

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Eucreas 50 mg/850 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg vildagliptin és 850 mg metformin-hidroklorid (ami 660 mg metforminnak felel meg) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Sárga, ovális filmtabletta, metszett éllel, egyik oldalán „NVR”, a másik oldalán „SEH” jelöléssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Eucreas azoknak a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknek a kezelésére javallt, akiknél a monoterápiában alkalmazott metformin maximális tolerált orális adagjával nem sikerült a vércukorszintet megfelelően beállítani, vagy akiket már különálló tablettákban adott vildagliptin és metformin kombinációval kezelnek.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Felnőttek

A beteg aktuális metformin-adagja alapján az Eucreas-t vagy az 50 mg/850 mg-os vagy az 50 mg/1000 mg-os hatáserősségű tablettát napi kétszeri szedésével lehet elkezdni, az egyik tablettát reggel, a másikat este bevéve. A javasolt napi adag 100 mg vildagliptin és 2000 mg metformin-hidroklorid.

A vildagliptint és metformint különálló tablettákban kapó betegek átállíthatók az egyes összetevők azonos adagjait tartalmazó Eucreas-ra.

A 100 mg-nál magasabb vildagliptin adagok nem javasoltak.

Nincs klinikai tapasztalat vildagliptint és metformint, valamint más antidiabetikumot is tartalmazó hármas kombinációval.

Az Eucreas étellel történő vagy közvetlenül az étkezést követő bevétele csökkentheti a metforminnal összefüggő emésztőrendszeri tüneteket (lásd még 5.2 pont).

Különleges betegcsoportokra vonatkozó további információk

Vesekárosodás

Az Eucreas-t nem szabad alkalmazni olyan betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance-e < 60 ml/perc (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Az Eucreas-t nem szabad alkalmazni májkárosodásban szenvedő betegek esetén, beleértve azokat a betegeket is, akiknél a kezelés előtt az alanin-aminotranszferáz (ALT) vagy az aszpartát-aminotranszferáz (AST) szintje meghaladja a normálérték felső határának 3-szorosát (lásd 4.3, 4.4 és 4.8 pont).

Időskorúak (≥ 65 év)

Mivel a metformin a vesén keresztül választódik ki, és az idős betegek hajlamosak a veseműködés csökkenésére, az Eucreas-t szedő idős betegek veseműködését rendszeresen ellenőrizni kell (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekpopuláció (< 18 év)

Az Eucreas nem javasolt gyermekek és serdülők számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Diabéteszes ketoacidózis vagy diabéteszes prekóma.
- Veseelégtelenség vagy veseműködési zavar, amit 60 ml/perc alatti kreatinin-clearance jellemez (lásd 4.4 pont).
- Olyan akut állapotok, amelyek megváltoztathatják a veseműködést, mint például:
 - dehidráció,
 - súlyos infekció,
 - sokk,
 - jódozott kontrasztanyagok intravaszkuláris alkalmazása (lásd 4.4 pont).
- Olyan akut vagy krónikus kórképek, amelyek szöveti hipoxiát idézhetnek elő, mint például:
 - keringési vagy légzési elégtelenség,
 - friss szívinfarktus,
 - sokk.
- Májkárosodás (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont).
- Akut alkohol-intoxikáció, alkoholizmus.
- Szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általánosságban

Az Eucreas az inzulint igénylő betegeknél nem helyettesíti az inzulint, és nem alkalmazható 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél.

Laktát-acidózis

A laktát-acidózis egy nagyon ritka, de súlyos anyagcsere-szövődmény, ami a metformin akkumulációja következtében fordulhat elő. A metformint kapó betegeknél a laktát-acidózis jelentett esetei elsősorban a jelentős mértékű veseelégtelenségben szenvedő cukorbetegyeknél fordultak elő. Károsodott májfunkciójú betegeknél a laktát-clearance csökkenhet. A laktát-acidózis incidenciája az egyéb, társult kockázati tényezők, mint például a nem megfelelően beállított diabétesz, ketózis, tartós éhezés, túlzott alkoholfogyasztás, májelégtelenség és bármilyen, hipoxiával járó állapot felismerésével csökkenthető, és azt csökkenteni is kell (lásd még 4.3 és 4.5 pont).

A laktát-acidózis diagnózisa

A laktát-acidózist az acidotikus diszpnœ, a hasi fájdalom és a hipotermia jellemzi, amit kóma követ. A diagnosztikus laboratóriumi leletek a vér csökkent pH-ja, 5 mmol/l feletti plazmalaktát-szint és az anionhiány, valamint az emelkedett laktát/piruvat arány. Ha metabolikus acidózisra van gyanú, a gyógyszerrel végzett kezelést fel kell függeszteni, és a beteget azonnal hospitalizálni kell (lásd 4.9 pont).

Károsodott veseműködés

Mivel a metformin a vesén keresztül választódik ki, a szérumkreatinin-koncentrációkat rendszeresen ellenőrizni kell:

- a normális veseműködésű betegeknél legalább évente egyszer,
- azoknál, akiknél a szérumkreatinin-szint eléri a normálérték felső határát, valamint az időseknél évente 2-4 alkalommal.

A vesekárosodás az idős betegeknek gyakori és tünetmentes. Különös elővigyázatosság szükséges olyan helyzetekben, amikor a veseműködés károsodhat, például vérnyomáscsökkentőkkel vagy diuretikumokkal történő kezelés megkezdésekor, vagy egy nem szteroid gyulladáscsökkentővel történő kezelés elindításakor.

Májkárosodás

A májkárosodásban szenvedő betegeket beleértve azokat a betegeket is, akiknél a kezelés előtt az ALT vagy az AST szintje meghaladja a normálérték felső határának 3-szorosát nem szabad Eucreas-szal kezelni (lásd 4.2, 4.3 és 4.8 pont).

A májenzimek ellenőrzése

Májműködési zavar (beleértve a hepatitist is) ritka eseteiről számoltak be vildagliptin kezelés során. Ezek az esetek nem jártak klinikai következménnyel, a betegek rendszerint tünetmentesek voltak, és a májfunkciós vizsgálatok eredményei a kezelés felfüggesztését követően visszatértek a normálértékre. A beteg kiindulási enzimértékeinek ismerete érdekében az Eucreas-kezelés megkezdése előtt májfunkciós vizsgálatokat kell végezni. A májfunkciót az Eucreas-kezelés első évében háromhavonta, majd azt követően időszakosan ellenőrizni kell. Azoknál a betegeknek, akiknél a transzaminázszint emelkedik, egy második, ellenőrző májfunkciós vizsgálattal meg kell erősíteni az eredményeket, majd a továbbiakban a rendellenesség(ek) rendeződéséig gyakori májfunkciós vizsgálatokkal kell ellenőrizni őket. Amennyiben az AST vagy az ALT értéke tartósan meghaladja a normálérték felső határának háromszorosát, az Eucreas-kezelés megszakítása javasolt. Azoknál a betegeknek, akiknél sárgaság vagy májműködési zavarra utaló egyéb tünet alakul ki, az Eucreas adását abba kell hagyni.

Az Eucreas-kezelés abbahagyását és a májfunkciós vizsgálatok eredményeinek normalizálódását követően az Eucreas-kezelést nem szabad újra elkezdeni.

Szívelégtelenség

A New York Heart Association (NYHA) I-II-es funkcionális stádiumú pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek vildagliptin-kezelésére vonatkozóan, korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre, így ezeknél a betegeknek a vildagliptin fokozott óvatossággal alkalmazandó. Nincs klinikai vizsgálati tapasztalat a NYHA III-as -IV-es funkcionális stádiumú betegeknek a vildagliptin alkalmazásáról, így alkalmazása ezeknél a betegeknek nem ajánlott.

A metformin a szívelégtelenségben szenvedő betegeknek ellenjavallt, ezért az Eucreas ebben a betegcsoportban ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Bőrbetegségek

A preklinikai toxikológiai vizsgálatok során majmoknál bőrléziókról, köztük a végtagokon kialakuló hólyagképződésről és kifeléyesedésről számoltak be (lásd 5.3 pont). Noha a klinikai vizsgálatokban nem észlelték a bőrléziók magasabb incidenciáját, a betegek diabéteszes bőrlézióival a tapasztalat korlátozott volt. Ezért, a cukorbeteg rutinszerű gondozásával összhangban, a bőrbetegségek, mint például a hólyag- vagy fekélyképződés ellenőrzése javasolt.

Műtéti beavatkozás

Mivel az Eucreas metformint tartalmaz, a kezelést általános anesztéziában végzett elektív műtét előtt 48 órával meg kell szakítani, és rendszerint 48 óránál hamarabb nem szabad újra kezdeni.

Jódtartalmú kontrasztanyag alkalmazása

A radiológiai vizsgálatok során jódozott kontrasztanyagok intravaszkuláris alkalmazása veseelégtelenséghez vezethet. Ezért, a metformin hatóanyag miatt az Eucreas-t a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat időpontjában szüneteltetni kell, és ezt követően 48 óránál hamarabb nem szabad újra kezdeni a szedését, azt is csak a veseműködés ismételt vizsgálatát követően, ha azt normálisnak találták (lásd 4.5 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Szabályos interakciós vizsgálatokat nem végeztek az Eucreas-szal. Az alábbi állítások az egyes hatóanyagok esetén rendelkezésre álló információkat tükrözik.

Vildagliptin

A vildagliptin esetében alacsony a kölcsönhatások valószínűsége az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekkel. Mivel a citokróm P (CYP) 450 enzimnek a vildagliptin nem szubsztrátja, és nem gátolja, illetve nem indukálja a CYP 450 enzimeket, valószínűleg nem lép interakcióba azokkal a hatóanyagokkal, amelyek ezen enzimek szubsztrátjai, inhibitorai vagy induktorai.

A vildagliptinnel kombinált pioglitazon, metformin és gliburid orális antidiabetikumokkal végzett klinikai vizsgálatok eredményei nem mutattak klinikailag releváns farmakokinetikai interakciókat a célpopulációban.

A digoxinnal (P-gp szubsztrát) és warfarinnal (CYP2C9 szubsztrát) egészséges önkéntesekkel végzett gyógyszerkölsönhatás vizsgálatok nem mutattak klinikailag releváns farmakokinetikai interakciókat a vildagliptinnel történő egyidejű alkalmazást követően.

Egészséges önkénteseken interakciós vizsgálatokat amlodipinnel, ramiprillel, valzartánnal és szimvasztatinnal végeztek. Ezekben a vizsgálatokban a vildagliptinnel történő egyidejű alkalmazást követően nem észleltek klinikailag releváns farmakokinetikai interakciókat. Ezt azonban a célpopulációban nem állapították meg.

Más orális antidiabetikumokhoz hasonlóan, a vildagliptin hipoglikémiás hatását csökkenthetik bizonyos hatóanyagok, így pl. tiazidok, kortikoszteroidok, a pajzsmirigyre ható gyógyszerek és szimpatomimetikumok.

Metformin

Nem javasolt kombinációk

Az Eucreas metformin hatóanyaga miatt fokozott a laktát-acidózis kockázata akut alkohol intoxikációban (különösen éhezés, alultápláltság vagy májelégtelenség esetén) (lásd 4.4 pont). Az alkoholfogyasztást és az alkoholtartalmú gyógyszereket kerülni kell.

