoosi, pitkittynyt paasto ja kaikki tilat, joihin liittyy hypoksiaa, sekä maitohappoasidoosia potentiaalisesti aiheuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Potilaille ja/tai hoitajille on kerrottava maitohappoasidoosin riskistä. Maitohappoasidoosin tyyppioireita ovat asidoottinen hengenahdistus, vatsakipu, lihaskrampit, voimattomuus ja hypotermia. Tilan edetessä kehittyy kooma. Jos potilaalla epäillään näitä oireita, hänen on lopetettava metformiinin käyttö ja hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon. Diagnostisia laboratoriolöydöksiä ovat veren matala pH (< 7,35), suurentunut plasman laktaattipitoisuus (> 5 mmol/l), suurentunut anionivaje ja suurentunut laktaatti-pyruvaattisuhde.

### Jodivarjoaineiden anto

Jodivarjoaineiden intravaskulaarinen anto voi johtaa varjoainenefropatiaan, joka johtaa metformiinin kumuloitumiseen ja maitohappoasidoosin riskin suurenemiseen. Metformiinihoito on lopetettava ennen kuvantamistutkimusta tai sen yhteydessä ja aloitettava uudelleen vasta vähintään 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi; ks. kohdat 4.2 ja 4.5.

### Munuaistoiminta

GFR-arvo on arvioitava ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen, ks. kohta 4.2. Metformiini on vasta-aiheinen potilailla, joiden GFR-arvo on < 30 ml/min, ja se on tauotettava, jos potilaalla on jokin munuaistoimintaan vaikuttava tila, ks. kohta 4.3.

Samanaikaisesti on käytettävä varoen lääkevalmisteita, jotka voivat vaikuttaa munuaistoimintaan, aiheuttaa merkittäviä hemodynaamisia muutoksia tai estää munuaiskuljetusta ja lisätä systeemistä metformiinialtistusta (ks. kohta 4.5).

## Maksan vajaatoiminta

Eucreasta ei tulisi käyttää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, mukaan lukien ne potilaat, joiden ALAT- tai ASAT-arvo on ennen hoidon aloittamista 3 kertaa yli viitearvojen ylärajan (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.8).

### Maksaentsyymien seuranta

Vildagliptiinin käyttöön liittyneitä, harvinaisia maksan toiminnan häiriöitä (mukaan lukien hepatiitti) on raportoitu. Näissä tapauksissa potilaat olivat yleensä oireettomia eikä kliinisiä jälkiseurauksia ilmennyt. Maksan toimintakokeiden tulokset palautuivat normaaleiksi hoidon keskeyttämisen jälkeen. Ennen Eucreas-hoidon aloittamista tulee ottaa maksan toimintakokeet potilaan maksan toiminnan selvittämiseksi. Maksan toimintaa tulee seurata Eucreas-hoidon aikana kolmen kuukauden välein ensimmäisen hoitovuoden aikana sekä ajoittain sen jälkeen. Jos potilaan transaminaasiarvot suurenevät, hänen tilaansa on seurattava toisen maksan toimintakokeen avulla löydöksen varmistamiseksi ja tilaa on sen jälkeen seurattava usein tehtävillä maksan toimintakokeilla siihen saakka, kunnes poikkeavuus(det) palautuu(uvat) normaal(e)iksi. Jos potilaan ASAT- tai ALAT-arvo suurenee kolminkertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden tai suuremmaksi, suositellaan Eucreas-hoidon lopettamista. Potilaiden, joille kehittyy keltaisuutta tai muita maksan toiminnan häiriöön viittaavia merkkejä, tulee keskeyttää Eucreaksen käyttö.

Eucreas-hoitoa ei tule aloittaa uudelleen Eucreas-hoidon lopettamisen ja maksan toimintakokeiden tulosten normalisoitumisen jälkeen.

## Ihomuutokset

Ei-kliinisissä toksisuustutkimuksissa ilmoitettiin apinoiden raajoissa esiintyneen ihovaurioita, kuten rakkuloita ja haavaumia (ks. kohta 5.3). Vaikka iholeesioiden esiintyvyyden ei havaittu suurentuvan kliinisissä tutkimuksissa, oli tieto vähäistä potilaista, joilla oli diabeettisia ihokomplikaatioita. Lisäksi markkinoille tulon jälkeen on raportoitu rakkulaisia ja hilseileviä iholeesioita. Sen vuoksi suositellaan diabetespotilaiden hoitoon liittyvää rutiiniluonteista ihomuutosten, kuten rakkuloiden ja haavaumien muodostumisen, seuraamista.

## Akuutti haimatulehdus

Vildagliptiinihoitoon liittyy akuutin haimatulehduksen riski. Potilaille pitää kertoa akuutin haimatulehduksen tyypillisistä oireista.

Jos haimatulehdusta epäillään, tulee vildagliptiinin käyttö lopettaa. Vildagliptiinihoitoa ei tule aloittaa uudestaan, mikäli epäily akuutista haimatulehduksesta vahvistuu. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on aikaisemmin ollut akuutti haimatulehdus.

## Hypoglykemia

Sulfonyyliureoiden tiedetään aiheuttavan hypoglykemiaa. Potilailla, jotka saavat vildagliptiiniä yhdessä sulfonyyliurean kanssa, voi olla hypoglykemiariski. Tästä syystä sulfonyyliurea-annoksen pienentämistä voidaan harkita hypoglykemiariskin pienentämiseksi.

## Leikkaushoito

Metformiinihoito on tauotettava yleisanestesiassa tai spinaali- tai epiduraalianestesiassa tehtävän leikkauksen yhteydessä. Hoito voidaan aloittaa uudelleen aikaisintaan 48 tunnin kuluttua leikkauksesta tai peroraalisen ravitsemuksen aloittamisesta, mikäli munuaistoiminta on arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi.

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Eucreaksella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Seuraavat tiedot perustuvat yksittäisistä vaikuttavista aineista saatavilla olevaan tietoon.

### Vildagliptiini

Yhteisvaikutusten todennäköisyys samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden kanssa on vildagliptiinihoidossa vähäinen. Koska vildagliptiini ei ole sytokromi P (CYP) 450 -entsyymin substraatti eikä se estä eikä indusoi CYP 450 -entsyymejä, sillä ei todennäköisesti ole yhteisvaikutuksia sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka ovat näiden entsyymien substraatteja, estäjiä tai indusioijia.

Suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden pioglitatsonin, metformiinin ja glibenklamidin yhdistelmähoidosta vildagliptiinin kanssa tehtyjen kliinisten tutkimusten tulokset eivät ole osoittaneet kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia kohderyhmässä.

Terveille koehenkilöille tehty digoksiini (P-glykoproteiinin substraatti) ja varfariini (CYP2C9 substraatti) -lääkeyhteisvaikutustutkimukset eivät ole osoittaneet kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia samanaikaisen vildagliptiinin annon yhteydessä.

Lääkkeiden yhteisvaikutuksia terveissä koehenkilöissä on tutkittu amlodipiinin, ramipriilin, valsartaanin ja simvastatiinin kanssa. Näissä tutkimuksissa ei havaittu kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia samanaikaisen vildagliptiinin annon yhteydessä. Tätä ei ole kuitenkaan tutkittu kohderyhmässä.

### Yhdistelmähoito angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjien (ACE:n estäjien) kanssa

Angioedeeman riski saattaa olla suurentunut potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti ACE:n estäjiä (ks. kohta 4.8).

Tietyt lääkeaineet, kuten tiatsidit, kortikosteroidit, kilpirauhaslääkkeet ja sympatomimeetit, saattavat heikentää vildagliptiinin, kuten muidenkin suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden, hypoglykeemistä vaikutusta.

### Metformiini

#### Samanaikaista käyttöä ei suositella

##### Alkoholi

Alkoholi-intoksikaatioon liittyy suurentunut maitohapposidoosin riski etenkin paaston, vajaan ravitsemuksen tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä.

##### Jodivarjoaineet

Metformiinihoito on lopetettava ennen kuvantamistutkimusta tai sen yhteydessä ja aloitettava uudelleen vasta vähintään 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi; ks. kohdat 4.2 ja 4.4.

### Varotoimia vaativat yhdistelmät

Jotkin lääkevalmisteet voivat huonontaa munuaistoimintaa, mikä voi suurentaa maitohappoasidoosin riskiä. Tällaisia ovat esimerkiksi tulehduskipulääkkeet, myös selektiiviset syklo-oksigenaasi [COX] II:n estäjät, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat ja diureetit, etenkin loop-diureetit. Munuaistoiminnan tarkka seuranta on tarpeen, jos tällaisia valmisteita otetaan käyttöön tai käytetään yhdessä metformiinin kanssa.

Glukokortikoideilla, beeta-2-agonisteilla ja diureeteilla on luontainen hyperglykeeminen vaikutus. Potilaalle on kerrottava tästä ja veren glukoosipitoisuutta on seurattava useammin, erityisesti hoidon alussa. Eucreaksen annostusta pitää tarvittaessa muuttaa samanaikaisen hoidon aikana ja hoidon päättyessä.

Angiotensiinikonvertaasin (ACE) estäjät voivat pienentää veren glukoosipitoisuutta. Diabeteslääkkeen annosta pitää tarvittaessa muuttaa kyseisten hoitojen aikana ja hoidon päättyessä.

Samanaikainen käyttö lääkevalmisteiden kanssa, jotka estävät metformiinin munuaiseliminaatioon osallistuvia yleisiä munuaistubulusten kuljetusmekanismeja (esim. orgaanisten kationien kuljettaja 2:n [OCT2] / monilääke- ja toksisten aineiden ekstrusion kuljettajan [MATE, multidrug and toxin extrusion transporter] estäjät kuten ranolatsiini, vandetanibi, dolutegraviiri ja simetidiini), voi lisätä systeemistä metformiinaltistusta.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja Eucreaksen käytöstä raskaana oleville naisille. Vildagliptiinin osalta eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta suurten annosten yhteydessä. Metformiinin osalta eläinkokeet eivät ole osoittaneet lisääntymistoksisuutta. Metformiinilla ja vildagliptiinillä tehdyissä eläinkokeissa ei ole ilmennyt todisteita teratogeenisistä vaikutuksista. Sen sijaan sikiötoksisia vaikutuksia on ilmennyt emolle toksisilla annoksilla (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Eucreasta ei pidä käyttää raskauden aikana.

### Imetys

Olemassa olevat tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet metformiinin ja vildagliptiinin erittyvän rintamaitoon. Ei tiedetä, erittyykö vildagliptiini ihmisen rintamaitoon, mutta metformiini erittyy ihmisen rintamaitoon pieninä määrinä. Sekä metformiiniin liittyvän vastasyntyneen hypoglykemian mahdollisen riskin että vildagliptiinin osalta puuttuvien, ihmisiin liittyvien tietojen vuoksi Eucreasta ei tulisi käyttää imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

### Hedelmällisyys

Eucreaksella ei ole tehty tutkimuksia lääkkeen vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).