Renális tubuláris szekrécióval kiválasztódó kationos hatóanyagok (pl. cimetidin) a közös renális tubuláris transzport-rendszerekért történő versengés következtében kölcsönhatásba léphetnek a metforminnal, ezért akadályozzák a metformin eliminációját, ami növelheti a laktát-acidózis kockázatát. Egy egészséges önkéntesekkel folytatott vizsgálat azt mutatta, hogy a naponta kétszer adott 400 mg cimetidin 50%-kal emelte a metformin szisztémás expozícióját (AUC). Ezért renális tubuláris szekrécióval kiválasztódó kationos gyógyszerek együttes alkalmazásakor megfontolandó a vércukorszint beállítás szoros ellenőrzése, az ajánlott adagoláson belül az adag módosítása, valamint a diabétesz kezelésének megváltoztatása (lásd 4.4 pont).

Jódozott kontrasztanyagok intravaszkuláris alkalmazása veseelégtelenséghez vezethet, ami a metformin laktát-acidózis kockázatával járó akkumulációját eredményezi. A metformint a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat időpontjában szüneteltetni kell, és ezt követően 48 óránál hamarabb nem szabad újra kezdeni szedni, azt is csak a veseműködés ismételt vizsgálatát követően, ha azt normálisnak találták.

Az alkalmazás kapcsán elővigyázatosságot igénylő kombinációk

A glükokortikoidok, béta-2-agonisták és diuretikumok intrinsic hiperglikémiás aktivitással rendelkeznek. A beteget tájékoztatni kell erről, és gyakoribb vércukorszint-ellenőrzés szükséges, különösen a kezelés kezdetén. Amennyiben szükséges, az Eucreas adagolását az egyidejű kezelés alatt és annak abbahagyásakor módosítani kell.

Az angiotenzin konvertáló enzim (ACE) inhibitorok csökkenthetik a vércukorszintet. Amennyiben szükséges, a vércukorszint-csökkentő gyógyszer adagolását a másik gyógyszerrel végzett egyidejű kezelés alatt és annak abbahagyásakor módosítani kell.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat az Eucreas tekintetében. A vildagliptinnel végzett állatkísérletek — magas adagok mellett — reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). A metforminnal végzett állatkísérletek nem mutattak reprodukciós toxicitást. A vildagliptinnel és metforminnal végzett állatkísérletek teratogenitásra utaló jeleket nem, de foetotoxikus hatást kimutattak az anya számára toxikus dózisok mellett (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. Az Eucreas-t a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni.

Szoptatás

Állatkísérletek kimutatták, hogy mind a vildagliptin, mind a metformin kiválasztódik az anyatejbe. Nem ismert, hogy a vildagliptin kiválasztódik-e, de a metformin kis mennyiségekben kiválasztódik a humán anyatejbe. Mind az újszülött metformin miatti hipoglikémiájának potenciális kockázata, mind a vildagliptinre vonatkozó humán adatok hiánya miatt a Eucreas-t nem szabad szoptatás alatt alkalmazni (lásd 4.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. A nemkívánatos hatásként szédülést tapasztaló betegek kerüljék a gépjárművezetést, illetve a gépek kezelését.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Bár az Eucreas-szal nem végeztek terápiás klinikai vizsgálatokat, azonban az Eucreas, valamint az egyidejűleg alkalmazott vildagliptin és metformin kombináció közötti bioekvivalenciát igazolták (lásd 5.2 pont). Az itt bemutatott adatok az egyidejűleg alkalmazott vildagliptin és metformin kombinációra vonatkoznak, amikor a vildagliptint metformin mellé adták. A metformin vildagliptin mellé történő adását nem vizsgálták.

A nemkívánatos események többsége enyhe és átmeneti volt, és nem igényelték a kezelés felfüggesztését. Nem találtak összefüggést a nemkívánatos események, valamint az életkor, etnikai hovatartozás, az expozíció időtartama, illetve a napi adag között.

Májműködési zavar (beleértve a hepatitist is) ritka eseteiről számoltak be vildagliptin kezelés során. Ezek az esetek nem jártak klinikai következménnyel, a betegek rendszerint tünetmentesek voltak, és a májfunkciós vizsgálatok eredményei a kezelés felfüggesztését követően visszatértek a normálértékre. 24 hétig tartó monoterápiával és kiegészítő kezeléssel folytatott kontrollos vizsgálatok adatai alapján a normálérték 3-szorosát elérő vagy meghaladó ALT- vagy AST-emelkedés (ami a meghatározása szerint legalább két, egymást követő méréskor vagy a kezelés alatti utolsó ellenőrzéskor fennállt) incidenciája napi egyszer 50 mg vildagliptin esetén 0,2%, napi kétszer 50 mg vildagliptin esetén 0,3% és az összes komparátor esetén 0,2% volt. A transzamináz-szintek ezen emelkedései általában tünetmentesek voltak, nem progrediáltak, és nem jártak cholestasissal vagy sárgasággal.

A vildagliptinnel kapcsolatban angioödémáról ritkán számoltak be, hasonló arányban, mint a kontrollok esetén. Az esetek nagyobb részét akkor jelentették, amikor a vildagliptint egy ACE-gátlóval kombinációban alkalmazták. Az események többsége enyhe fokú volt, és a vildagliptin-kezelés folytatása mellett megszűnt.

Az alábbiakban szervrendszerenként és abszolút gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra azok a mellékhatások, amelyekről a kettős-vak vizsgálatokban a metformin kiegészítő kezeléseként (1. táblázat), illetve monoterápiában vildagliptint kapó betegeknél számoltak be (2. táblázat). A 3. táblázatban felsorolt mellékhatások alapját az Európai Unióban kapható metformin Alkalmazási előírásában található információk képezik. A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat A kettős-vak vizsgálatokban a metformin mellé kiegészítésként adott, napi 100 mg vildagliptint kapó betegeknél jelentett mellékhatások, a kettős-vak vizsgálatokban a metformin mellé adott placebót kapókéval összehasonlítva (n=208)

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Gyakori	Hypoglykaemia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Tremor
Gyakori	Fejfájás
Gyakori	Szédülés
Nem gyakori	Fáradtság
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Hányinger

A napi 100 mg vildagliptinnel + metforminnal végzett kontrollos klinikai vizsgálatokban mellékhatás miatti kimaradásról sem a napi 100 mg vildagliptin + metformin, sem a placebo + metformin terápiás csoport esetén nem számoltak be.

A klinikai vizsgálatokban a hipoglikémia előfordulási gyakorisága „gyakori” volt a napi 100 mg vildagliptint metforminnal kombinációban kapó betegeknél (1%), és „nem gyakori” a placebót + metformint kapó betegeknél (0,4%). Nem számoltak be súlyos hipoglikémiás eseményekről a vildagliptin karokon.

A klinikai vizsgálatokban a testtömeg nem változott a kiindulási értékhez képest, ha napi 100 mg vildagliptint adtak a metforminhoz (+0,2 kg a vildagliptin és -1,0 kg a placebo esetén).

A több mint 2 éven át tartó klinikai vizsgálatok semmilyen további biztonságossági jelzést vagy előre nem látható kockázatot sem mutattak, ha a vildagliptint a metformin terápia kiegészítésére adták.

A fix kombináció egyes hatóanyagaival kapcsolatos további információk

Vildagliptin

2. táblázat A kettős-vak vizsgálatokban napi 100 mg vildagliptint monoterápiában kapó betegeknél jelentett mellékhatások (n=1855)

Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Nagyon ritka	Felső légúti fertőzés
Nagyon ritka	Nasopharyngitis
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nem gyakori	Hypoglykaemia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Szédülés
Nem gyakori	Fejfájás
Érbetegségek és tünetek	
Nem gyakori	Perifériás ödéma
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nem gyakori	Székrekedés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nem gyakori	Arthralgia

A kontrollos, monoterápiás vizsgálatokból mellékhatások miatti kimaradás összesített incidenciája nem volt nagyobb a napi 100 mg-os vildagliptin adaggal kezelt betegeknél (0,3%), mint a placebo (0,6%) vagy a komparátor szerek esetén (0,5%).

Összehasonlító, kontrollos, monoterápiás vizsgálatokban a hipoglikémia nem volt gyakori, a napi 100 mg vildagliptinnel kezelt betegek 0,4%-ánál (1855-ből 7) számoltak be róla, szemben az aktív komparátorral vagy placebóval kezelt betegek csoportjában észlelt 0,2%-kal (1082-ből 2). Komoly vagy súlyos eseményről nem számoltak be.

A klinikai vizsgálatokban a testtömeg nem változott a kiindulási értékhez képest, ha napi 100 mg vildagliptint monoterápiában adtak (-0,3 kg a vildagliptin és -1,3 kg a placebo esetén).

A legfeljebb 2 éven át tartó klinikai vizsgálatok semmilyen további biztonságossági jelzést vagy előre nem látható kockázatot sem mutattak a vildagliptin monoterápia esetén.

Metformin

3. táblázat A metformin összetevő ismert mellékhatásai

Anyagsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon ritka	Csökkent B ₁₂ -vitamin felszívódás és laktát-acidózis*
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Fémes íz érzése
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom és étvágytalanság
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Nagyon ritka	Májfunkciós vizsgálatok kóros eredményei vagy hepatitis**
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon ritka	Bőrreakciók, mint például erythema, pruritus és urticaria

* Nagyon ritkán a B₁₂-vitamin felszívódás csökkenését és emellett a szérumszintek csökkenését figyelték meg a hosszú ideig metforminnal kezelt betegeknél. A megaloblastos anaemiával jelentkező betegnél ennek az etiológiának a megfontolása is javasolt.

** A kóros májfunkciós vizsgálati eredmények vagy a hepatitis egyedülálló esetei a metformin abbahagyását követő megszűnéséről számoltak be.

Az emésztőrendszeri nemkívánatos hatások leggyakrabban a kezelés megkezdésekor jelentkeznek, és a legtöbb esetben spontán megszűnnek. Megelőzésükre javasolt a metformint naponta 2 adagban, étkezések közben vagy azok után bevenni. Az adag lassú emelése szintén javíthatja az emésztőrendszeri tolerabilitást.

A forgalomba hozatalt követő tapasztalat

A forgalomba hozatalt követően az alábbi gyógyszer-mellékhatásokról számoltak be (a gyakoriság nem ismert): urticaria, pancreatitis.

4.9 Túladagolás

Az Eucreas túladagolására vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat.

Vildagliptin

A vildagliptin túladagolására vonatkozó információk korlátozottak.

A túladagolás valószínű tüneteivel kapcsolatos információk egészséges önkéntesekkel végzett, dózisznövelő tolerabilitási vizsgálatból származnak, melyben az egészséges önkéntesek 10 napon keresztül kaptak vildagliptint. A 400 mg-os adag mellett három esetben lépett fel izomfájdalom, és egyedi esetekben előfordult enyhe és átmeneti paresztézia, láz, ödéma, illetve átmeneti lipázszint-emelkedés. A 600 mg-os adag mellett egy betegnél lépett fel kéz- és lábödéma, valamint a kreatin foszfokináz (CPK), AST (SGPT), C-reaktív protein (CRP) és a mioglobin szintjének

emelkedése. Három további betegnél lépett fel lábödéma, melyet két esetben paresztézia kísért. A vizsgálati gyógyszer adagolásának felfüggesztését követően minden tünet és laboratóriumi eltérés kezelés nélkül rendeződött.

Metformin

A metformin jelentős túladagolása (vagy a laktát-acidózis egyidejű kockázata) laktát-acidózishoz vezethet, ami sürgősségi állapot, és amit kórházban kell kezelni.

Kezelés

A metformin eltávolításának leghatékonyabb módszere a hemodialízis. A vildagliptin azonban nem távolítható el hemodialízissel, míg az elsődleges hidrolizációs metabolit (LAY 151) igen. Szupportív kezelés javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: orális vércukorszint-csökkentők kombinációja, ATC kód: A10BD08

Az Eucreas a 2-es típusú diabéteszes betegek vércukorszintje beállításának javítása érdekében két, egymást kiegészítő hatásmechanizmusú antihyperglükémiás szert egyesít: a vildagliptint, a szigetsejt-serkentők osztályának egyik tagját, és a metformin-hidrokloridot, a biguanidok osztályának egyik tagját.

A vildagliptin, a szigetsejt-serkentők osztályába tartozó vegyület potens és szelektív dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4) inhibitor. A metformin főként a májban zajló endogén glükóztermelés csökkentésével hat.

Ha a vildagliptint olyan betegeknek adták, akiknek a vércukorszint beállítása a metformin monoterápia ellenére nem volt kielégítő, akkor az, 6 hónapos kezelés után a placebohoz viszonyítva további, statisztikailag szignifikáns átlagos HbA_{1c}-csökkenést eredményezett (a csoportok közti különbség 50 mg vildagliptin esetén -0,7% és 100 mg vildagliptin esetén -1,1% közé esik). A kiindulási szinthez képest $\geq 0,7\%$ -os HbA_{1c}-csökkenést elérő betegek aránya statisztikailag szignifikánsan magasabb volt mindkét vildagliptin + metformin csoportban (sorrendben 46% és 60%), mint a metformin + placebo csoportban (20%).

Egy 24-hetes vizsgálatban a vildagliptint (naponta kétszer 50 mg) a pioglitazonnal (napi egyszer 30 mg) hasonlították össze, metforminnal (átlagos napi adag: 2020 mg) nem megfelelően beállított betegek esetén. A 8,4%-os kiindulási HbA_{1c}-szint átlagos csökkenése -0,9% volt, ha a metformin mellé vildagliptint, és -1,0% volt, ha a metformin mellé pioglitazont adtak. Azoknál a betegeknél, akik metformin mellé pioglitazont kaptak, +1,9 kg-os átlagos testtömeg-növekedést figyeltek meg, míg a metformin mellé vildagliptint kapóknál +0,3 kg-os volt a testtömeg-növekedés.

Egy 2 évig tartó klinikai vizsgálatban a vildagliptint (naponta kétszer 50 mg) glimepiriddel (legfeljebb naponta 6 mg- átlagos dózis a két év alatt: 4,6 mg) hasonlították össze, metforminnal (átlagos napi adag: 1894 mg) kezelt betegeknél. A 7,3%-os átlagos kiindulási HbA_{1c}-szintről 1 év után a HbA_{1c} átlagos csökkenése -0,4% volt a metformin mellé adott vildagliptin és -0,5% volt a metformin mellé adott glimepirid esetén. A testtömeg-változás a vildagliptin mellett -0,2 kg, míg a glimepirid mellett +1,6 kg volt. A hypoglykaemia előfordulási gyakorisága szignifikánsan alacsonyabb volt a vildagliptin- (1,7%), mint a glimepirid-csoportban (16,2%). A vizsgálati végpontnál (2 év) a HbA_{1c} mindkét terápiás csoportban a kiindulási értékhez volt hasonló, és a testtömeg-változás és a hypoglykaemia közti különbségek is fennmaradtak.

Egy 52 hetes vizsgálatban a (naponta kétszer 50 mg) vildagliptint gliklaziddal (átlagos napi adag: 229,5 mg) hasonlították össze a metforminnal (a metformin kiindulási adagja 1928 mg/nap) nem megfelelően kontrollált betegeknél. Egy év után a HbA_{1c} átlagos csökkenése -0,81% volt a metforminhoz adott vildagliptin (a kiindulási átlagos HbA_{1c} 8,4%) és -0,85% volt a metforminhoz adott gliklazid esetén (az átlagos kiindulási HbA_{1c} 8,5%). A statisztikai „non-inferioritás” („nem

rosszabb, mint”) igazolódott (95% CI -0,11 – 0,20). A vildagliptin mellett a testtömeg-változás +0,1 kg, míg a gliklazid melletti testtömeg-növekedés +1,4 kg volt.

Egy 24 hetes vizsgálatban a fix dózisú vildagliptin és metformin kombináció (melynek adagját fokozatosan emelték naponta kétszer 50 mg/500 mg-ra vagy naponta kétszer 50 mg/1000 mg-ra), mint kezdeti kezelés hatásosságát értékelték a gyógyszert korábban még nem kapó betegeknek. A 8,6%-os átlagos kiindulási HbA_{1c}-szintet a naponta kétszer 50 mg/1000 mg adagban alkalmazott vildagliptin/metformin -1,82%-kal, a naponta kétszer 50 mg/500 mg adagban adott vildagliptin/metformin -1,61%-kal, a naponta kétszer 1000 mg metformin -1,36%-kal és a naponta kétszer 50 mg vildagliptin -1,09%-kal csökkentette. Azoknál a betegeknek, akiknél a kiindulási HbA_{1c}-szint $\geq 10,0\%$ volt, nagyobb csökkenést észleltek.

Vildagliptin

A vildagliptin elsősorban a DPP-4 gátlásával hat, ami a GLP-1 (glukagon-szerű fehérje) és GIP (glükóz-dependens inzulinotrop polipeptid) inkretin hormonok lebomlásáért felelős enzim.

A vildagliptin alkalmazása a DPP-4 aktivitás gyors és teljes gátlását eredményezi, ami a GLP-1 és GIP inkretin hormonok éhgyomri és posztprandiális endogén szintjének növekedését okozza.

Ezen inkretin hormonok endogén szintjeinek növelése révén a vildagliptin javítja a szigetsejtek glükózzal szembeni érzékenységét, ami jobb glükóz-dependens inzulinszekrúciót eredményez. A napi 50-100 mg vildagliptinnel végzett kezelés a 2-es típusú cukorbetegségnek lényegesen javította a béta-sejt működés markereit, köztük a HOMA- β -t (Homeostasis Model Assessment- β), a proinzulin–inzulin arányt, valamint a gyakori mintavétellel végzett étkezési tolerancia teszttel mért béta-sejt válaszkészség mértékét. Nem diabéteszes (normoglikémiás) egyéneknél a vildagliptin nem serkenti az inzulinszekrúciót, és nem csökkenti a vércukorszinteket.

Az endogén GLP-1-szintek növelése révén a vildagliptin fokozza még az α -sejtek glükóz-érzékenységét, ami javítja a glükózsztintnek megfelelő mértékű glukagon-elválasztást.

A hiperglikémia során fellépő inzulin/glukagon arány növekedésének mértéke fokozódik az inkretin hormon magasabb szintjeinek hatására, melynek következtében csökken az éhgyomri és posztprandiális hepaticus glükóztermelés, ami csökkenti a vércukorszintet eredményez.

A magasabb GLP-1-szint gyomorürülést késleltető, ismert hatását vildagliptin-kezelés kapcsán nem észlelték.

Metformin

Metformin egy antihyperglükémiás hatású biguanid, ami a bazális és a posztprandiális plazma glükózsztintet egyaránt csökkenti. Nem serkenti az inzulinszekrúciót, ezért nem okoz hipoglikémiát, sem testtömeg-növekedést.

A metformin három mechanizmuson keresztül fejtheti ki glükózsztint-csökkentő hatását:

- a glükoneogenezis és a glikogénolízis gátlásán keresztül a májban zajló glükóztermelés csökkentésével;
- az izomban, az inzulin-szenzitivitás mérsékelt növelésével javítja a perifériás glükóz-felvételt és -hasznosítást;
- a belekben zajló glükóz-felszívódás lassításával.

A glikogén-szintetázra hatva a metformin serkenti az intracelluláris glikogén-szintézist, és fokozza a membránban lévő specifikus glükóz-transzporterek (GLUT-1 és GLUT-4) transzport-kapacitását.

Emberekben, a vércukorszintre kifejtett hatásától függetlenül, a metformin kedvező hatással van a lipid anyagcserére. Terápiás dózissal végzett kontrollált közép- vagy hosszú távú klinikai vizsgálatok során kimutatták: a metformin csökkenti az összkoleszterin-, az LDL-koleszterin és a triglicerid szérumszinteket.

A prospektív, randomizált UKPDS-vizsgálat (UK Prospective Diabetes Study) megállapította az intenzív vércukorszint-beállítás hosszú távú előnyeit 2-es típusú diabéteszben. Az önmagában alkalmazott diéta sikertelensége után metforminnal kezelt túlsúlyos betegek eredményeinek elemzése a következőket mutatta:

- a diabétesz okozta valamennyi szövődmény abszolút kockázatának szignifikáns csökkenését a metformin-csoportban (29,8 esemény/1000 beteg-év), a csak diétázó csoporttal szemben (43,3 esemény/1000 beteg-év), $p=0,0023$, és a kombinált szulfonilurea és inzulin monoterápiás csoportokkal szemben (40,1 esemény/1000 beteg-év), $p=0,0034$,
- a diabéteszrel összefüggő mortalitás abszolút kockázatának szignifikáns csökkenését: metformin 7,5 esemény/1000 beteg-év, csak diéta 12,7 esemény/1000 beteg-év, $p=0,017$,
- az összmortalitás abszolút kockázatának szignifikáns csökkenését: metformin 13,5 esemény/1000 beteg-év, a csak diétával szemben, 20,6 esemény/1000 beteg-év ($p=0,011$), és a kombinált szulfonilurea és inzulin monoterápiás csoportokkal szemben, 18,9 esemény/1000 beteg-év ($p=0,021$),
- a szívinfarktus abszolút kockázatának szignifikáns csökkenését: metformin 11 esemény/1000 beteg-év, csak diéta 18 esemény/1000 beteg-év ($p=0,01$).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Eucreas

Felszívódás

Az Eucreas három dóziserőssége (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg és 50 mg/1000 mg) és a vildagliptin és metformin-hidroklorid tabletták megfelelő dózisaiknak különálló kombinációja közti bioekvivalenciáját bizonyították.

A táplálék nem befolyásolja az Eucreas-ban lévő vildagliptin felszívódásának sem a mértékét, sem a sebességét. Az Eucreas 50 mg/1000 mg-ban lévő metformin felszívódásának sebessége és mértéke csökkent, ha táplálékkal együtt adták, amit a C_{max} 26%-os, az AUC 7%-os csökkenése, valamint a T_{max} megnyúlása (2,0-4,0 óra) tükröz.