#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Potilaiden, joilla ilmenee haittavaikutuksena heitehuimausta, on vältettävä ajamista ja koneiden käyttämistä.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Turvallisuustiedot kattavat 6 197 potilasta, jotka saivat satunnaistetuissa plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa vildagliptiinia/metformiinia. Näistä potilaista 3 698 potilasta sai vildagliptiinia/metformiinia ja 2 499 potilasta sai plaseboa/metformiinia.

Eucreaksella ei ole tehty kliinisiä hoitotutkimuksia. Bioekvivalenssi Eucreaksen ja samaan aikaan annetun vildagliptiinin ja metformiinin välillä on kuitenkin osoitettu (ks. kohta 5.2).

Suurin osa haittavaikutuksista oli lieviä ja ohimeneviä eivätkä ne vaatineet hoidon keskeyttämistä. Haittavaikutusten ja iän, rodun, altistuksen keston tai vuorokausiannoksen välillä ei havaittu yhteyttä. Vildagliptiinihoitoon liittyy haimatulehduksen riski. Metformiinihoidosta johtuvaa maitohappoasidoosia on raportoitu erityisesti potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.4).

##### Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

Vildagliptiinia kaksoissokkoutetuissa kliinisissä tutkimuksissa monoterapiana ja yhdistelmähoitona saaneilla potilailla esiintyneet, raportoidut haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa elinjärjestelmittään ja absoluuttisen esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 1 Ilmoitetut haittavaikutukset potilailla, jotka saivat vildagliptiinia ja metformiinia (erillisinä valmisteina tai kiinteänä yhdistelmävalmisteena), tai yhdessä muiden diabeteshoitojen kanssa kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen**

| <b>Elinjärjestelmä - haittavaikutus</b>  | <b>Esiintymistiheys</b> |
|--|-------------------------|
| <b>Infektiot</b>   |                         |
| Ylähengitystieinfektio   | Yleinen                 |
| Nasofaryngiitti  | Yleinen                 |
| <b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>   |                         |
| Hypoglykemia   | Melko harvinainen       |
| Ruokahaluttomuus   | Melko harvinainen       |
| Vähentynyt B <sub>12</sub> -vitamiinin imeytyminen ja maitohapposidoosi  | Hyvin harvinainen*      |
| <b>Hermosto</b>  |                         |
| Heitehuimaus   | Yleinen                 |
| Päänsärky  | Yleinen                 |
| Vapina   | Yleinen                 |
| Metallin maku suussa   | Melko harvinainen       |
| <b>Ruoansulatuselimistö</b>  |                         |
| Oksentelu  | Yleinen                 |
| Ripuli   | Yleinen                 |
| Pahoinvointi   | Yleinen                 |
| Ruokatorven refluksitauti  | Yleinen                 |
| Ilmavaivat   | Yleinen                 |
| Ummetus  | Yleinen                 |
| Vatsakipu, ylävatsakipu  | Yleinen                 |
| Haimatulehdus  | Melko harvinainen       |
| <b>Maksa ja sappi</b>  |                         |
| Hepatiitti   | Melko harvinainen       |
| <b>Iho ja ihonalainen kudος</b>  |                         |
| Voimakas hikoilu   | Yleinen                 |
| Kutina   | Yleinen                 |
| Ihottuma   | Yleinen                 |
| Dermatiitti  | Yleinen                 |
| Eryteema   | Melko harvinainen       |
| Nokkosihottuma   | Melko harvinainen       |
| Hilseilevät ja rakkulaiset ihovauriot, mukaan lukien rakkulainen pemfigoidi  | Tuntematon <sup>†</sup> |
| Ihovaskuliitti   | Tuntematon <sup>†</sup> |
| <b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>   |                         |
| Nivelsärky   | Yleinen                 |
| Lihassärky   | Melko harvinainen       |
| <b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>   |                         |
| Voimattomuus   | Yleinen                 |
| Uupumus  | Melko harvinainen       |
| Vilunväristykset   | Melko harvinainen       |
| Perifeerinen turvotus  | Melko harvinainen       |
| <b>Tutkimukset</b>   |                         |
| Poikkeavia maksan toimintakokeiden tuloksia  | Melko harvinainen       |
| * Ilmoitettuja haittavaikutuksia potilailla, jotka saivat metformiinia monoterapiana, ja joita ei havaittu potilailla, jotka saivat vildagliptiinia ja metformiinia kiinteänä yhdistelmävalmisteena. Ohjataan metformiinin valmisteyhteenvedoon lisätietojen saamiseksi. |                         |
| † Perustuen markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen.   |                         |

## Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

### Vildagliptiini

#### *Maksan vajaatoiminta*

Harvinaisia, vildagliptiinin käytön yhteydessä ilmenneitä maksan toiminnan häiriöitä (mukaan lukien hepatiitti) on raportoitu. Näissä tapauksissa potilaat olivat yleensä oireettomia eikä kliinisiä jälkiseurauksia ilmennyt. Maksan toiminta palautui normaaliksi hoidon keskeyttämisen jälkeen. ALAT- tai ASAT-arvojen suurenemista vähintään kolme kertaa yli viitearvojen ylärajan (suurentuneet arvot vähintään kahdella peräkkäisellä mittauskerralla tai viimeisellä hoidon aikaisella tutkimuskäynnillä tehdyn määrittelyn yhteydessä) ilmeni enintään 24 viikkoa kestäneissä kontrolloiduissa monoterapia- ja lisälääkitystutkimuksissa 0,2 %:lla vildagliptiinia 50 mg kerran vuorokaudessa saaneista, 0,3 %:lla vildagliptiinia 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja 0,2 %:lla vertailuvalmisteita saaneista. Nämä transaminaasiarvojen nousut eivät yleensä aiheuttaneet oireita, eivätkä ne olleet luonteeltaan eteneviä. Niihin ei myöskään liittynyt kolestaasia eikä keltaisuutta.

#### *Angioedeema*

Angioedeemaa on ilmoitettu esiintyneen vildagliptiinin käytön yhteydessä harvinaisina tapauksina yhtä harvoin kuin verrokeilla. Tapauksia ilmoitettiin useammin, kun vildagliptiinia annettiin yhdistelmänä ACE:n estäjän kanssa. Suurin osa tapauksista oli vaikeusasteeltaan lieviä ja ne hävisivät, kun vildagliptiinihoitoa jatkettiin.

#### *Hypoglykemia*

Hypoglykemia oli melko harvinaista, kun vildagliptiinia (0,4 %) käytettiin monoterapiana vertailuvalmistekontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa aktiivisen vertailuvalmisteen tai plasebon kanssa (0,2 %). Vaikeita tai vakavia hypoglykemia tapauksia ei ilmoitettu. Kun vildagliptiinia käytettiin lisälääkityksenä metformiinin kanssa, hypoglykemiaa ilmeni 1 %:lla vildagliptiinia saaneista potilaista ja 0,4 %:lla plaseboa saaneista potilaista. Kun pioglitatsoni lisättiin, hypoglykemiaa ilmeni 0,6 %:lla vildagliptiinia saaneista potilaista ja 1,9 %:lla plaseboa saaneista potilaista. Kun sulfonyyliurea lisättiin, hypoglykemiaa ilmeni 1,2 %:lla vildagliptiinia saaneista potilaista ja 0,6 %:lla plaseboa saaneista potilaista. Kun sulfonyyliurea ja metformiini lisättiin, hypoglykemiaa ilmeni 5,1 %:lla vildagliptiinia saaneista potilaista ja 1,9 %:lla plaseboa saaneista potilaista. Potilailla, jotka ottivat vildagliptiinia yhdessä insuliinin kanssa, hypoglykemian esiintyvyys oli 14 % vildagliptiinia saaneilla ja 16 % plaseboa saaneilla.

### Metformiini

#### *Vähentynyt B<sub>12</sub>-vitamiinin imeytyminen*

Pitkäkestoiseen metformiinihoitoon on hyvin harvoin liittynyt vähentynyt B<sub>12</sub>-vitamiinin imeytyminen ja alentunut pitoisuus seerumissa. Jos potilaalla esiintyy megaloplastista anemiam, tulee tämä vaikutus ottaa huomioon taudin alkuperää selvitetessä.

#### *Maksan toiminta*

Yksittäisiä raportteja maksan toimintakoepoikkeamista tai hepatiitista, jotka ovat parantuneet metformiinihoidon keskeyttämisen jälkeen.

#### *Ruoansulatuselimistön häiriöt*

Ruoansulatuselimistön haittavaikutuksia esiintyy useimmin hoidon alkuvaiheessa ja useammissa tapauksissa ne häviävät itsestään. Näiden oireiden välttämiseksi suositellaan, että metformiini otetaan 2 päiväannoksena aterioiden aikana tai niiden jälkeen. Myös annoksen suurentaminen hitaasti voi parantaa mahasuolikanavan sietokykyä.

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

Eucreaksen yliannostuksesta ei ole tietoa.

### Vildagliptiini

Tiedot vildagliptiiniyliannostuksesta ovat vähäiset.

### Oireet

Tiedot vildagliptiiniyliannostuksen todennäköisistä oireista on saatu terveille koehenkilöille tehdystä siedettävyyttutkimuksesta, joissa koehenkilöille annettiin suurenevia annoksia vildagliptiiniä 10 vuorokauden ajan. 400 mg annoksella kolmelle koehenkilölle ilmaantui lihaskipua ja yksittäisissä tapauksissa lievää ja ohimenevää parestesiaa, kuumetta, turvotusta sekä ohimenevää lipaasiarvojen suurenemista. 600 mg annoksella yhdelle potilaalle ilmaantui käsien ja jalkojen turvotusta sekä kreatiinifosfokinaasi- ja ASAT-, C-reaktiivisen proteiinin (CRP) ja myoglobiiniarvojen suurenemista. Kolmelle muulle potilaalle ilmaantui jalkojen turvotusta, joista kahdessa tapauksessa esiintyi myös parestesiaa. Kaikki oireet ja laboratorioarvojen poikkeavuudet hävisivät ilman hoitoa tutkimuslääkityksen lopettamisen jälkeen.

### Metformiini

Suuri metformiinin yliannos (tai samanaikainen maitohapposidoosin riski) voi johtaa maitohapposidoosiin, joka on lääketieteellinen hätätapaus ja vaatii sairaalahoitoa.