Az alábbi megállapítások az Eucreas-ban lévő egyes hatóanyagok farmakokinetikai tulajdonságait tükrözik.

Vildagliptin

Felszívódás

Éhezés során történő orális adagolást követően a vildagliptin gyorsan felszívódik, és a plazma csúcskoncentráció 1,7 óra elteltével mérhető. Az ételek kismértékben, 2,5 órára nyújtják a plazma csúcskoncentráció kialakulásáig eltelt időt, de nem változtatják meg a teljes expozíciót (AUC). A vildagliptin étellel együtt történő adása az éhomyra történő adagoláshoz képest a C_{max} -érték csökkenését eredményezte (19%). A változás nagyságrendje azonban klinikailag nem jelentős, így a vildagliptin étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető. Az abszolút biohasznosulás 85%.

Megoszlás

A vildagliptin kis mértékben kötődik a plazmafehérjékhez (9,3%), és egyenlő mértékben oszlik meg a plazma és a vörösvértestek között. A vildagliptin átlagos megoszlási térfogata egyensúlyi állapotban intravénás alkalmazást követően (V_{ss}) 71 liter, ami extravaszkuláris megoszlásra utal.

Biotranszformáció

Emberekben a vildagliptin elsődleges eliminációs útvonala a metabolizáció, ami a bevitt adag 69%-át érinti. A legfontosabb metabolit (LAY 151) farmakológiailag inaktív, a ciano-rész hidrolízisének terméke, amely a bevitt adag 57%-ából jön létre, amit az amid-hidrolízis terméke követ (a bevitt adag 4%-a). Egy, DPP-4-hiányos patkányokon végzett *in vivo* vizsgálat alapján a DPP-4 részlegesen hozzájárul a vildagliptin hidrolíziséhez. A vildagliptin metabolizációjában mérhető módon nem vesznek részt a CYP 450 enzimek. Ennek megfelelően a vildagliptin metabolikus clearance-ét várhatóan nem befolyásolják az egyidejűleg adott CYP 450 inhibitor és/vagy induktor gyógyszerek. *In vitro* vizsgálatokban kimutatták, hogy a vildagliptin nem gátol, illetve nem indukál CYP 450 enzimeket. Ebből adódóan a vildagliptin várhatóan nem befolyásolja a CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 vagy CYP 3A4/5 által metabolizált, egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek metabolikus clearance-ét.

Elimináció

¹⁴C-vel jelölt vildagliptin orális alkalmazását követően a bevitt adag megközelítőleg 85%-a ürült a vizeletben, és 15%-a volt visszanyerhető a székletből. A szájon át bevitt adag 23%-a változatlan formában ürül a vesén keresztül. Egészséges önkéntesekben intravénás bevitelt követően a vildagliptin össz plazma- és renális clearance-értéke rendre 41, illetve 13 l/óra. Intravénás bevitelt követően az átlagos eliminációs felezési idő megközelítőleg 3 óra.

Linearitás / non-linearitás

A vildagliptin C_{max} -értéke, valamint a plazmakoncentráció/idő függvény görbe alatti területe (AUC) megközelítőleg dózisarányos módon növekedett a terápiás dózistartományban.

A betegek jellemzői

Nem: Széles életkor- és BMI (testtömeg-index) tartományba tartozó egészséges férfi és női önkéntesek között nem figyeltek meg klinikailag lényeges különbségeket a vildagliptin farmakokinetikájában. A vildagliptin DPP-4 gátlását nem befolyásolja a nem.

Életkor: Egészséges idős egyéneknél (≥ 70 év), a teljes vildagliptin-expozíció (100 mg naponta egyszer) 32%-kal nőtt, míg a plazma csúskoncentráció a fiatal (18-40 év) egészséges egyénekekkel összehasonlítva 18%-kal nőtt. Ezeket a változásokat ugyanakkor nem tekintik klinikailag lényegesnek. A vildagliptin DPP-4 gátlását nem befolyásolja a beteg kora.

Májkárosodás: Enyhe, közepesúlyos vagy súlyos májkárosodásban (Child-Pugh A-C) a vildagliptin expozícióban nem volt klinikailag jelentős változás (maximum ~30%).

Vesekárosodás: Enyhe, közepesúlyos, illetve súlyos vesekárosodás esetén a vildagliptin szisztémás expozíció növekedett (C_{max} 8-66%; AUC 32-134%), és a teljestest-clearance csökkent a normális vesefunkciójú egyénekhez viszonyítva.

Etnikum: A korlátozott mennyiségű adat arra utal, hogy a rassznak nincs semmilyen jelentős befolyása a vildagliptin farmakokinetikájára.

Metformin

Felszívódás

Egyetlen per os metformin adag után a maximális plazmakoncentráció (C_{max}) kb. 2,5 óra múlva alakul ki. Egészséges önkénteseknél egy 500 mg-os metformin tableta abszolút biohasznosulása kb. 50-60%. Egy orális adag után a székletből visszanyerhető, nem felszívódott frakció 20-30% volt.

Szájon át történő alkalmazást követően a metformin felszívódása telíthető és nem teljes. Feltételezések szerint a metformin felszívódásának farmakokinetikája nem lineáris. A szokásos metformin dózisok és adagolási rend esetén az egyensúlyi plazmakoncentráció 24-48 órán belül alakul ki, és általában kevesebb mint 1 $\mu\text{g/ml}$. Kontrollos klinikai vizsgálatokban a legmagasabb metformin plazmaszintek (C_{max}) nem haladták meg a 4 $\mu\text{g/ml}$ -t, még maximális dózisoknál sem.

A táplálék némiképp hátráltatja a metformin felszívódását, és csökkenti annak mértékét. Egy 850 mg-os adag alkalmazását követően a plazma csúskoncentráció 40%-kal alacsonyabb volt, az AUC 25%-kal csökkent, és a plazma csúskoncentráció eléréséig szükséges idő 35 perccel megnőtt. Ennek a csökkenésnek a klinikai jelentősége nem ismert.

Megoszlás

A plazmafahérjékhez való kötődés elhanyagolható. A metformin a vörösvértestekben oszlik szét. Az átlagos megoszlási volumen (V_d) a 63-276 l közti tartományba esik.

Metabolizmus

A metformin változatlan formában ürül a vizelettel. Emberben nem azonosítottak metabolitokat.

Elimináció

A metformin renális excretióval eliminálódik. A metformin renális clearance > 400 ml/perc, ami arra utal, hogy a metformin glomeruláris filtrációval és tubuláris szekrécióval eliminálódik. Egyetlen per os adag után a látszólagos terminális felezési idő kb. 6,5 óra. Ha a veseműködés károsodott, a renális

clearance a kreatinin-clearance csökkenés mértékével arányosan csökken, és így az eliminációs felezési idő megnövekszik, ami a metformin plazmaszintjének emelkedéséhez vezet.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az Eucreas-ban lévő hatóanyagok kombinációjával legfeljebb 13 hétig tartó állatkísérleteket végeztek. A kombinációval kapcsolatba hozható, új toxicitásokat nem észleltek. Az alábbi adatok a vildagliptinnel vagy metforminnal külön-külön végzett vizsgálatokból származó eredmények.

Vildagliptin

Kutyákban az intrakardiális ingerületvezetés lassulását figyelték meg, a „hatást nem okozó” dózis 15 mg/kg volt (a C_{max} alapján a humán expozíció 7-szerese).

Patkányokban és egerekben habos alveoláris makrofágok akkumulációját figyelték meg a tüdőben. A „hatást nem okozó” dózis patkányokban 25 mg/kg (a C_{max} alapján a humán expozíció 5-szöröse), míg egerekben 750 mg/kg volt (a humán expozíció 142-szerese).

Kutyáknál emésztőrendszeri tüneteket figyeltek meg, elsősorban laza székletet, nyákos székletet, hasmenést és magasabb adagok mellett véres székletet. A „hatást nem okozó” dózist nem határozták meg.

A hagyományos *in vitro* és *in vivo* genotoxicitási vizsgálatokban a vildagliptin nem volt mutagén.

Egy patkányokon végzett, a fertilitást és a korai embrionális fejlődést tanulmányozó vizsgálat nem utalt arra, hogy a vildagliptin károsan hatna a fertilitásra, a reprodukciós teljesítményre vagy a korai embrionális fejlődésre. Az embriofetális toxicitást patkányokon és nyulakon vizsgálták. Patkányokon a lengőbordák incidenciájának növekedését észlelték, ami az anyai testtömeg-paraméterek csökkenéséhez társult, és a „hatást nem okozó” dózis 75 mg/kg volt (a humán expozíció 10-szerese). Nyulakban a retardált fejlődésre utaló magzati súlycsökkenést és csontváz-eltéréseket kizárólag súlyos anyai toxicitás jelenlétében figyeltek meg, a „hatást nem okozó” dózis 50 mg/kg volt (a humán expozíció 9-szerese). Egy pre- és posztnatalis fejlődési vizsgálatot patkányokon végeztek. Elváltozásokat csak anyai toxicitás mellett, ≥ 150 mg/kg-nál figyeltek meg az F1 generációban, köztük a testtömeg átmeneti csökkenését és a motoros aktivitás csökkenését.

Egy kétéves karcinogenitási vizsgálatot végeztek patkányokon, 900 mg/kg-ig terjedő orális adagokkal (a maximális ajánlott adagok melletti humán expozíció megközelítőleg 200-szorosa). Nem észlelték a tumorok incidenciájának vildagliptinnel tulajdonítható növekedését. Egy másik kétéves karcinogenitási vizsgálatot egereken végeztek, 1000 mg/kg-ig terjedő orális adagokkal. Az emlő adenokarcinómák és a hemangioszarkómák incidenciájának növekedését figyelték meg, az adenokarcinómák esetén 500 mg/kg (a humán expozíció 59-szerese), a hemangioszarkómák esetén 100 mg/kg (a humán expozíció 16-szorosa) „hatást nem okozó” dózissal. Ezen tumorok incidenciájának egereknél észlelt növekedése nem jelent jelentős kockázatot emberek számára, mivel a vildagliptin és az elsődleges metabolitja nem genotoxikus, a tumorok előfordulását csak egyetlen fajban és csak nagyon magas szisztémás expozíció mellett észlelték.

Egy 13 hetes toxikológiai vizsgálatban cynomolgus majmokban bőrléziókat írtak le ≥ 5 mg/kg/nap adagok mellett. Ezek következetesen az akrális részeken (kezek, lábak, fülek és farok) helyezkedtek el. Az 5 mg/kg/nap adag mellett (ami megközelítőleg megfelel a 100 mg-os adag melletti humán AUC-expozíciónak) csak hólyagokat figyeltek meg. Ezek a kezelés folytatása ellenére reverzibilisek voltak, és nem jártak kórszövettani eltérésekkel. Leírtak pikkelyes, illetve lemezes hámlást, pörkképződést és farok-fekélyeket, a megfelelő kórszövettani elváltozásokkal, ≥ 20 mg/kg/nap adag mellett (a 100 mg-os humán adag melletti AUC-expozíció megközelítőleg 3-szorosa). A farok nekrotikus lézióit figyelték meg ≥ 80 mg/kg adag mellett. A 160 mg/kg/nap adaggal kezelt majmokban egy négyhetes gyógyulási időszak alatt a bőrléziók irreverzibilisnek bizonyultak.