### Hoito

Hemodialyysi on tehokkain tapa poistaa elimistöstä metformiini. Vildagliptiiniä ei kuitenkaan voida poistaa verestä hemodialyysillä, vaikka sen pääasiallinen hydrolyysimetaboliitti (LAY 151) voidaan. Elintoimintoja tukevaa hoitoa suositellaan.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, oraalisten veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: A10BD08

### Vaikutusmekanismi

Eucreaksessa on yhdistetty kaksi diabeteslääkettä, joiden vaikutusmekanismit vahvistavat toisiaan hoidettaessa tyypin 2 diabetespotilaiden sokeritasapainoa: vildagliptiini, joka kuuluu saarekesolujen toimintaa tehostavien lääkeaineiden ryhmään ja metformiinihydrokloridi, joka kuuluu biguanideihin.

Vildagliptiini, joka kuuluu saarekesolujen toimintaa tehostavien lääkeaineiden ryhmään, on dipeptidyyli peptidaasi 4:n (DPP-4) voimakas ja selektiivinen estäjä. Metformiini taas vähentää endogeenistä sokerintuotantoa maksassa.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

### Vildagliptiini

Vildagliptiini vaikuttaa pääasiassa estämällä DPP-4:ää. DPP-4 on entsyymi, joka vastaa inkretiinihormonien, GLP-1 (glukagonin kaltainen peptidi-1) ja GIP (glukoosiriippuvainen insulinothropinen polypeptidi), hajoamisesta.

Vildagliptiinin antaminen johtaa DPP-4:n toiminnan nopeaan ja täydelliseen estymiseen, mikä johtaa endogeenisten inkretiinihormonien, GLP-1 ja GIP, pitoisuuksien suurenemiseen sekä paastotilassa että ruokailun jälkeen.

Vildagliptiini parantaa beetasolujen herkkyyttä glukoosille suurentamalla sisäsyntyisten inkretiinihormonien pitoisuuksia, mikä johtaa glukoosista riippuvaisen insuliinin erityksen paranemiseen. Vuorokausiannoksina 50–100 mg tyypin 2 diabetesta sairastaville annettu vildagliptiinihoito paransi huomattavasti beetasolujen toimintaa osoittavia markkereita, kuten HOMA- $\beta$ :aa (Homeostasis Model Assessment- $\beta$ ), proinsuliinin suhdetta insuliiniin sekä beetasolujen vasteita lyhyin väliajoin otettuihin näytteisiin perustuvassa ateriarasituskokeessa. Vildagliptiini ei stimuloi diabetesta sairastamattomien (normaali sokeritasapaino) insuliinin eritystä eikä pienennä veren glukoosipitoisuutta.

Vildagliptiinistä aiheutuva endogeenisen GLP-1-pitoisuuden nousu parantaa myös alfasolujen herkkyyttä glukoosille, mikä johtaa glukoositason kannalta tarkoituksenmukaisempaan glukagonin eritykseen.

Inkretiinihormonipitoisuuksien suurenemisen aiheuttama insuliini/glukagoni -suhteen kasvun voimistuminen hyperglykemian aikana johtaa maksan glukoosituotannon vähenemiseen paastotilassa ja ruokailun jälkeen, mikä puolestaan johtaa sokeripitoisuuden pienentämiseen.

Suurentuneen GLP-1 -pitoisuuden tiedetään hidastavan mahalaukun tyhjenemistä, mutta tällaista ei havaittu vildagliptiinihoidon yhteydessä.

### Metformiini

Metformiini on biguanidiryhmään kuuluva antihyperglykeeminen aine, joka alentaa plasman glukoosipitoisuutta sekä aterioiden välillä että niiden jälkeen. Se ei kiihdytä insuliinin eritystä, eikä siten aiheuta hypoglykemiaa eikä lisääntynyttä painon nousua.

Metformiini voi alentaa glukoosipitoisuutta kolmella tavalla:

- alentamalla maksan glukoosituotantoa estäen glukoneogeneesia ja glykogenolyysiä;
- lisäämällä hieman insuliiniherkkyyttä lihaksissa, parantamalla perifeeristä glukoosin soluunottoa ja käyttöä;
- hidastamalla glukoosin imeytymistä suolistossa.

Metformiini kiihdyttää solunsisäistä glykogeenisynteesiä vaikuttamalla glykogeenisyntaasiin ja lisäämällä erityisten glukoosin kuljettajaproteiinien (GLUT-1 ja GLUT-4) kuljetuskapasiteettia.

Metformiinilla on edullinen vaikutus ihmisen rasva-aineenvaihduntaan riippumatta sen vaikutuksesta kohonneeseen verensokeripitoisuuteen. Tämä on osoitettu terapeuttisilla annoksilla kontrolloiduissa keskipitkä- ja pitkäkestoisissa kliinisissä tutkimuksissa: metformiini alentaa seerumin kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli- ja triglyseridipitoisuutta.

Satunnaistettu seuranta tutkimus (UKPDS) (UK Prospective Diabetes Study) on osoittanut intensiivisen verensokeripitoisuuden kontrollin pitkäaikaishyödyt tyypin 2 diabeteksessa aikuisille. Tulokset osoittivat, että ylipainoisten metformiinilla hoidettujen potilaiden, joilla pelkkä ruokavaliohoito oli epäonnistunut:

- minkä tahansa diabetekseen liittyvän komplikaation absoluuttinen riski väheni merkittävästi metformiini ryhmässä (29,8 tapausta/1 000 potilasvuotta) pelkästään ruokavaliolla hoidettuun ryhmään verrattuna (43,3 tapausta/1 000 potilasvuotta),  $p=0,0023$  sekä yhdistettyyn sulfonyyliurea ja insuliinimonoterapiaryhmään verrattuna (40,1 tapausta/1 000 potilasvuotta),  $p=0,0034$ ;
- diabetekseen liittyvän kuolleisuuden absoluuttinen riski väheni merkittävästi: metformiini ryhmä 7,5 tapausta/1 000 potilasvuotta ja pelkkää ruokavaliota noudattaneiden ryhmä 12,7 tapausta/1 000 potilasvuotta,  $p=0,017$ ;
- kokonaiskuolleisuuden absoluuttinen riski väheni merkittävästi: metformiini ryhmä 13,5 tapausta/1 000 potilasvuotta verrattuna pelkkää ruokavaliota noudattaneiden ryhmään 20,6 tapausta/1 000 potilasvuotta, ( $p=0,011$ ) sekä yhdistettyyn sulfonyyliurea ja insuliinimonoterapiaryhmään verrattuna 18,9 tapausta/1 000 potilasvuotta ( $p=0,021$ );
- sydäninfarktitaapusten absoluuttinen riski väheni merkittävästi: metformiini ryhmässä 11 tapausta/1 000 potilasvuotta, pelkkää ruokavaliota noudattaneiden ryhmässä 18 tapausta/1 000 potilasvuotta, ( $p=0,01$ ).

## Kliininen teho ja turvallisuus

Niiden potilaiden hoidon tehostaminen vildagliptiinillä, jotka eivät olleet tyydyttävässä hoitotasapainossa metformiinimonoterapialla, johti 6 kuukauden hoidon jälkeen tilastollisesti merkitseviin HbA<sub>1c</sub>-arvojen laskuihin verrattuna lumelääkkeeseen (ryhmien väliset erot verrattuna lumelääkkeeseen -0,7 % 50 mg vildagliptiini-annoksella ja -1,1 % 100 mg vildagliptiini-annoksella). Tilastollisesti merkittävästi suurempi osa potilaista saavutti  $\geq 0,7$  % HbA<sub>1c</sub>-arvojen laskun lähtötilanteesta molemmissa vildagliptiini plus metformiini -ryhmissä (50 mg annoksella 46 % potilaista ja 100 mg annoksella 60 % potilaista) kuin metformiini plus lumelääke -ryhmässä (20 % potilaista).

24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, joka tehtiin potilaille, jotka eivät olleet saavuttaneet riittävää hoitovastetta metformiinilla (keskimääräinen vuorokausiannos: 2020 mg), verrattiin vildagliptiinia (50 mg kahdesti vuorokaudessa) pioglitatsoniin (30 mg kerran vuorokaudessa). Keskimääräinen HbA<sub>1c</sub>-arvon lasku 8,4 %:n lähtötasosta oli vildagliptiinia metformiinin lisäksi saaneilla -0,9 % ja pioglitatsonia metformiinin lisäksi saaneilla -1,0 %. Pioglitatsonia metformiinin lisäksi saaneiden potilaiden paino nousi keskimäärin 1,9 kg, kun vildagliptiinia metformiinin lisäksi saaneiden potilaiden paino nousi 0,3 kg.

Kaksi vuotta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, joka tehtiin metformiinilla hoidetuille potilaille (keskimääräinen vuorokausiannos: 1894 mg), vildagliptiinia (50 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin glimepiridiin (ad 6 mg/vrk - keskimääräinen annos 2 vuoden kohdalla: 4,6 mg). Yhden vuoden kuluttua keskimääräinen HbA<sub>1c</sub>-arvon lasku lähtötason keskimääräisestä HbA<sub>1c</sub>-arvosta 7,3 % oli -0,4 % vildagliptiinia metformiinin lisäksi saaneilla ja -0,5 % glimepiridiä metformiinin lisäksi saaneilla. Muutos painossa oli vildagliptiini-ryhmässä -0,2 kg ja glimepiridiryhmässä +1,6 kg. Hypoglykemian esiintyvyys oli merkitsevästi alhaisempi vildagliptiini-ryhmässä (1,7 %) kuin glimepiridiryhmässä (16,2 %). Tutkimuksen päättyessä (2 vuotta) HbA<sub>1c</sub>-arvo oli lähtötason mukainen molemmissa hoitoryhmissä ja erot painonmuutoksen sekä hypoglykemioiden suhteen säilyivät.

52 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa vildagliptiinia (annoksella 50 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin gliklatsidiin (keskimääräinen vuorokausiannos: 229,5 mg) sellaisten potilaiden hoidossa, jotka eivät olleet saavuttaneet riittävää hoitovastetta metformiinilla (metformiiniannos lähtötasossa 1928 mg/vrk). Yhden vuoden kuluttua keskimääräinen HbA<sub>1c</sub>-arvon lasku oli -0,81 % metformiinin lisäksi vildagliptiinia saaneiden potilaiden ryhmässä (keskimääräinen HbA<sub>1c</sub>-arvo lähtötasossa: 8,4 %) ja -0,85 % metformiinin lisäksi gliklatsidia saaneiden ryhmässä (keskimääräinen HbA<sub>1c</sub>-arvo lähtötasossa: 8,5 %). Tutkimuksessa saavutettiin tilastollinen samanarvoisuus (non-inferiority) (95 %:n luottamusväli -0,11 – 0,20). Vildagliptiini-ryhmässä painonmuutos oli +0,1 kg verrattuna +1,4 kg:n painon nousuun gliklatsidiryhmässä.

24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, joka tehtiin potilaille, jotka eivät aiemmin olleet saaneet lääkettä, arvioitiin vildagliptiinin ja metformiinin kiinteän yhdistelmäannoksen (annos nostettiin asteittain kahdesti vuorokaudessa annosteltavaan annokseen 50 mg/500 mg tai 50 mg/1000 mg) tehoa aloitushoitona. Yhdistelmäannos vildagliptiini 50 mg/ metformiini 1000 mg kahdesti vuorokaudessa laski HbA<sub>1c</sub>-arvoa -1,82 %, yhdistelmäannos vildagliptiini 50 mg/ metformiini 500 mg kahdesti vuorokaudessa laski HbA<sub>1c</sub>-arvoa -1,61 %, metformiini 1000 mg kahdesti vuorokaudessa -1,36 % ja vildagliptiini 50 mg kahdesti vuorokaudessa -1,09 %, kun lähtötason keskimääräinen HbA<sub>1c</sub>-arvo oli 8,6 %. Potilailla, joiden HbA<sub>1c</sub> -lähtötasot olivat  $\geq 10,0$  %, HbA<sub>1c</sub>-arvon laskut olivat vielä suurempia.

Vildagliptiinin (50 mg kahdesti vuorokaudessa), metformiinin ( $\geq 1500$  mg/vrk) ja glimepiridin ( $\geq 4$  mg/vrk) yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta arvioitiin 318 potilaalla 24 viikon pituisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa. Vildagliptiinin, metformiinin ja glimepiridin yhdistelmä pienensi HbA<sub>1c</sub>-arvoa merkitsevästi verrattuna lumelääkkeeseen, metformiinin ja glimepiridin yhdistelmään. Lumehoitoon verrattuna HbA<sub>1c</sub>-arvo pieneni keskimäärin 0,76 % lähtötilanteen HbA<sub>1c</sub>-keskiarvosta 8,8 %.

Tyyppin 2 diabetespotilaille tehdyssä viiden vuoden pituisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (VERIFY) verrattiin vaikutusta potilailla, joilla oli äskettäin todettu tyyppin 2 diabetes ja jotka saivat vildagliptiinia ja metformiinia sisältävää varhaista yhdistelmähoitoa (N = 998) tai alkuvaiheen tavanomaista metformiininoterapiaa ja sen jälkeistä yhdistelmähoitoa vildagliptiinin kanssa (sekventiaalisen hoidon ryhmä) (N = 1 003). Yhdistelmähoito (vildagliptiini 50 mg kahdesti vuorokaudessa + metformiini) pienensi vahvistettuun ensimmäisen hoidon epäonnistumiseen (HbA<sub>1c</sub>-arvo  $\geq$  7 %) kuluneen ajan suhteellista riskiä tilastollisesti merkitsevästi ja kliinisesti merkittävästi metformiininoterapiaan verrattuna 5 tutkimusvuoden aikana tyyppin 2 diabetespotilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa (riskitehysuhde [95 % lv]: 0,51 [0,45; 0,58]; p < 0,001). Ensimmäisen hoidon epäonnistumisen (HbA<sub>1c</sub>-arvo  $\geq$  7 %) ilmaantuvuus oli 429 (43,6 %) potilasta yhdistelmähoitoon ryhmässä ja 614 (62,1 %) potilasta sekventiaalisen hoidon ryhmässä.

24 viikon pituiseen, satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun tutkimukseen osallistui 449 potilasta. Tutkimuksessa arvioitiin vildagliptiinin (50 mg kahdesti vuorokaudessa) ja vakaa-annoksisen perus- tai sekoiteinsuliinin yhdistelmän (keskimääräinen vuorokausiannos 41 yksikköä) tehoa ja turvallisuutta samanaikaisesti käytettävän metformiinin kanssa (N=276) tai ilman samanaikaisesti käytettävää metformiinia (N=173). Vildagliptiinin ja insuliinin yhdistelmä pienensi HbA<sub>1c</sub>-arvoa merkitsevästi verrattuna lumelääkkeeseen. Lumehoitoon verrattuna HbA<sub>1c</sub>-arvo pieneni koko populaatiossa keskimäärin 0,72 % lähtötilanteen HbA<sub>1c</sub>-keskiarvosta 8,8 %. Insuliinia ja metformiinia samanaikaisesti saaneessa alaryhmässä HbA<sub>1c</sub>-arvo pieneni keskimäärin 0,63 % ja pelkkää insuliinia saaneessa alaryhmässä 0,84 % lumehoitoon verrattuna. Hypoglykemian ilmaantuvuus koko populaatiossa oli vildagliptiiniiryhmässä 8,4 % ja lumeryhmässä 7,2 %. Vildagliptiiniä saaneilla potilailla ei esiintynyt painonnousua (+0,2 kg). Lumelääkettä saaneilla esiintyi painonlaskua (-0,7 kg).

Toiseen 24 viikon pituiseen tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli pidemmälle edennyt tyyppin 2 diabetes ja joiden hoitotasapaino oli riittämätön, kun käytössä oli insuliini (lyhytvaikutteinen ja pidempivaikutteinen, keskimääräinen insuliiniannos 80 ky/vrk). Kun vildagliptiini (50 mg kahdesti vuorokaudessa) lisättiin insuliinihoitoon, HbA<sub>1c</sub>-arvo pieneni keskimäärin tilastollisesti merkitsevästi enemmän (0,5 %) kuin lumelääkkeen ja insuliinin yhdistelmää käytettäessä (0,2 %). Hypoglykemian ilmaantuvuus oli vähäisempää vildagliptiiniiryhmässä (22,9 %) kuin lumeryhmässä (29,6 %).

#### Sydän- ja verisuonitapahtumien riski

Meta-analysissä, jossa riippumattomasti ja prospektiivisesti todennettuja sydän- ja verisuonitapahtumia tarkasteltiin 37:ssä osin yli 2 vuotta kestäneissä faasi III ja IV kliinisissä tutkimuksissa koskien monoterapiaa ja kombinaatioterapiaa (keskimääräinen altistuminen vildagliptiinille oli 50 viikkoa ja verrokkivalmisteille 49 viikkoa), vildagliptiinihoitoon ei liittynyt suurentunutta sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä verrattuna vertailuhoitoihin. Yhdistetty päätapahtuma, todennetut merkittävät sydän- ja verisuonitapahtumat (MACE, major adverse cardiovascular events) mukaanlukien akuutti sydäninfarkti, aivohalvaus tai kardiovaskulaarinen kuolema, oli samanlainen vildagliptiinillä ja yhdistetyillä aktiivi- ja plaseboverrokeilla [Mantel-Haenszel riskisuhde (M-H RR) 0,82 (95% luottamusväli 0,61-1,11)]. Merkittäviä sydän- ja verisuonitapahtumia ilmeni 83 potilaalla 9 599:stä vildagliptiinillä hoidetusta potilaasta (0,86 %) ja 85 potilaalla 7 102:sta (1,20 %) verrokkilääkkeellä hoidetusta potilaasta. Arvioitaessa kutakin MACE-osatekijää erikseen ei havaittu yhdelläkään niistä lisääntyneitä riskiä (samanlainen M-H RR). Vahvistettuja sydämen vajaatoimintatapauksia, mukaan luettuna sairaanhoitoa vaativat sydämen vajaatoimintatapahtumat ja uudet sydämen vajaatoimintatapahtumat, raportoitiin 41:llä (0,43 %) vildagliptiinillä hoidetulla potilaalla ja 32:lla (0,45 %) verrokkilääkkeellä hoidetulla potilaalla, joilla M-H RR oli 1,08 (95 % luottamusväli 0,68–1,70).

#### Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset vildagliptiinin ja metformiinin yhdistelmän käytöstä tyyppin 2 diabetes mellituksen hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Eucreas

#### Imeytyminen

Eucreaksen bioekvivalenssi on osoitettu kolmella annosvahvuudella (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg ja 50 mg/1000 mg) vildagliptiini- ja metformiinihydrokloriditablettien vastaaviin vapaisiin yhdistelmiin verrattuna.

Ruoka ei vaikuta vildagliptiinin imeytymisen määrään eikä nopeuteen Eucreas-tableteista. Metformiinin imeytymisen nopeus ja määrä Eucreas 50 mg/1000 mg -tableteista pieneni, kun tabletit annettiin ruokailun yhteydessä, mikä näkyi  $C_{\max}$  -arvon pienenemisenä 26 %:lla, AUC -arvon pienenemisenä 7 %:lla sekä  $T_{\max}$  -arvon pidentymisenä 2,0 tunnista 4,0 tuntiin.

Seuraavat tiedot kuvastavat Eucreaksen kummankin vaikuttavan aineen farmakokineettisiä ominaisuuksia.

### Vildagliptiini

#### Imeytyminen

Paastotilassa suun kautta annettu vildagliptiini imeytyy nopeasti ja plasman huippupitoisuus havaitaan 1,7 tunnin kuluttua. Ruoka viivästyttää plasman huippupitoisuuden saavuttamista hieman 2,5 tuntiin, mutta ei muuta kokonaisaltistusta (AUC). Vildagliptiinin antaminen ruoan yhteydessä johti huippupitoisuuden ( $C_{\max}$ ) pienenemiseen (19 %) verrattuna antoon paastotilassa. Muutoksen suuruus ei kuitenkaan ole kliinisesti merkitsevä, joten vildagliptiini voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 85 %.

#### Jakautuminen

Vildagliptiini sitoutuu plasman proteiineihin heikosti (9,3 %) ja jakautuu tasaisesti plasmaan ja veren punasoluihin. Laskimoon annetun vildagliptiinin keskimääräinen jakautumistilavuus on vakaassa tilassa ( $V_{ss}$ ) 71 litraa, mikä viittaa ekstravaskulaariseen jakautumiseen.

#### Biotransformaatio

Metabolia on ihmisessä vildagliptiinin pääasiallinen eliminaatioreitti ja sen osuus eliminaatiosta on 69 % annoksesta. Pääasiallinen metaboliitti (LAY 151, 57 % annoksesta) on farmakologisesti inaktiivinen ja syano-osan hydrolyysituote. Seuraavaksi merkittävin on amidihydrolyysituote (4 % annoksesta). DPP-4 osallistuu osittain vildagliptiinin hydrolyysiin *in vivo* -tutkimuksen perusteella, jossa käytettiin rottia, joilla oli DPP-4:n puutos. Vildagliptiini ei metaboloidu mitattavissa määrin CYP 450-entsyymien kautta. Sen vuoksi CYP 450:n estäjien ja/tai -induktoreiden ei odoteta vaikuttavan vildagliptiinin metaboliseen puhdistumaan. *In vitro* -tutkimukset osoittivat, ettei vildagliptiini estä/indusoi CYP 450-entsyymejä. Vildagliptiini ei sen vuoksi todennäköisesti vaikuta CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 eikä CYP 3A4/5 -entsyymien kautta metaboloituvien samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden metaboliseen puhdistumaan.