Metformin

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukciós toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:

Hidroxipropilcellulóz

Magnézium-sztearát

Filmbevonat:

Hipromellóz

Titán-dioxid (E 171)

Sárga vas-oxid (E 172)

Makrogol 4000

Talkum

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

18 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban (buboréksomagolás) tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alumínium/Alumínium (PA/Al/PVC//Al) buboréksomagolás.

10, 30, 60, 120, 180 vagy 360 filmtablettát tartalmazó csomagolásokban és 120 (2×60), 180 (3×60) vagy 360 (6×60) filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolásokban kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés és mindegyik hatáserősségű tablettát kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Nagy-Britannia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/425/001–006

EU/1/07/425/013–015

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

2007.11.14.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Eucreas 50 mg/1000 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg vildagliptin és 1000 mg metformin-hidroklorid (ami 780 mg metforminnak felel meg) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Sötétsárga, ovális filmtabletta, metszett éllel, egyik oldalán „NVR”, a másik oldalán „FLO” jelöléssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Eucreas azoknak a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknek a kezelésére javallt, akiknél a monoterápiában alkalmazott metformin maximális tolerált orális adagjával nem sikerült a vércukorszintet megfelelően beállítani, vagy akiket már különálló tablettákban adott vildagliptin és metformin kombinációval kezelnek.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Felnőttek

A beteg aktuális metformin-adagja alapján az Eucreas-t vagy az 50 mg/850 mg-os vagy az 50 mg/1000 mg-os hatáserősségű tablettát napi kétszeri szedésével lehet elkezdni, az egyik tablettát reggel, a másikat este bevéve. A javasolt napi adag 100 mg vildagliptin és 2000 mg metformin-hidroklorid.

A vildagliptint és metformint különálló tablettákban kapó betegek átállíthatók az egyes összetevők azonos adagjait tartalmazó Eucreas-ra.

A 100 mg-nál magasabb vildagliptin adagok nem javasoltak.

Nincs klinikai tapasztalat vildagliptint és metformint, valamint más antidiabetikumot is tartalmazó hármas kombinációval.

Az Eucreas étellel történő vagy közvetlenül az étkezést követő bevétele csökkentheti a metforminnal összefüggő emésztőrendszeri tüneteket (lásd még 5.2 pont).

Különleges betegcsoportokra vonatkozó további információk

Vesekárosodás

Az Eucreas-t nem szabad alkalmazni olyan betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance-e < 60 ml/perc (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Az Eucreas-t nem szabad alkalmazni májkárosodásban szenvedő betegek esetén, beleértve azokat a betegeket is, akiknél a kezelés előtt az alanin-aminotranszferáz (ALT) vagy az aszpartát-

aminotranszferáz (AST) szintje meghaladja a normálérték felső határának 3-szorosát (lásd 4.3, 4.4 és 4.8 pont).

Időskorúak (≥ 65 év)

Mivel a metformin a vesén keresztül választódik ki, és az idős betegek hajlamosak a veseműködés csökkenésére, az Eucreas-t szedő idős betegek veseműködését rendszeresen ellenőrizni kell (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekpopuláció (< 18 év)

Az Eucreas nem javasolt gyermekek és serdülők számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Diabéteszes ketoacidózis vagy diabéteszes prekóma.
- Veseelégtelenség vagy veseműködési zavar, amit 60 ml/perc alatti kreatinin-clearance jellemez (lásd 4.4 pont).
- Olyan akut állapotok, amelyek megváltoztathatják a veseműködést, mint például:
 - dehidráció,
 - súlyos infekció,
 - sokk,
 - jódozott kontrasztanyagok intravaszkuláris alkalmazása (lásd 4.4 pont).
- Olyan akut vagy krónikus kórképek, amelyek szöveti hipoxiát idézhetnek elő, mint például:
 - keringési vagy légzési elégtelenség,
 - friss szívinfarktus,
 - sokk.
- Májkárosodás (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont).
- Akut alkohol-intoxikáció, alkoholizmus.
- Szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általánosságban

Az Eucreas az inzulint igénylő betegeknél nem helyettesíti az inzulint, és nem alkalmazható 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél.

Laktát-acidózis

A laktát-acidózis egy nagyon ritka, de súlyos anyagcsere-szövődmény, ami a metformin akkumulációja következtében fordulhat elő. A metformint kapó betegeknél a laktát-acidózis jelentett esetei elsősorban a jelentős mértékű veseelégtelenségben szenvedő cukorbeteg betegeknél fordultak elő. Károsodott májfunkciójú betegeknél a laktát-clearance csökkenhet. A laktát-acidózis incidenciája az egyéb, társult kockázati tényezők, mint például a nem megfelelően beállított diabétesz, ketózis, tartós éhezés, túlzott alkoholfogyasztás, májelégtelenség és bármilyen, hipoxiával járó állapot felismerésével csökkenthető, és azt csökkenteni is kell (lásd még 4.3 és 4.5 pont).

A laktát-acidózis diagnózisa

A laktát-acidózist az acidotikus diszpnöe, a hasi fájdalom és a hipotermia jellemzi, amit kóma követ. A diagnosztikus laboratóriumi leletek a vér csökkent pH-ja, 5 mmol/l feletti plazmalaktát-szint és az anionhiány, valamint az emelkedett laktát/piruvat arány. Ha metabolikus acidózisra van gyanú, a gyógyszerrel végzett kezelést fel kell függeszteni, és a beteget azonnal hospitalizálni kell (lásd 4.9 pont).

Károsodott veseműködés

Mivel a metformin a vesén keresztül választódik ki, a szérumkreatinin-koncentrációkat rendszeresen ellenőrizni kell:

- a normális veseműködésű betegeknél legalább évente egyszer,
- azoknál, akiknél a szérumkreatinin-szint eléri a normálérték felső határát, valamint az időseknél évente 2-4 alkalommal.

A vesekárosodás az idős betegeknél gyakori és tünetmentes. Különös elővigyázatosság szükséges olyan helyzetekben, amikor a veseműködés károsodhat, például vérnyomáscsökkentőkkel vagy diuretikumokkal történő kezelés megkezdésekor, vagy egy nem szteroid gyulladáscsökkentővel történő kezelés elindításakor.

Májkárosodás

A májkárosodásban szenvedő betegeket beleértve azokat a betegeket is, akiknél a kezelés előtt az ALT vagy az AST szintje meghaladja a normálérték felső határának 3-szorosát nem szabad Eucreas-szal kezelni (lásd 4.2, 4.3 és 4.8 pont).

A májenzimek ellenőrzése

Májműködési zavar (beleértve a hepatitist is) ritka eseteiről számoltak be vildagliptin kezelés során. Ezek az esetek nem jártak klinikai következménnyel, a betegek rendszerint tünetmentesek voltak, és a májfunkciós vizsgálatok eredményei a kezelés felfüggesztését követően visszatértek a normálértékre. A beteg kiindulási enzimértékeinek ismerete érdekében az Eucreas-kezelés megkezdése előtt májfunkciós vizsgálatokat kell végezni. A májfunkciót az Eucreas-kezelés első évében háromhavonta, majd azt követően időszakosan ellenőrizni kell. Azoknál a betegeknél, akiknél a transzaminázszint emelkedik, egy második, ellenőrző májfunkciós vizsgálattal meg kell erősíteni az eredményeket, majd a továbbiakban a rendellenesség(ek) rendeződéséig gyakori májfunkciós vizsgálatokkal kell ellenőrizni őket. Amennyiben az AST vagy az ALT értéke tartósan meghaladja a normálérték felső határának háromszorosát, az Eucreas-kezelés megszakítása javasolt. Azoknál a betegeknél, akiknél sárgaság vagy májműködési zavarra utaló egyéb tünet alakul ki, az Eucreas adását abba kell hagyni.

Az Eucreas-kezelés abbahagyását és a májfunkciós vizsgálatok eredményeinek normalizálódását követően az Eucreas-kezelést nem szabad újra elkezdni.

Szívelégtelenség

A New York Heart Association (NYHA) I-II-es funkcionális stádiumú pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek vildagliptin-kezelésére vonatkozóan, korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre, így ezeknél a betegeknél a vildagliptin fokozott óvatossággal alkalmazandó. Nincs klinikai vizsgálati tapasztalat a NYHA III-as -IV-es funkcionális stádiumú betegeknél a vildagliptin alkalmazásáról, így alkalmazása ezeknél a betegeknél nem ajánlott.

A metformin a szívelégtelenségben szenvedő betegeknél ellenjavallt, ezért az Eucreas ebben a betegcsoportban ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Bőrbetegségek

A preklinikai toxikológiai vizsgálatok során majmokban bőrléziókról, köztük a végtagokon kialakuló hólyagképződésről és fekélyesedésről számoltak be (lásd 5.3 pont). Noha a klinikai vizsgálatokban nem észlelték a bőrléziók magasabb incidenciáját, a betegek diabéteszes bőrlézióival a tapasztalat korlátozott volt. Ezért, a cukorbetegség rutinszerű gondozásával összhangban, a bőrbetegségek, mint például a hólyag- vagy fekélyképződés ellenőrzése javasolt.

Műtéti beavatkozás

Mivel az Eucreas metformint tartalmaz, a kezelést általános anesztéziában végzett elektív műtét előtt 48 órával meg kell szakítani, és rendszerint 48 óránál hamarabb nem szabad újra kezdeni.

Jódtartalmú kontrasztanyag alkalmazása

A radiológiai vizsgálatok során jódozott kontrasztanyagok intravaszkuláris alkalmazása veseelégtelenséghez vezethet. Ezért, a metformin hatóanyag miatt az Eucreas-t a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat időpontjában szüneteltetni kell, és ezt követően 48 óránál hamarabb nem szabad újra kezdeni a szedését, azt is csak a veseműködés ismételt vizsgálatát követően, ha azt normálisnak találták (lásd 4.5 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Szabályos interakciós vizsgálatokat nem végeztek az Eucreas-szal. Az alábbi állítások az egyes hatóanyagok esetén rendelkezésre álló információkat tükrözik.

Vildagliptin

A vildagliptin esetében alacsony a kölcsönhatások valószínűsége az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekkel. Mivel a citokróm P (CYP) 450 enzimnek a vildagliptin nem szubsztrátja, és nem gátolja, illetve nem indukálja a CYP 450 enzimeket, valószínűleg nem lép interakcióba azokkal a hatóanyagokkal, amelyek ezen enzimek szubsztrátjai, inhibitorai vagy induktorai.

A vildagliptinnel kombinált pioglitazon, metformin és gliburid orális antidiabetikumokkal végzett klinikai vizsgálatok eredményei nem mutattak klinikailag releváns farmakokinetikai interakciókat a célpopulációban.

A digoxinnal (P-gp szubsztrát) és warfarinnal (CYP2C9 szubsztrát) egészséges önkéntesekkel végzett gyógyszerkölsönhatás vizsgálatok nem mutattak klinikailag releváns farmakokinetikai interakciókat a vildagliptinnel történő egyidejű alkalmazást követően.