#### Eliminaatio

Niellystä, [ $^{14}\text{C}$ ]-leimatusta vildagliptiinistä noin 85 % erittyi virtsaan ja 15 % ulosteisiin. Muuttumattomana virtsaan erittyneen vildagliptiinin osuus oli 23 % niellystä annoksesta. Kun vildagliptiiniä annettiin terveille koehenkilöille laskimoon, vildagliptiinin kokonaispuhdistuma plasmasta oli 41 l/h ja munuaispuhdistuma 13 l/h. Laskimoon annetun vildagliptiinin eliminaation keskimääräinen pooliintumisaika on noin 2 tuntia ja suun kautta annetun noin 3 tuntia.

#### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Vildagliptiinin huippupitoisuus ( $C_{\max}$ ) ja altistus (AUC) suurenevät terapeuttisilla annoksilla suunnilleen samana pysyvässä suhteessa annokseen.



### Ominaisuudet eri potilasryhmissä

Sukupuoli: Vildagliptiinin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja terveiden eri-ikäisten ja erilaisen painoindeksin (BMI) omaavien mies- ja naiskoehenkilöiden välillä. Sukupuoli ei vaikuta vildagliptiinin aikaan saamaan DPP-4:n estymiseen.

Ikä: Kun terveille, iäkkäille koehenkilöille ( $\geq 70$  -vuotiaita) annettiin vildagliptiinia 100 mg kerran vuorokaudessa, kokonaisaltistus oli 32 % ja plasman huippupitoisuus 18 % suurempi verrattuna nuoriin, terveisiin koehenkilöihin (18-40-vuotiaisiin). Näiden muutosten ei kuitenkaan katsota olevan kliinisesti merkityksellisiä. Ikä ei vaikuta vildagliptiinin aikaan saamaan DPP-4:n estymiseen.

Maksan vajaatoiminta: Vildagliptiinialtistuksessa ei ollut kliinisesti merkitseviä muutoksia (korkeintaan ~30 %) lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh A-C) sairastavilla koehenkilöillä.

Munuaisten vajaatoiminta: Lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien systeeminen vildagliptiinialtistus suureni ( $C_{\max}$  8–66 %, AUC 32–134 %) ja elimistön kokonaispuhdistuma väheni verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali.

Etniset ryhmät: Saatavissa olevat vähäiset tiedot viittaavat siihen, että rodulla ei ole merkitsevää vaikutusta vildagliptiinin farmakokinetiikkaan.

### Metformiini

#### Imeytyminen

Metformiiniannoksen nielemisen jälkeen huippupitoisuus ( $C_{\max}$ ) saavutetaan noin 2,5 tunnissa. Absoluuttinen hyötyosuus 500 mg metformiinitabletista on terveissä henkilöissä noin 50-60 %. Niellystä annoksesta ulosteisiin päätyi imeytymättömänä n. 20-30 %.

Niellyn metformiinin imeytyminen on epätäydellistä ja saturoituvaa. Metformiinin imeytymisen farmakokinetiikan arvellaan olevan epälineaarista. Tavallisilla metformiini-annoksilla ja antoväleillä saavutetaan plasman vakaan tilan pitoisuus 24-48 tunnin kuluttua ja pitoisuudet ovat yleensä alle 1 mikrog/ml. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa plasman metformiinihuippupitoisuudet ( $C_{\max}$ ) eivät ylittäneet edes maksimiannoksilla arvoa 4 mikrog/ml.

Ruoka hieman vähentää ja hidastaa metformiinin imeytymistä. 850 mg annoksesta havaittiin 40 % pienempi seerumin huippupitoisuus, 25 % lasku AUC -arvossa ja 35 minuuttia pidempi aika plasman huippupitoisuuden saavuttamisessa verrattuna paaston yhteydessä saatuihin arvoihin. Näiden arvojen pienenemisen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

#### Jakautuminen

Plasman proteiineihin sitoutuminen on merkityksetöntä. Metformiini jakautuu punasoluihin. Keskimääräinen jakautumistilavuus ( $V_d$ ) asettui välille 63-276 litraa.

#### Biotransformaatio

Metformiini erittyy muuttumattomana virtsaan. Ihmisestä ei ole havaittu metaboliitteja.

#### Eliminaatio

Metformiini eliminoituu munuaisten kautta. Metformiinin munuaispuhdistuma on  $> 400$  ml/min, mikä viittaa siihen, että metformiini eliminoituu munaiskerästen suodatuksen ja tiehyterityksen kautta. Niellyn lääkkeen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 6,5 tuntia. Kun munuaisten toiminta on heikentynyt, puhdistuma vähenee suhteessa kreatiinipuhdistumaan ja siten eliminaation puoliintumisaika pitenee, mikä johtaa plasman suurentuneisiin metformiini-annoksiin.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eucreaksen vaikuttavien aineiden yhdistelmällä on tehty 13 viikkoon asti kestäneitä eläinkokeita. Uusia, yhdistelmään liittyviä toksisia vaikutuksia ei havaittu. Seuraavat tiedot kuvaavat vildagliptiinillä tai metformiinilla erikseen tehtyjen tutkimusten löydöksiä.

#### Vildagliptiini

Koirilla havaittiin sydämensisäisten impulssien johtumisen viivästyminen vaikutuksettomalla annoksella ollessa 15 mg/kg (7-kertainen ihmisen altistukseen nähden  $C_{max:n}$  perusteella).

Hiirillä ja rotilla havaittiin alveolaaristen vaah tomaisten makrofagien kertymistä keuhkoihin. Vaikutukseton annos rotille oli 25 mg/kg (5-kertainen ihmisen annostukseen nähden AUC-arvon perusteella) ja hiirille 750 mg/kg (142-kertainen ihmisen altistukseen nähden).

Koirilla havaittiin ruoansulatuselimistön oireita, etenkin ulosteiden pehmenemistä, limaisia ulosteita, ripulia ja suurempien annosten yhteydessä verta ulosteissa. Vaikutuksetonta annosta ei tutkittu.

Vildagliptiini ei ollut mutageeninen tavanomaisissa genotoksisuutta selvittäneissä *in vitro*- ja *in vivo* - tutkimuksissa.

Hedelmällisyyttä ja alkion varhaisvaiheen kehitystä selvittäneissä rottatutkimuksissa ei tullut esiin näyttöä vildagliptiinin aiheuttamasta hedelmällisyyden, lisääntymiskyvyn tai alkion varhaiskehityksen heikkenemisestä. Alkio- ja sikiötoksisuutta arvioitiin rotilla ja kaniineilla. Rotilla havaittiin aaltomaisten kylkiluumuutosten esiintyvyyden lisääntyneen emon ruumiinpainoparametrien pienenemisen yhteydessä vaikutuksettomalla annoksella ollessa 75 mg/kg (10-kertainen ihmisen altistukseen nähden). Kaniineilla havaittiin kehitysviiveisiin viittaavia sikiön painon alenemisiä ja luuston muutoksia vain emon vaikean toksisuuden yhteydessä vaikutuksettomalla annoksella ollessa 50 mg/kg (9-kertainen ihmisen altistukseen nähden). Pre- ja postnataalista kehitystä selvittävä tutkimus tehtiin rotilla. Löydöksiä todettiin vain annoksilla  $\geq 150$  mg/kg esiintyneen emon toksisuuden yhteydessä, ja niitä olivat painon aleneminen ja ensimmäisen sukupolven jälkeläisten motoristen toimintojen heikkeneminen.

Kahden vuoden mittaisessa, rotilla tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa käytettiin enintään 900 mg/kg annoksia suun kautta (noin 200 kertaa ihmiselle suurimmilla suositelluilla annoksilla aiheutuva altistus). Vildagliptiinistä johtuvaa kasvainten esiintyvyyden lisääntymistä ei havaittu. Toinen kahden vuoden mittainen karsinogeenisuustutkimus tehtiin hiirillä ja siinä käytettiin suun kautta annettavia annoksia, jotka olivat enintään 1000 mg/kg. Rintarauhasen adenokarsinooman esiintyvyyden havaittiin lisääntyneen vaikutuksettomalla annoksella ollessa 500 mg/kg (59-kertainen ihmisen altistukseen nähden) ja hemangiosarkooman esiintyvyyden havaittiin lisääntyneen vaikutuksettomalla annoksella ollessa 100 mg/kg (16-kertainen ihmisen altistukseen nähden). Näiden kasvainten esiintyvyyden lisääntymisen hiirillä ei katsota muodostavan merkittävää riskiä ihmiselle, koska vildagliptiini ja sen pääasiallinen metaboliitti eivät ole genotoksisia, kasvaimia esiintyi vain yhdellä lajilla ja kasvaimia havaittiin vain suurilla systeemisillä altistussuhteilla.

Cynomolgus-apinoilla tehdyssä 13 viikon mittaisessa toksisuustutkimuksessa todettiin iholeesioita annoksilla  $\geq 5$  mg/kg/vrk. Niitä esiintyi johdonmukaisesti ääreisosissa (käsissä, jaloissa, korvissa ja hännässä). Annoksella 5 mg/kg/vrk (vastaa suunnilleen ihmisen altistusta 100 mg:n annoksella) havaittiin vain rakkuloita. Ne korjaantuivat hoidon jatkamisesta huolimatta eikä niihin liittynyt histopatologisia poikkeavuuksia. Ihon hilseilyä ja kuoriutumista, rupia ja hännän haavaumia, jotka korreloivat histopatologisten muutosten kanssa, havaittiin annoksilla  $\geq 20$  mg/kg/vrk (noin kolminkertainen altistus ihmisen altistukseen 100 mg:n annoksilla). Hännän nekroottisia leesioita havaittiin annoksella  $\geq 80$  mg/kg/vrk. Annoksella 160 mg/kg/vrk hoidettujen apinoiden iholeesiot eivät korjautuneet 4 viikon lääkkeettömän jakson aikana.

## Metformiini

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset metformiinista eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Hydroksipropyyliselluloosa  
Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste

Hypromelloosi  
Titaanidioksidi (E 171)  
Rautaoksidi, keltainen (E 172)  
Makrogoli 4000  
Talkki

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

PA/alu/PVC/alu 2 vuotta  
PCTFE/PVC/alu 18 kuukautta  
PVC/PE/PVDC/alu 18 kuukautta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa (läpipainopakkaus). Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Alumiini/alumiini (PA/alu/PVC/alu) -läpipainopakkaus  
Saatavilla 10, 30, 60, 120, 180 tai 360 kalvopäällysteistä tablettia sisältävissä pakkauksissa ja 120 (kaksi 60 tabletin pakkausta), 180 (kolme 60 tabletin pakkausta) tai 360 (kuusi 60 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia sisältävissä kerrannaispakkauksissa.

Polyklooritrifluoroetyleni (PCTFE/PVC/alu) -läpipainopakkaus  
Saatavilla 10, 30, 60, 120, 180 tai 360 kalvopäällysteistä tablettia sisältävissä pakkauksissa ja 120 (kaksi 60 tabletin pakkausta), 180 (kolme 60 tabletin pakkausta) tai 360 (kuusi 60 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia sisältävissä kerrannaispakkauksissa.

Polyvinyylikloridi/polyetyleni/polyvinylideenikloridi/alumiini  
(PVC/PE/PVDC/alu) -läpipainopakkaus  
Saatavilla 10, 30, 60, 120, 180 tai 360 kalvopäällysteistä tablettia sisältävissä pakkauksissa ja 120 (kaksi 60 tabletin pakkausta), 180 (kolme 60 tabletin pakkausta) tai 360 (kuusi 60 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia sisältävissä kerrannaispakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja tai tablettivahvuuksia ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Eucreas 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/07/425/001–006  
EU/1/07/425/013–015  
EU/1/07/425/019–024  
EU/1/07/425/031–033  
EU/1/07/425/037–045

Eucreas 50 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/07/425/007–012  
EU/1/07/425/016–018  
EU/1/07/425/025–030  
EU/1/07/425/034–036  
EU/1/07/425/046–054

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14. marraskuuta 2007  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. heinäkuuta 2012

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

### Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**YKSIKÖPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Eucreas 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit  
vildagliptiini/metformiinihydrokloridi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 50 mg vildagliptiiniä ja 850 mg metformiinihydrokloridia (joka vastaa 660 mg metformiinia).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

10 kalvopäällystettyä tablettia  
30 kalvopäällystettyä tablettia  
60 kalvopäällystettyä tablettia  
120 kalvopäällystettyä tablettia  
180 kalvopäällystettyä tablettia  
360 kalvopäällystettyä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

## 9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa (läpipainopakkaus). Herkkä kosteudelle.

## 10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

## 11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

## 12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

|                 |  |
|-----------------|--|
| EU/1/07/425/001 | 10 kalvopäällystettyä tablettia (PA/alu/PVC/alu)   |
| EU/1/07/425/002 | 30 kalvopäällystettyä tablettia (PA/alu/PVC/alu)   |
| EU/1/07/425/003 | 60 kalvopäällystettyä tablettia (PA/alu/PVC/alu)   |
| EU/1/07/425/004 | 120 kalvopäällystettyä tablettia (PA/alu/PVC/alu)  |
| EU/1/07/425/005 | 180 kalvopäällystettyä tablettia (PA/alu/PVC/alu)  |
| EU/1/07/425/006 | 360 kalvopäällystettyä tablettia (PA/alu/PVC/alu)  |
| EU/1/07/425/019 | 10 kalvopäällystettyä tablettia (PCTFE/PVC/alu)    |
| EU/1/07/425/020 | 30 kalvopäällystettyä tablettia (PCTFE/PVC/alu)    |
| EU/1/07/425/021 | 60 kalvopäällystettyä tablettia (PCTFE/PVC/alu)    |
| EU/1/07/425/022 | 120 kalvopäällystettyä tablettia (PCTFE/PVC/alu)   |
| EU/1/07/425/023 | 180 kalvopäällystettyä tablettia (PCTFE/PVC/alu)   |
| EU/1/07/425/024 | 360 kalvopäällystettyä tablettia (PCTFE/PVC/alu)   |
| EU/1/07/425/037 | 10 kalvopäällystettyä tablettia (PVC/PE/PVDC/alu)  |
| EU/1/07/425/038 | 30 kalvopäällystettyä tablettia (PVC/PE/PVDC/alu)  |
| EU/1/07/425/039 | 60 kalvopäällystettyä tablettia (PVC/PE/PVDC/alu)  |
| EU/1/07/425/040 | 120 kalvopäällystettyä tablettia (PVC/PE/PVDC/alu) |
| EU/1/07/425/041 | 180 kalvopäällystettyä tablettia (PVC/PE/PVDC/alu) |
| EU/1/07/425/042 | 360 kalvopäällystettyä tablettia (PVC/PE/PVDC/alu) |

## 13. ERÄNUMERO

Lot

## 14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

## 15. KÄYTTÖOHJEET

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Eucreas 50 mg/850 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSET**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Eucreas 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit  
vildagliptiini/metformiinihydrokloridi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**  
**KERRANNAISPAKKAUSTEN VÄLIKARTONKI (ILMAN BLUE BOXIA)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Eucreas 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit  
vildagliptiini/metformiinihydrokloridi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 50 mg vildagliptiiniä ja 850 mg metformiinihydrokloridia (joka vastaa 660 mg metformiinia).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

60 kalvopäällystettyä tablettia. Kerrannaispakkauksen osa. Ei myytäväksi erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa (läpipainopakkaus). Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

|                 |  |
|-----------------|--|
| EU/1/07/425/013 | 120 kalvopäällystettyä tablettia (PA/alu/PVC/alu)  |
| EU/1/07/425/014 | 180 kalvopäällystettyä tablettia (PA/alu/PVC/alu)  |
| EU/1/07/425/015 | 360 kalvopäällystettyä tablettia (PA/alu/PVC/alu)  |
| EU/1/07/425/031 | 120 kalvopäällystettyä tablettia (PCTFE/PVC/alu)   |
| EU/1/07/425/032 | 180 kalvopäällystettyä tablettia (PCTFE/PVC/alu)   |
| EU/1/07/425/033 | 360 kalvopäällystettyä tablettia (PCTFE/PVC/alu)   |
| EU/1/07/425/043 | 120 kalvopäällystettyä tablettia (PVC/PE/PVDC/alu) |
| EU/1/07/425/044 | 180 kalvopäällystettyä tablettia (PVC/PE/PVDC/alu) |
| EU/1/07/425/045 | 360 kalvopäällystettyä tablettia (PVC/PE/PVDC/alu) |

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Eucreas 50 mg/850 mg

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KERRANNAISPAKKAUSTEN ULKOKARTONKI (BLUE BOX MUKAAN LUKIEN)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Eucreas 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit  
vildagliptiini/metformiinihydrokloridi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 50 mg vildagliptiiniä ja 850 mg metformiinihydrokloridia (joka vastaa 660 mg metformiinia).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

Kerrannaispakkaus: 120 kalvopäällystettyä tablettia (kaksi 60 tabletin pakkausta).

Kerrannaispakkaus: 180 kalvopäällystettyä tablettia (kolme 60 tabletin pakkausta).

Kerrannaispakkaus: 360 kalvopäällystettyä tablettia (kuusi 60 tabletin pakkausta).

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa (läpipainopakkaus). Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

|                 |  |
|-----------------|--|
| EU/1/07/425/013 | 120 kalvopäällystettyä tablettia (PA/alu/PVC/alu)  |
| EU/1/07/425/014 | 180 kalvopäällystettyä tablettia (PA/alu/PVC/alu)  |
| EU/1/07/425/015 | 360 kalvopäällystettyä tablettia (PA/alu/PVC/alu)  |
| EU/1/07/425/031 | 120 kalvopäällystettyä tablettia (PCTFE/PVC/alu)   |
| EU/1/07/425/032 | 180 kalvopäällystettyä tablettia (PCTFE/PVC/alu)   |
| EU/1/07/425/033 | 360 kalvopäällystettyä tablettia (PCTFE/PVC/alu)   |
| EU/1/07/425/043 | 120 kalvopäällystettyä tablettia (PVC/PE/PVDC/alu) |
| EU/1/07/425/044 | 180 kalvopäällystettyä tablettia (PVC/PE/PVDC/alu) |
| EU/1/07/425/045 | 360 kalvopäällystettyä tablettia (PVC/PE/PVDC/alu) |

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Eucreas 50 mg/850 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**YKSIKKÖPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Eucreas 50 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit  
vildagliptiini/metformiinihydrokloridi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 50 mg vildagliptiiniä ja 1000 mg metformiinihydrokloridia (joka vastaa 780 mg metformiinia).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

10 kalvopäällystettyä tablettia  
30 kalvopäällystettyä tablettia  
60 kalvopäällystettyä tablettia  
120 kalvopäällystettyä tablettia  
180 kalvopäällystettyä tablettia  
360 kalvopäällystettyä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

## 9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa (läpipainopakkaus). Herkkä kosteudelle.

## 10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

## 11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

## 12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

|                 |  |
|-----------------|--|
| EU/1/07/425/007 | 10 kalvopäällystettyä tablettia (PA/alu/PVC/alu)   |
| EU/1/07/425/008 | 30 kalvopäällystettyä tablettia (PA/alu/PVC/alu)   |
| EU/1/07/425/009 | 60 kalvopäällystettyä tablettia (PA/alu/PVC/alu)   |
| EU/1/07/425/010 | 120 kalvopäällystettyä tablettia (PA/alu/PVC/alu)  |
| EU/1/07/425/011 | 180 kalvopäällystettyä tablettia (PA/alu/PVC/alu)  |
| EU/1/07/425/012 | 360 kalvopäällystettyä tablettia (PA/alu/PVC/alu)  |
| EU/1/07/425/025 | 10 kalvopäällystettyä tablettia (PCTFE/PVC/alu)    |
| EU/1/07/425/026 | 30 kalvopäällystettyä tablettia (PCTFE/PVC/alu)    |
| EU/1/07/425/027 | 60 kalvopäällystettyä tablettia (PCTFE/PVC/alu)    |
| EU/1/07/425/028 | 120 kalvopäällystettyä tablettia (PCTFE/PVC/alu)   |
| EU/1/07/425/029 | 180 kalvopäällystettyä tablettia (PCTFE/PVC/alu)   |
| EU/1/07/425/030 | 360 kalvopäällystettyä tablettia (PCTFE/PVC/alu)   |
| EU/1/07/425/046 | 10 kalvopäällystettyä tablettia (PVC/PE/PVDC/alu)  |
| EU/1/07/425/047 | 30 kalvopäällystettyä tablettia (PVC/PE/PVDC/alu)  |
| EU/1/07/425/048 | 60 kalvopäällystettyä tablettia (PVC/PE/PVDC/alu)  |
| EU/1/07/425/049 | 120 kalvopäällystettyä tablettia (PVC/PE/PVDC/alu) |
| EU/1/07/425/050 | 180 kalvopäällystettyä tablettia (PVC/PE/PVDC/alu) |
| EU/1/07/425/051 | 360 kalvopäällystettyä tablettia (PVC/PE/PVDC/alu) |