Egészséges önkénteseken interakciós vizsgálatokat amlodipinnel, ramiprillel, valzartánnal és szimvasztatinnal végeztek. Ezekben a vizsgálatokban a vildagliptinnel történő egyidejű alkalmazást követően nem észleltek klinikailag releváns farmakokinetikai interakciókat. Ezt azonban a célpopulációban nem állapították meg.

Más orális antidiabetikumokhoz hasonlóan, a vildagliptin hipoglikémiás hatását csökkenthetik bizonyos hatóanyagok, így pl. tiazidok, kortikoszteroidok, a pajzsmirigyre ható gyógyszerek és szimpatomimetikumok.

Metformin

Nem javasolt kombinációk

Az Eucreas metformin hatóanyaga miatt fokozott a laktát-acidózis kockázata akut alkohol intoxikációban (különösen éhezés, alultápláltság vagy májelégtelenség esetén) (lásd 4.4 pont). Az alkoholfogyasztást és az alkoholtartalmú gyógyszereket kerülni kell.

Renális tubuláris szekrécióval kiválasztódó kationos hatóanyagok (pl. cimetidin) a közös renális tubuláris transzport-rendszerekért történő versengés következtében kölcsönhatásba léphetnek a metforminnal, ezért akadályozzák a metformin eliminációját, ami növelheti a laktát-acidózis kockázatát. Egy egészséges önkéntesekkel folytatott vizsgálat azt mutatta, hogy a naponta kétszer adott 400 mg cimetidin 50%-kal emelte a metformin szisztémás expozícióját (AUC). Ezért renális tubuláris szekrécióval kiválasztódó kationos gyógyszerek együttes alkalmazásakor megfontolandó a vércukorszint beállítás szoros ellenőrzése, az ajánlott adagoláson belül az adag módosítása, valamint a diabétesz kezelésének megváltoztatása (lásd 4.4 pont).

Jódozott kontrasztanyagok intravaszkuláris alkalmazása veseelégtelenséghez vezethet, ami a metformin laktát-acidózis kockázatával járó akkumulációját eredményezi. A metformint a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat időpontjában szüneteltetni kell, és ezt követően 48 óránál hamarabb nem szabad újra kezdeni szedni, azt is csak a veseműködés ismételt vizsgálatát követően, ha azt normálisnak találták.

Az alkalmazás kapcsán elővigyázatosságot igénylő kombinációk

A glükokortikoidok, béta-2-agonisták és diuretikumok intrinsic hiperglikémiás aktivitással rendelkeznek. A beteget tájékoztatni kell erről, és gyakoribb vércukorszint-ellenőrzés szükséges, különösen a kezelés kezdetén. Amennyiben szükséges, az Eucreas adagolását az egyidejű kezelés alatt és annak abbahagyásakor módosítani kell.

Az angiotenzin konvertáló enzim (ACE) inhibitorok csökkenthetik a vércukorszintet. Amennyiben szükséges, a vércukorszint-csökkentő gyógyszer adagolását a másik gyógyszerrel végzett egyidejű kezelés alatt és annak abbahagyásakor módosítani kell.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat az Eucreas tekintetében. A vildagliptinnel végzett állatkísérletek — magas adagok mellett — reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). A metforminnal végzett állatkísérletek nem mutattak reprodukciós toxicitást. A vildagliptinnel és metforminnal végzett állatkísérletek teratogenitásra utaló jeleket nem, de foetotoxikus hatást kimutattak az anya számára toxikus dózisok mellett (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. Az Eucreas-t a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni.

Szoptatás

Állatkísérletek kimutatták, hogy mind a vildagliptin, mind a metformin kiválasztódik az anyatejbe. Nem ismert, hogy a vildagliptin kiválasztódik-e, de a metformin kis mennyiségekben kiválasztódik a humán anyatejbe. Mind az újszülött metformin miatti hipoglikémiájának potenciális kockázata, mind a vildagliptinre vonatkozó humán adatok hiánya miatt a Eucreas-t nem szabad szoptatás alatt alkalmazni (lásd 4.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. A nemkívánatos hatásként szédülést tapasztaló betegek kerüljék a gépjárművezetést, illetve a gépek kezelését.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Bár az Eucreas-szal nem végeztek terápiás klinikai vizsgálatokat, azonban az Eucreas, valamint az egyidejűleg alkalmazott vildagliptin és metformin kombináció közötti bioekvivalenciát igazolták (lásd 5.2 pont). Az itt bemutatott adatok az egyidejűleg alkalmazott vildagliptin és metformin kombinációra vonatkoznak, amikor a vildagliptint metformin mellé adták. A metformin vildagliptin mellé történő adását nem vizsgálták.

A nemkívánatos események többsége enyhe és átmeneti volt, és nem igényelték a kezelés felfüggesztését. Nem találtak összefüggést a nemkívánatos események, valamint az életkor, etnikai hovatartozás, az expozíció időtartama, illetve a napi adag között.

Májműködési zavar (beleértve a hepatitist is) ritka eseteiről számoltak be vildagliptin kezelés során. Ezek az esetek nem jártak klinikai következménnyel, a betegek rendszerint tünetmentesek voltak, és a májfunkciós vizsgálatok eredményei a kezelés felfüggesztését követően visszatértek a normálértékre. 24 hétig tartó monoterápiával és kiegészítő kezeléssel folytatott kontrollos vizsgálatok adatai alapján a normálérték 3-szorosát elérő vagy meghaladó ALT- vagy AST-emelkedés (ami a meghatározása szerint legalább két, egymást követő méréskor vagy a kezelés alatti utolsó ellenőrzéskor fennállt) incidenciája napi egyszer 50 mg vildagliptin esetén 0,2%, napi kétszer 50 mg vildagliptin esetén 0,3% és az összes komparátor esetén 0,2% volt. A transzamináz-szintek ezen emelkedései általában tünetmentesek voltak, nem progrediáltak, és nem jártak cholestasissal vagy sárgasággal.

A vildagliptinnel kapcsolatban angioödémáról ritkán számoltak be, hasonló arányban, mint a kontrollok esetén. Az esetek nagyobb részét akkor jelentették, amikor a vildagliptint egy ACE-gátlóval kombinációban alkalmazták. Az események többsége enyhe fokú volt, és a vildagliptin-kezelés folytatása mellett megszűnt.

Az alábbiakban szervrendszerenként és abszolút gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra azok a mellékhatások, amelyekről a kettős-vak vizsgálatokban a metformin kiegészítő kezeléseként (1. táblázat), illetve monoterápiában vildagliptint kapó betegeknél számoltak be (2. táblázat). A 3. táblázatban felsorolt mellékhatások alapját az Európai Unióban kapható metformin Alkalmazási előírásában található információk képezik. A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat A kettős-vak vizsgálatokban a metformin mellé kiegészítésként adott, napi 100 mg vildagliptint kapó betegeknél jelentett mellékhatások, a kettős-vak vizsgálatokban a metformin mellé adott placebót kapókéval összehasonlítva (n=208)

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Gyakori	Hypoglykaemia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Tremor
Gyakori	Fejfájás
Gyakori	Szédülés
Nem gyakori	Fáradtság
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Hányinger

A napi 100 mg vildagliptinnel + metforminnal végzett kontrollos klinikai vizsgálatokban mellékhatás miatti kimaradásról sem a napi 100 mg vildagliptin + metformin, sem a placebo + metformin terápiás csoport esetén nem számoltak be.

A klinikai vizsgálatokban a hipoglikémia előfordulási gyakorisága „gyakori” volt a napi 100 mg vildagliptint metforminnal kombinációban kapó betegeknél (1%), és „nem gyakori” a placebót + metformint kapó betegeknél (0,4%). Nem számoltak be súlyos hipoglikémiás eseményekről a vildagliptin karokon.

A klinikai vizsgálatokban a testtömeg nem változott a kiindulási értékhez képest, ha napi 100 mg vildagliptint adtak a metforminhoz (+0,2 kg a vildagliptin és -1,0 kg a placebo esetén).

A több mint 2 éven át tartó klinikai vizsgálatok semmilyen további biztonságossági jelzést vagy előre nem látható kockázatot sem mutattak, ha a vildagliptint a metformin terápia kiegészítésére adták.

A fix kombináció egyes hatóanyagaival kapcsolatos további információk

Vildagliptin

2. táblázat A kettős-vak vizsgálatokban napi 100 mg vildagliptint monoterápiában kapó betegeknél jelentett mellékhatások (n=1855)

Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Nagyon ritka	Felső légúti fertőzés
Nagyon ritka	Nasopharyngitis
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nem gyakori	Hypoglykaemia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Szédülés
Nem gyakori	Fejfájás
Érbetegségek és tünetek	
Nem gyakori	Perifériás ödéma
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nem gyakori	Székrekedés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nem gyakori	Arthralgia

A kontrollos, monoterápiás vizsgálatokból mellékhatások miatti kimaradás összesített incidenciája nem volt nagyobb a napi 100 mg-os vildagliptin adaggal kezelt betegeknél (0,3%), mint a placebo (0,6%) vagy a komparátor szerek esetén (0,5%).

Összehasonlító, kontrollos, monoterápiás vizsgálatokban a hipoglikémia nem volt gyakori, a napi 100 mg vildagliptinnel kezelt betegek 0,4%-ánál (1855-ből 7) számoltak be róla, szemben az aktív komparátorral vagy placebóval kezelt betegek csoportjában észlelt 0,2%-kal (1082-ből 2). Komoly vagy súlyos eseményről nem számoltak be.

A klinikai vizsgálatokban a testtömeg nem változott a kiindulási értékhez képest, ha napi 100 mg vildagliptint monoterápiában adtak (-0,3 kg a vildagliptin és -1,3 kg a placebo esetén).

A legfeljebb 2 éven át tartó klinikai vizsgálatok semmilyen további biztonságossági jelzést vagy előre nem látható kockázatot sem mutattak a vildagliptin monoterápia esetén.

Metformin

3. táblázat A metformin összetevő ismert mellékhatásai

Anyagsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon ritka	Csökkent B ₁₂ -vitamin felszívódás és laktát-acidózis*
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Fémes íz érzése
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom és étvágytalanság
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Nagyon ritka	Májfunkciós vizsgálatok kóros eredményei vagy hepatitis**
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon ritka	Bőrreakciók, mint például erythema, pruritus és urticaria

* Nagyon ritkán a B₁₂-vitamin felszívódás csökkenését és emellett a szérumszintek csökkenését figyelték meg a hosszú ideig metforminnal kezelt betegeknél. A megaloblastos anaemiával jelentkező betegnél ennek az etiológiának a megfontolása is javasolt.

** A kóros májfunkciós vizsgálati eredmények vagy a hepatitis egyedülálló esetei a metformin abbahagyását követő megszűnéséről számoltak be.

Az emésztőrendszeri nemkívánatos hatások leggyakrabban a kezelés megkezdésekor jelentkeznek, és a legtöbb esetben spontán megszűnnek. Megelőzésükre javasolt a metformint naponta 2 adagban, étkezések közben vagy azok után bevenni. Az adag lassú emelése szintén javíthatja az emésztőrendszeri tolerabilitást.