## 13. ERÄNUMERO

Lot

## 14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

## 15. KÄYTTÖOHJEET

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Eucreas 50 mg/1000 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSET**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Eucreas 50 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit  
vildagliptiini/metformiinihydrokloridi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**  
**KERRANNAISPAKKAUSTEN VÄLIKARTONKI (ILMAN BLUE BOXIA)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Eucreas 50 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit  
vildagliptiini/metformiinihydrokloridi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 50 mg vildagliptiiniä ja 1000 mg metformiinihydrokloridia (joka vastaa 780 mg metformiinia).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

60 kalvopäällystettyä tablettia. Kerrannaispakkauksen osa. Ei myytäväksi erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa (läpipainopakkaus). Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

|                 |  |
|-----------------|--|
| EU/1/07/425/016 | 120 kalvopäällystettyä tablettia (PA/alu/PVC/alu)  |
| EU/1/07/425/017 | 180 kalvopäällystettyä tablettia (PA/alu/PVC/alu)  |
| EU/1/07/425/018 | 360 kalvopäällystettyä tablettia (PA/alu/PVC/alu)  |
| EU/1/07/425/034 | 120 kalvopäällystettyä tablettia (PCTFE/PVC/alu)   |
| EU/1/07/425/035 | 180 kalvopäällystettyä tablettia (PCTFE/PVC/alu)   |
| EU/1/07/425/036 | 360 kalvopäällystettyä tablettia (PCTFE/PVC/alu)   |
| EU/1/07/425/052 | 120 kalvopäällystettyä tablettia (PVC/PE/PVDC/alu) |
| EU/1/07/425/053 | 180 kalvopäällystettyä tablettia (PVC/PE/PVDC/alu) |
| EU/1/07/425/054 | 360 kalvopäällystettyä tablettia (PVC/PE/PVDC/alu) |

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Eucreas 50 mg/1000 mg

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KERRANNAISPAKKAUSTEN ULKOKARTONKI (BLUE BOX MUKAAN LUKIEN)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Eucreas 50 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit  
vildagliptiini/metformiinihydrokloridi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 50 mg vildagliptiiniä ja 1000 mg metformiinihydrokloridia (joka vastaa 780 mg metformiinia).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

Kerrannaispakkaus: 120 kalvopäällystettyä tablettia (kaksi 60 tabletin pakkausta).

Kerrannaispakkaus: 180 kalvopäällystettyä tablettia (kolme 60 tabletin pakkausta).

Kerrannaispakkaus: 360 kalvopäällystettyä tablettia (kuusi 60 tabletin pakkausta).

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa (läpipainopakkaus). Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

|                 |  |
|-----------------|--|
| EU/1/07/425/016 | 120 kalvopäällystettyä tablettia (PA/alu/PVC/alu)  |
| EU/1/07/425/017 | 180 kalvopäällystettyä tablettia (PA/alu/PVC/alu)  |
| EU/1/07/425/018 | 360 kalvopäällystettyä tablettia (PA/alu/PVC/alu)  |
| EU/1/07/425/034 | 120 kalvopäällystettyä tablettia (PCTFE/PVC/alu)   |
| EU/1/07/425/035 | 180 kalvopäällystettyä tablettia (PCTFE/PVC/alu)   |
| EU/1/07/425/036 | 360 kalvopäällystettyä tablettia (PCTFE/PVC/alu)   |
| EU/1/07/425/052 | 120 kalvopäällystettyä tablettia (PVC/PE/PVDC/alu) |
| EU/1/07/425/053 | 180 kalvopäällystettyä tablettia (PVC/PE/PVDC/alu) |
| EU/1/07/425/054 | 360 kalvopäällystettyä tablettia (PVC/PE/PVDC/alu) |

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Eucreas 50 mg/1000 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN



## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Eucreas 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit Eucreas 50 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit vildagliptiini/metformiinihydrokloridi**

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Eucreas on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Eucreas-valmistetta
3. Miten Eucreas-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Eucreas-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Eucreas on ja mihin sitä käytetään**

Eucreas-valmisteen vaikuttavat aineet, vildagliptiini ja metformiini, kuuluvat lääkeaineryhmään, jota kutsutaan nimellä ”suun kautta otettavat diabeteslääkkeet”.

Eucreas-valmistetta käytetään tyypin 2 diabetesta sairastavien aikuisten potilaiden hoitoon. Tämän tyyppistä diabetesta kutsutaan myös ei-insuliiniriippuvaiseksi diabetes mellitukseksi. Eucreas-valmistetta käytetään, kun diabetesta ei voida hallita pelkällä ruokavaliohoidolla ja liikunnalla ja/tai muilla diabeteksen hoitoon käytettävillä lääkkeillä (insuliini tai sulfonyyliureat).

Tyypin 2 diabetes kehittyy, jos elimistö ei tuota riittävästi insuliinia tai jos elimistön tuottama insuliini ei toimi asianmukaisella tavalla. Se voi kehittyä myös, jos elimistö tuottaa liikaa glukagonia.

Haima tuottaa sekä insuliinia että glukagonia. Insuliini auttaa pienentämään veren sokeripitoisuutta, etenkin ruokailun jälkeen. Glukagoni käynnistää sokerin tuotannon maksassa ja aiheuttaa siten veren sokeripitoisuuden suurenemisen.

#### **Eucreas-valmisteen vaikutustapa**

Molemmat vaikuttavat aineet, eli vildagliptiini ja metformiini, auttavat veren sokeripitoisuuden säätelemisessä. Toisen vaikuttavan aineen, vildagliptiinin, vaikutuksesta haima tuottaa enemmän insuliinia ja vähemmän glukagonia. Toinen vaikuttava aine, metformiini, taas auttaa elimistöä käyttämään insuliinia paremmin hyväkseen. Tämän lääkkeen on osoitettu alentavan veren sokeripitoisuutta, mikä saattaa estää diabeteksen aiheuttamia muita sairauksia.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Eucreas-valmistetta

### **Älä käytä Eucreas-valmistetta**

- jos olet allerginen vildagliptiinille, metformiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos epäilet olevasi allerginen jollekin näistä aineista, kysy neuvoa lääkäriltäsi ennen Eucreas-valmisteen käyttöä.
- jos sinulla on huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes ja esimerkiksi vaikeaa hyperglykemiaa (korkeita verensokeriarvoja), pahoinvointia, oksentelua, ripulia, nopeaa laihtumista, maitohappoasidoosi (ks. ”Maitohappoasidoosin riski” jäljempänä) tai ketoasidoosi. Ketoasidoosi on tila, jossa vereen kertyy ketoaineita. Se voi johtaa diabeettiseen prekoomaan. Oireita ovat mahakipu, nopea ja syvä hengitys, uneliaisuus tai hengityksen poikkeava, hedelmäinen haju.
- jos sinulla on ollut äskettäin sydänkohtaus tai jos sinulla on sydämen vajaatoiminta tai vakavia verenkiertoon liittyviä ongelmia tai hengitysvaikeuksia, jotka saattaisivat olla merkki sydänongelmista.
- jos sinulla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.
- jos sinulla on vaikea infektio tai jos olet vakavasti dehydroitunut (menettänyt runsaasti kehon nesteitä).
- jos olet menossa varjoainekuvaukseen (tietyn tyyppinen röntgenkuvaus, jossa käytetään verenkiertoon ruiskutettavaa varjoainetta). Katso tietoja tästä aiheesta myös kohdasta ”Varoitukset ja varotoimet”.
- jos sinulla on maksaongelmia.
- jos käytät runsaasti alkoholia (joko päivittäin tai satunnaisesti).
- jos imetät (ks. myös ”Raskaus ja imetys”).

### **Varoitukset ja varotoimet**

#### **Maitohappoasidoosin riski**

Eucreas voi aiheuttaa hyvin harvinaisena, mutta hyvin vakavana häirtavaikutuksena maitohappoasidoosia etenkin, jos munuaiset eivät toimi kunnolla. Maitohappoasidoosin riskiä suurettavat myös huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, vakavat infektiot, pitkittynyt paasto tai alkoholinkäyttö, nestehukka (ks. lisätiedot alta), maksavaivat ja sairaudet, joissa jonkin alueen hapensaanti on heikentynyt (esim. akuutti, vaikea sydäntauti).

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, pyydä lisäohjeita lääkäriltä.

**Eucreas-valmisteen käyttö on tauotettava joksikin aikaa, jos sinulla on jokin tila, johon voi liittyä nestehukkaa** (merkittävää nesteiden menetystä). Tällaisia ovat esimerkiksi vaikea oksentelu, ripuli tai kuume, kuumuudelle altistuminen tai normaalia vähäisempi juominen. Pyydä lisäohjeita lääkäriltä.

**Lopeta Eucreas-valmisteen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan, jos sinulla on maitohappoasidoosin oireita**, sillä maitohappoasidoosi voi johtaa koomaan.

Maitohappoasidoosin oireita ovat:

- oksentelu
- vatsakipu
- lihaskrampit
- yleinen sairaudentunne ja vaikea väsymys
- hengitysvaikeudet
- ruumiinlämmön lasku ja sykkeen hidastuminen.

Maitohappoasidoosi on lääketieteellinen hätätilanne ja vaatii sairaalahoitoa.

Eucreas ei ole insuliinin korvike. Tämän takia Eucreas-valmistetta ei pidä käyttää tyyppin I diabeteksen hoitoon.

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Eucreas-valmistetta, jos sinulla on tai on ollut haimasairaus.

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Eucreas-valmistetta, jos käytät diabeteslääkkeenä jotakin sulfonyyliureaivalmistetta. Lääkäri saattaa pienentää sulfonyyliurea-annostasi verensokerin liiallisen laskun (hypoglykemian) välttämiseksi, jos käytät sulfonyyliureaa yhdessä Eucreas-valmisteen kanssa.

Jos olet käyttänyt vildagliptiinia aikaisemmin, mutta sinun piti lopettaa sen käyttö maksasairauden takia, sinun ei tule käyttää tätä lääkettä.

Diabetekseen liittyy yleisenä komplikaationa diabeettisia ihovaurioita. Noudata lääkärin tai hoitajan antamia ohjeita ihon ja jalkojen hoidosta. Sinua kehoitetaan kiinnittämään erityistä huomiota Eucreas-hoidon aikana ilmaantuviin rakkuloihin tai haavaumiin. Jos tällaisia ilmaantuu, ota heti yhteyttä lääkäriisi.

Jos olet menossa suureen leikkaukseen, Eucreas-valmisteen käyttö on tauotettava toimenpiteen ajaksi ja joksikin aikaa sen jälkeen. Lääkäri päättää, milloin Eucreas-hoito lopetetaan ja milloin se aloitetaan uudelleen.

Maksasi toiminta tutkitaan erillisellä testillä ennen Eucreas-hoidon aloittamista, kolmen kuukauden välein ensimmäisen vuoden aikana ja sen jälkeen ajoittain, jotta mahdolliset maksaentsyymiarvojen suurenemiset voidaan havaita mahdollisimman aikaisessa vaiheessa.

Eucreas-hoidon aikana lääkäri seuraa munuaistoimintaasi vähintään kerran vuodessa tai useammin, jos olet iäkäs ja/tai jos munuaistoimintasi huonontuu.

Lääkäri tutkii veresi ja virtsasi sokeriarvot säännöllisesti.

### **Lapset ja nuoret**

Eucreas-valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon ei suositella.

### **Muut lääkevalmisteet ja Eucreas**

Jos sinulle annetaan jodia sisältävä varjoainepistos verisuoneen esimerkiksi röntgenkuvauksen tai muun kuvantamisen yhteydessä, Eucreas-valmisteen käyttö on tauotettava ennen varjoainepistosta tai pistoksen yhteydessä. Lääkäri päättää, milloin Eucreas-hoito lopetetaan ja milloin se aloitetaan uudelleen.

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Verensokeria ja munuaistoimintaa on ehkä seurattava tiheämmin tai lääkärin on ehkä muutettava Eucreas-lääkkeen annostusta. On erityisen tärkeää mainita seuraavien lääkkeiden käytöstä:

- kortikosteroidit, joita käytetään yleensä tulehduksen hoitoon
- beeta-2-agonistit, joita käytetään yleensä hengitystieongelmien hoitoon
- muut diabeteslääkkeet
- virtsaneritystä lisäävät nesteenoistolääkkeet (diureetit)
- kivun ja tulehduksen hoitoon käytettävät lääkkeet (tulehduskipulääkkeet ja COX-2-estäjät kuten ibuprofeeni ja selekoksibi)
- tietyt verenpainelääkkeet (ACE:n estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat)
- tietyt kilpirauhaseen vaikuttavat lääkkeet
- tietyt hermostoon vaikuttavat lääkkeet
- tietyt rasisintakivun hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. ranolatsiini)
- tietyt HIV-infektion hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. dolutegraviiri)
- tietyt erityisen kilpirauhassyöpätyypin (medullaarisen kilpirauhassyövän) hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. vandetanibi)
- tietyt närästyksen ja ulkustaudin (mahahaavan) hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. simetidiini).

### **Eucreas alkoholin kanssa**

Vältä liiallista alkoholinkäyttöä Eucreas-hoidon aikana, sillä se voi suurentaa maitohappoasidoosin riskiä (ks. kohta ”Varoitukset ja varotoimet”).

### **Raskaus ja imetys**

- Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Lääkäri keskustelee kanssasi mahdollisista riskeistä, jotka liittyvät Eucreas-valmisteen käyttöön raskauden aikana.
- Älä käytä Eucreas-valmistetta, jos olet raskaana tai imetät (katso myös ”Älä käytä Eucreas-valmistetta”).

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Jos sinua huimaa Eucreas-valmisteen käytön aikana, älä aja tai käytä mitään työvälineitä tai koneita.

## **3. Miten Eucreas-valmistetta otetaan**

Ottavien Eucreas-tablettien määrä riippuu kunkin potilaan tilasta. Lääkärisi kertoo sinulle ottavien Eucreas-tablettien tarkan määrän.

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu annos on yksi kalvopäällysteinen tabletti, jonka vahvuus on 50 mg/850 mg tai 50 mg/1000 mg, kahdesti päivässä.

Jos munuaistoimintasi on heikentynyt, lääkäri saattaa määrätä sinulle pienemmän annoksen. Lääkärisi saattaa myös määrätä lääkettä pienemmällä annoksella, jos käytät diabeteslääkettä, joka on sulfonyyliurea.

Lääkärisi saattaa määrätä tätä lääkettä yksinään tai yhdessä tiettyjen muiden lääkkeiden kanssa, jotka alentavat verensokeriarvoasi.

### **Milloin ja miten Eucreas-valmistetta otetaan**

- Niele tabletit kokonaisina veden kanssa.
- Ota yksi tabletti aamulla ja toinen illalla joko ruokailun yhteydessä tai heti sen jälkeen. Tabletin ottaminen heti ruoan jälkeen pienentää vatsan ärtymisen riskiä.

Jatka lääkärisi antamien ruokavalio-ohjeiden noudattamista. Ruokavalion noudattaminen on tärkeää Eucreas-valmisteen käytön aikana, etenkin jos noudatat diabeettista painonhallintaruokavaliota.

### **Jos otat enemmän Eucreas-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos otat liian monta Eucreas-tablettia tai jos joku muu on ottanut tablettejasi, **ota heti yhteyttä lääkäriisi tai apteekkiin**. Saatat tarvita lääkärinhoitoa. Jos sinun on mentävä lääkäriin tai sairaalaan, ota lääkepakkaus ja tämä pakkausseloste mukaasi.

### **Jos unohdat ottaa Eucreas-valmistetta**

Jos unohdat ottaa tabletin, ota se seuraavan aterian yhteydessä, ellei sinun ole aika ottaa tablettia joka tapauksessa. Älä ota kaksinkertaista annosta (kahta tablettia kerralla) korvataksesi unohtamasi tabletin.

### **Jos lopetat Eucreas-valmisteen otton**

Jatka tämän lääkkeen käyttöä niin kauan kuin lääkäri määrää, jotta lääke jatkuvasti vaikuttaisi verensokeriarvosasi hallintaan. Älä lopeta Eucreas-valmisteen ottamista, ellei lääkärisi pyydä sinua tekemään niin. Jos sinulla on kysymyksiä siitä, kuinka kauan otat tätä lääkettä, puhu lääkärisi kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Lopeta Eucreas-valmisteen käyttö ja mene heti lääkärin vastaanotolle**, jos sinulle ilmaantuu seuraavia haittavaikutuksia:

- **Maitohappoasidoosi** (hyvin harvinainen: voi esiintyä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10 000:sta): Eucreas voi aiheuttaa hyvin harvinaisen mutta hyvin vakavan haittavaikutuksen, maitohappoasidoosin (ks. kohta ”Varoitukset ja varotoimet”). Jos sinulle käy näin, **lopet** **Eucreas-lääkkeen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan**, sillä maitohappoasidoosi voi johtaa koomaan.
- Angioedeema (harvinainen: voi esiintyä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 1 000:sta): Oireisiin kuuluu kasvojen, kielen tai kurkun turpoamista, nielemisvaikeuksia, hengitysvaikeuksia, äkillisesti ilmaantunutta ihottumaa tai nokkosihottumaa, jotka ovat ”angioedeema” –nimiseen reaktioon mahdollisesti liittyviä oireita.
- Maksasairaus (hepatiitti) (melko harvinainen: voi esiintyä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 100:sta): Oireisiin kuuluu ihon ja silmien keltaisuutta, pahoinvointia, ruokahaluttomuutta tai virtsan tummumista, jotka ovat maksasairauteen (hepatiitti) mahdollisesti liittyviä oireita.
- Haimatulehdus (pankreatiitti) (melko harvinainen: voi esiintyä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 100:sta): Oireisiin kuuluu voimakas ja keskeytymätön kipu vatsassa, joka voi säteillä selkään ja lisäksi aiheuttaa pahoinvointia ja oksentelua.

#### Muut haittavaikutukset

Jotkut potilaat ovat saaneet seuraavia haittavaikutuksia Eucreas-hoidon aikana:

- Yleiset (voivat esiintyä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä): kurkkukipu, nenän vuotaminen, kuume, kutiava ihottuma, voimakas hikoilu, nivelkipu, huimaus, päänsärky, kontrolloimaton vapina, ummetus, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ilmavaivat, närästys, vatsakipu ja vatsan alueen kipu.
- Melko harvinaiset (voivat esiintyä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 100:sta): väsymys, heikotus, metallin maku, matala verensokeri, ruokahaluttomuus, käsien, nilkkojen tai jalkojen turvotus (edeema), vilunväristykset, haimatulehdus, lihaskipu.
- Hyvin harvinaiset (voivat esiintyä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10 000:sta): merkit veren korkeasta maitohappopitoisuudesta (tunnetaan nimellä maitohappoasidoosi), kuten uneliaisuus tai huimaus, voimakas pahoinvointi tai oksentelu, vatsakipu, epäsäännöllinen sydämen rytmi, nopea hengitys; ihon punoitus, kutina; pienentyneet B12-vitamiinipitoisuudet (kalpeus, väsymys, psyykkiset oireet kuten sekavuus tai muistihäiriöt).

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu myös seuraavia haittavaikutuksia:

- Esiintyvyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin): paikallinen ihon tai rakkuloiden kuoriutuminen, ihon verisuonten tulehdus (vaskuliitti), joka voi aiheuttaa ihottumaa tai pistemäistä punoitusta ihon pinnan alla tai mustelmia.

#### Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. Eucreas-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä alle 30 °C.
- Säilytä alkuperäispakkauksessa (läpipainopakkaus). Herkkä kosteudelle.
- Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Eucreas sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat vildagliptiini ja metformiinihydrokloridi.
- Yksi Eucreas 50 mg/850 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg vildagliptiiniä ja 850 mg metformiinihydrokloridia (joka vastaa 660 mg metformiinia).
- Yksi Eucreas 50 mg/1000 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg vildagliptiiniä ja 1000 mg metformiinihydrokloridia (joka vastaa 780 mg metformiinia).
- Muut aineet ovat hydroksipropyyliselluloosa, magnesiumstearaatti, hypromelloosi, titaanidioksidi (E 171), keltainen rautaoksidi (E 172), makrogoli 4000 ja talkki.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Eucreas 50 mg/850 mg kalvopäällystetyt tabletit ovat keltaisia, soikeita tabletteja. Yhdellä puolella merkintä ”NVR” ja toisella puolella ”SEH”.

Eucreas 50 mg/1000 mg kalvopäällystetyt tabletit ovat tumman keltaisia, soikeita tabletteja. Yhdellä puolella merkintä ”NVR” ja toisella puolella ”FLO”.

Eucreas on saatavilla 10, 30, 60, 120, 180 tai 360 kalvopäällysteistä tablettia sisältävissä pakkauksissa ja 120 (2x60), 180 (3x60) tai 360 (6x60) kalvopäällysteistä tablettia sisältävissä kerrannaispakkauksissa. Kaikkia pakkauskokoja ja tablettivahvuuksia ei välttämättä ole myynnissä kaikissa maissa.

### Myyntiluvan haltija

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

### Valmistaja

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
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**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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



**Κύπρος**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.