A forgalomba hozatalt követő tapasztalat

A forgalomba hozatalt követően az alábbi gyógyszer-mellékhatásokról számoltak be (a gyakoriság nem ismert): urticaria, pancreatitis.

4.9 Túladagolás

Az Eucreas túladagolására vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat.

Vildagliptin

A vildagliptin túladagolására vonatkozó információk korlátozottak.

A túladagolás valószínű tüneteivel kapcsolatos információk egészséges önkéntesekkel végzett, dózisznövelő tolerabilitási vizsgálatból származnak, melyben az egészséges önkéntesek 10 napon keresztül kaptak vildagliptint. A 400 mg-os adag mellett három esetben lépett fel izomfájdalom, és egyedi esetekben előfordult enyhe és átmeneti paresztézia, láz, ödéma, illetve átmeneti lipázszint-emelkedés. A 600 mg-os adag mellett egy betegnél lépett fel kéz- és lábödéma, valamint a kreatin foszfokináz (CPK), AST (SGPT), C-reaktív protein (CRP) és a miogloblin szintjének

emelkedése. Három további betegnél lépett fel lábödéma, melyet két esetben paresztézia kísért. A vizsgálati gyógyszer adagolásának felfüggesztését követően minden tünet és laboratóriumi eltérés kezelés nélkül rendeződött.

Metformin

A metformin jelentős túladagolása (vagy a laktát-acidózis egyidejű kockázata) laktát-acidózishoz vezethet, ami sürgősségi állapot, és amit kórházban kell kezelni.

Kezelés

A metformin eltávolításának leghatékonyabb módszere a hemodialízis. A vildagliptin azonban nem távolítható el hemodialízissel, míg az elsődleges hidrolizációs metabolit (LAY 151) igen. Szupportív kezelés javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: orális vércukorszint-csökkentők kombinációja, ATC kód: A10BD08

Az Eucreas a 2-es típusú diabéteszes betegek vércukorszintje beállításának javítása érdekében két, egymást kiegészítő hatásmechanizmusú antihyperglükémiás szert egyesít: a vildagliptint, a szigetsejt-serkentők osztályának egyik tagját, és a metformin-hidrokloridot, a biguanidok osztályának egyik tagját.

A vildagliptin, a szigetsejt-serkentők osztályába tartozó vegyület potens és szelektív dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4) inhibitor. A metformin főként a májban zajló endogén glükóztermelés csökkentésével hat.

Ha a vildagliptint olyan betegeknek adták, akiknek a vércukorszint beállítása a metformin monoterápia ellenére nem volt kielégítő, akkor az, 6 hónapos kezelés után a placebohoz viszonyítva további, statisztikailag szignifikáns átlagos HbA_{1c}-csökkenést eredményezett (a csoportok közti különbség 50 mg vildagliptin esetén -0,7% és 100 mg vildagliptin esetén -1,1% közé esik). A kiindulási szinthez képest $\geq 0,7\%$ -os HbA_{1c}-csökkenést elérő betegek aránya statisztikailag szignifikánsan magasabb volt mindkét vildagliptin + metformin csoportban (sorrendben 46% és 60%), mint a metformin + placebo csoportban (20%).

Egy 24-hetes vizsgálatban a vildagliptint (naponta kétszer 50 mg) a pioglitazonnal (napi egyszer 30 mg) hasonlították össze, metforminnal (átlagos napi adag: 2020 mg) nem megfelelően beállított betegek esetén. A 8,4%-os kiindulási HbA_{1c}-szint átlagos csökkenése -0,9% volt, ha a metformin mellé vildagliptint, és -1,0% volt, ha a metformin mellé pioglitazont adtak. Azoknál a betegeknél, akik metformin mellé pioglitazont kaptak, +1,9 kg-os átlagos testtömeg-növekedést figyeltek meg, míg a metformin mellé vildagliptint kapóknál +0,3 kg-os volt a testtömeg-növekedés.

Egy 2 évig tartó klinikai vizsgálatban a vildagliptint (naponta kétszer 50 mg) glimepiriddel (legfeljebb naponta 6 mg- átlagos dózis a két év alatt: 4,6 mg) hasonlították össze, metforminnal (átlagos napi adag: 1894 mg) kezelt betegeknél. A 7,3%-os átlagos kiindulási HbA_{1c}-szintről 1 év után a HbA_{1c} átlagos csökkenése -0,4% volt a metformin mellé adott vildagliptin és -0,5% volt a metformin mellé adott glimepirid esetén. A testtömeg-változás a vildagliptin mellett -0,2 kg, míg a glimepirid mellett +1,6 kg volt. A hypoglykaemia előfordulási gyakorisága szignifikánsan alacsonyabb volt a vildagliptin- (1,7%), mint a glimepirid-csoportban (16,2%). A vizsgálati végpontnál (2 év) a HbA_{1c} mindkét terápiás csoportban a kiindulási értékhez volt hasonló, és a testtömeg-változás és a hypoglykaemia közti különbségek is fennmaradtak.

Egy 52 hetes vizsgálatban a (naponta kétszer 50 mg) vildagliptint gliklaziddal (átlagos napi adag: 229,5 mg) hasonlították össze a metforminnal (a metformin kiindulási adagja 1928 mg/nap) nem megfelelően kontrollált betegeknél. Egy év után a HbA_{1c} átlagos csökkenése -0,81% volt a metforminhoz adott vildagliptin (a kiindulási átlagos HbA_{1c} 8,4%) és -0,85% volt a metforminhoz adott gliklazid esetén (az átlagos kiindulási HbA_{1c} 8,5%). A statisztikai „non-inferioritás” („nem

rosszabb, mint”) igazolódott (95% CI -0,11 – 0,20). A vildagliptin mellett a testtömeg-változás +0,1 kg, míg a gliklazid melletti testtömeg-növekedés +1,4 kg volt.

Egy 24 hetes vizsgálatban a fix dóziséű vildagliptin és metformin kombináció (melynek adagját fokozatosan emelték naponta kétszer 50 mg/500 mg-ra vagy naponta kétszer 50 mg/1000 mg-ra), mint kezdeti kezelés hatásosságát értékelték a gyógyszert korábban még nem kapó betegeknel. A 8,6%-os átlagos kiindulási HbA_{1c}-szintet a naponta kétszer 50 mg/1000 mg adagban alkalmazott vildagliptin/metformin -1,82%-kal, a naponta kétszer 50 mg/500 mg adagban adott vildagliptin/metformin -1,61%-kal, a naponta kétszer 1000 mg metformin -1,36%-kal és a naponta kétszer 50 mg vildagliptin -1,09%-kal csökkentette. Azoknál a betegeknel, akiknél a kiindulási HbA_{1c}-szint $\geq 10,0\%$ volt, nagyobb csökkenést észleltek.

Vildagliptin

A vildagliptin elsősorban a DPP-4 gátlásával hat, ami a GLP-1 (glukagon-szerű fehérje) és GIP (glükóz-dependens inzulinotrop polipeptid) inkretin hormonok lebomlásáért felelős enzim.

A vildagliptin alkalmazása a DPP-4 aktivitás gyors és teljes gátlását eredményezi, ami a GLP-1 és GIP inkretin hormonok éhgyomri és posztprandiális endogén szintjének növekedését okozza.

Ezen inkretin hormonok endogén szintjeinek növelése révén a vildagliptin javítja a szigetsejtek glükózzal szembeni érzékenységét, ami jobb glükóz-dependens inzulinszekrúciót eredményez. A napi 50-100 mg vildagliptinnel végzett kezelés a 2-es típusú cukorbetegneknel lényegesen javította a béta-sejt működés markereit, köztük a HOMA- β -t (Homeostasis Model Assessment- β), a proinzulin–inzulin arányt, valamint a gyakori mintavétellel végzett étkezési tolerancia teszttel mért béta-sejt válaszkészség mértékét. Nem diabéteszes (normoglikémiás) egyénekben a vildagliptin nem serkenti az inzulinszekrúciót, és nem csökkenti a vércukorszinteket.

Az endogén GLP-1-szintek növelése révén a vildagliptin fokozza még az alfasejtek glükóz-érzékenységét, ami javítja glükózsztintnek megfelelő mértékű glukagon-elválasztást.

A hiperglikémia során fellépő inzulin/glukagon arány növekedésének mértéke fokozódik az inkretin hormon magasabb szintjeinek hatására, melynek következtében csökken az éhgyomri és posztprandiális hepaticus glükóztermelés, ami csökkenti vércukorszintet eredményez.

A magasabb GLP-1-szint gyomorürülést késleltető, ismert hatását vildagliptin-kezelés kapcsán nem észlelték.

Metformin

Metformin egy antihyperglükémiás hatású biguanid, ami a bazális és a posztprandiális plazma glükózsztintet egyaránt csökkenti. Nem serkenti az inzulinszekrúciót, ezért nem okoz hipoglikémiát, sem testtömeg-növekedést.

A metformin három mechanizmuson keresztül fejtheti ki glükózsztint-csökkentő hatását:

- a glükoneogenezis és a glikogénolízis gátlásán keresztül a májban zajló glükóztermelés csökkentésével;
- az izomban, az inzulin-szenzitivitás mérsékelt növelésével javítja a perifériás glükóz-felvételt és -hasznosítást;
- a belekben zajló glükóz-felszívódás lassításával.

A glikogén-szintetázra hatva a metformin serkenti az intracelluláris glikogén-szintézist, és fokozza a membránban lévő specifikus glükóz-transzporterek (GLUT-1 és GLUT-4) transzport-kapacitását.

Emberekben, a vércukorszintre kifejtett hatásától függetlenül, a metformin kedvező hatással van a lipid anyagcserére. Terápiás dózissokkal végzett kontrollos közép- vagy hosszú távú klinikai vizsgálatok során kimutatták: a metformin csökkenti az összkoleszterin-, az LDL-koleszterin és a triglicerid szérumszinteket.

A prospektív, randomizált UKPDS-vizsgálat (UK Prospective Diabetes Study) megállapította az intenzív vércukorszint-beállítás hosszú távú előnyeit 2-es típusú diabéteszben. Az önmagában alkalmazott diéta sikertelensége után metforminnal kezelt túlsúlyos betegek eredményeinek elemzése a következőket mutatta:

- a diabétesz okozta valamennyi szövődmény abszolút kockázatának szignifikáns csökkenését a metformin-csoportban (29,8 esemény/1000 beteg-év), a csak diétázó csoporttal szemben (43,3 esemény/1000 beteg-év), $p=0,0023$, és a kombinált szulfonilurea és inzulin monoterápiás csoportokkal szemben (40,1 esemény/1000 beteg-év), $p=0,0034$,
- a diabéteszrel összefüggő mortalitás abszolút kockázatának szignifikáns csökkenését: metformin 7,5 esemény/1000 beteg-év, csak diéta 12,7 esemény/1000 beteg-év, $p=0,017$,
- az összmortalitás abszolút kockázatának szignifikáns csökkenését: metformin 13,5 esemény/1000 beteg-év, a csak diétával szemben, 20,6 esemény/1000 beteg-év ($p=0,011$), és a kombinált szulfonilurea és inzulin monoterápiás csoportokkal szemben, 18,9 esemény/1000 beteg-év ($p=0,021$),
- a szívinfarktus abszolút kockázatának szignifikáns csökkenését: metformin 11 esemény/1000 beteg-év, csak diéta 18 esemény/1000 beteg-év ($p=0,01$).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Eucreas

Felszívódás

Az Eucreas három dóziserőssége (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg és 50 mg/1000 mg) és a vildagliptin és metformin-hidroklorid tabletták megfelelő dózisaiknak különálló kombinációja közti bioekvivalenciáját bizonyították.

A táplálék nem befolyásolja az Eucreas-ban lévő vildagliptin felszívódásának sem a mértékét, sem a sebességét. Az Eucreas 50 mg/1000 mg-ban lévő metformin felszívódásának sebessége és mértéke csökkent, ha táplálékkal együtt adták, amit a C_{max} 26%-os, az AUC 7%-os csökkenése, valamint a T_{max} megnyúlása (2,0-4,0 óra) tükröz.

Az alábbi megállapítások az Eucreas-ban lévő egyes hatóanyagok farmakokinetikai tulajdonságait tükrözik.

Vildagliptin

Felszívódás

Éhezés során történő orális adagolást követően a vildagliptin gyorsan felszívódik, és a plazma csúcskoncentráció 1,7 óra elteltével mérhető. Az ételek kismértékben, 2,5 órára nyújtják a plazma csúcskoncentráció kialakulásáig eltelt időt, de nem változtatják meg a teljes expozíciót (AUC). A vildagliptin étellel együtt történő adása az éhomyra történő adagoláshoz képest a C_{max} -érték csökkenését eredményezte (19%). A változás nagyságrendje azonban klinikailag nem jelentős, így a vildagliptin étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető. Az abszolút biohasznosulás 85%.

Megoszlás

A vildagliptin kis mértékben kötődik a plazmafehérjékhez (9,3%), és egyenlő mértékben oszlik meg a plazma és a vörösvértestek között. A vildagliptin átlagos megoszlási térfogata egyensúlyi állapotban intravénás alkalmazást követően (V_{ss}) 71 liter, ami extravaszkuláris megoszlásra utal.

Biotranszformáció

Emberekben a vildagliptin elsődleges eliminációs útvonala a metabolizáció, ami a bevitt adag 69%-át érinti. A legfontosabb metabolit (LAY 151) farmakológiailag inaktív, a ciano-rész hidrolízisének terméke, amely a bevitt adag 57%-ából jön létre, amit az amid-hidrolízis terméke követ (a bevitt adag 4%-a). Egy, DPP-4-hiányos patkányokon végzett *in vivo* vizsgálat alapján a DPP-4 részlegesen hozzájárul a vildagliptin hidrolíziséhez. A vildagliptin metabolizációjában mérhető módon nem vesznek részt a CYP 450 enzimek. Ennek megfelelően a vildagliptin metabolikus clearance-ét várhatóan nem befolyásolják az egyidejűleg adott CYP 450 inhibitor és/vagy induktor gyógyszerek. *In vitro* vizsgálatokban kimutatták, hogy a vildagliptin nem gátol, illetve nem indukál CYP 450 enzimeket. Ebből adódóan a vildagliptin várhatóan nem befolyásolja a CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 vagy CYP 3A4/5 által metabolizált, egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek metabolikus clearance-ét.

Elimináció

¹⁴C-vel jelölt vildagliptin orális alkalmazását követően a bevitt adag megközelítőleg 85%-a ürült a vizeletben, és 15%-a volt visszanyerhető a székletből. A szájon át bevitt adag 23%-a változatlan formában ürül a vesén keresztül. Egészséges önkéntesekben intravénás bevitelt követően a vildagliptin össz plazma- és renális clearance-értéke rendre 41, illetve 13 l/óra. Intravénás bevitelt követően az átlagos eliminációs felezési idő megközelítőleg 3 óra.

Linearitás / non-linearitás

A vildagliptin C_{max} -értéke, valamint a plazmakoncentráció/idő függvény görbe alatti területe (AUC) megközelítőleg dózisarányos módon növekedett a terápiás dózistartományban.

A betegek jellemzői

Nem: Széles életkor- és BMI (testtömeg-index) tartományba tartozó egészséges férfi és női önkéntesek között nem figyeltek meg klinikailag lényeges különbségeket a vildagliptin farmakokinetikájában. A vildagliptin DPP-4 gátlását nem befolyásolja a nem.

Életkor: Egészséges idős egyéneknél (≥ 70 év), a teljes vildagliptin-expozíció (100 mg naponta egyszer) 32%-kal nőtt, míg a plazma csúskoncentráció a fiatal (18-40 év) egészséges egyénekekkel összehasonlítva 18%-kal nőtt. Ezeket a változásokat ugyanakkor nem tekintik klinikailag lényegesnek. A vildagliptin DPP-4 gátlását nem befolyásolja a beteg kora.

Májkárosodás: Enyhe, közepesúlyos vagy súlyos májkárosodásban (Child-Pugh A-C) a vildagliptin expozícióban nem volt klinikailag jelentős változás (maximum ~30%).

Vesekárosodás: Enyhe, közepesúlyos, illetve súlyos vesekárosodás esetén a vildagliptin szisztémás expozíció növekedett (C_{max} 8-66%; AUC 32-134%), és a teljestest-clearance csökkent a normális vesefunkciójú egyénekhez viszonyítva.

Etnikum: A korlátozott mennyiségű adat arra utal, hogy a rassznak nincs semmilyen jelentős befolyása a vildagliptin farmakokinetikájára.

Metformin

Felszívódás

Egyetlen per os metformin adag után a maximális plazmakoncentráció (C_{max}) kb. 2,5 óra múlva alakul ki. Egészséges önkénteseknél egy 500 mg-os metformin tabletta abszolút biohasznosulása kb. 50-60%. Egy orális adag után a székletből visszanyerhető, nem felszívódott frakció 20-30% volt.

Szájon át történő alkalmazást követően a metformin felszívódása telíthető és nem teljes. Feltételezések szerint a metformin felszívódásának farmakokinetikája nem lineáris. A szokásos metformin dózisok és adagolási rend esetén az egyensúlyi plazmakoncentráció 24-48 órán belül alakul ki, és általában kevesebb mint 1 $\mu\text{g/ml}$. Kontrollos klinikai vizsgálatokban a legmagasabb metformin plazmaszintek (C_{max}) nem haladták meg a 4 $\mu\text{g/ml}$ -t, még maximális dózisoknál sem.

A táplálék némiképp hátráltatja a metformin felszívódását, és csökkenti annak mértékét. Egy 850 mg-os adag alkalmazását követően a plazma csúskoncentráció 40%-kal alacsonyabb volt, az AUC 25%-kal csökkent, és a plazma csúskoncentráció eléréséig szükséges idő 35 perccel megnőtt. Ennek a csökkenésnek a klinikai jelentősége nem ismert.

Megoszlás

A plazmafahérjékhez való kötődés elhanyagolható. A metformin a vörösvértestekben oszlik szét. Az átlagos megoszlási volumen (V_d) a 63-276 l közti tartományba esik.

Metabolizmus

A metformin változatlan formában ürül a vizelettel. Emberben nem azonosítottak metabolitokat.

Elimináció

A metformin renális excretióval eliminálódik. A metformin renális clearance > 400 ml/perc, ami arra utal, hogy a metformin glomeruláris filtrációval és tubuláris szekrécióval eliminálódik. Egyetlen per os adag után a látszólagos terminális felezési idő kb. 6,5 óra. Ha a veseműködés károsodott, a renális

clearance a kreatinin-clearance csökkenés mértékével arányosan csökken, és így az eliminációs felezési idő megnövekszik, ami a metformin plazmaszintjének emelkedéséhez vezet.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az Eucreas-ban lévő hatóanyagok kombinációjával legfeljebb 13 hétig tartó állatkísérleteket végeztek. A kombinációval kapcsolatba hozható, új toxicitásokat nem észleltek. Az alábbi adatok a vildagliptinnel vagy metforminnal külön-külön végzett vizsgálatokból származó eredmények.

Vildagliptin

Kutyákban az intrakardiális ingerületvezetés lassulását figyelték meg, a „hatást nem okozó” dózis 15 mg/kg volt (a C_{max} alapján a humán expozíció 7-szerese).

Patkányokban és egerekben habos alveoláris makrofágok akkumulációját figyelték meg a tüdőben. A „hatást nem okozó” dózis patkányokban 25 mg/kg (a C_{max} alapján a humán expozíció 5-szöröse), míg egerekben 750 mg/kg volt (a humán expozíció 142-szerese).

Kutyáknál emésztőrendszeri tüneteket figyeltek meg, elsősorban laza székletet, nyákos székletet, hasmenést és magasabb adagok mellett véres székletet. A „hatást nem okozó” dózist nem határozták meg.

A hagyományos *in vitro* és *in vivo* genotoxicitási vizsgálatokban a vildagliptin nem volt mutagén.

Egy patkányokon végzett, a fertilitást és a korai embrionális fejlődést tanulmányozó vizsgálat nem utalt arra, hogy a vildagliptin károsan hatna a fertilitásra, a reprodukciós teljesítményre vagy a korai embrionális fejlődésre. Az embriofetális toxicitást patkányokon és nyulakon vizsgálták. Patkányokon a lengőbordák incidenciájának növekedését észlelték, ami az anyai testtömeg-paraméterek csökkenéséhez társult, és a „hatást nem okozó” dózis 75 mg/kg volt (a humán expozíció 10-szerese). Nyulakban a retardált fejlődésre utaló magzati súlycsökkenést és csontváz-eltéréseket kizárólag súlyos anyai toxicitás jelenlétében figyeltek meg, a „hatást nem okozó” dózis 50 mg/kg volt (a humán expozíció 9-szerese). Egy pre- és posztnatalis fejlődési vizsgálatot patkányokon végeztek. Elváltozásokat csak anyai toxicitás mellett, ≥ 150 mg/kg-nál figyeltek meg az F1 generációban, köztük a testtömeg átmeneti csökkenését és a motoros aktivitás csökkenését.

Egy kétéves karcinogénitási vizsgálatot végeztek patkányokon, 900 mg/kg-ig terjedő orális adagokkal (a maximális ajánlott adagok melletti humán expozíció megközelítőleg 200-szorosa). Nem észlelték a tumorok incidenciájának vildagliptinnel tulajdonítható növekedését. Egy másik kétéves karcinogénitási vizsgálatot egereken végeztek, 1000 mg/kg-ig terjedő orális adagokkal. Az emlő adenokarcinómák és a hemangioszarkómák incidenciájának növekedését figyelték meg, az adenokarcinómák esetén 500 mg/kg (a humán expozíció 59-szerese), a hemangioszarkómák esetén 100 mg/kg (a humán expozíció 16-szorosa) „hatást nem okozó” dózissal. Ezen tumorok incidenciájának egereknél észlelt növekedése nem jelent jelentős kockázatot emberek számára, mivel a vildagliptin és az elsődleges metabolitja nem genotoxikus, a tumorok előfordulását csak egyetlen fajban és csak nagyon magas szisztémás expozíció mellett észlelték.

Egy 13 hetes toxikológiai vizsgálatban cynomolgus majmokban bőrléziókat írtak le ≥ 5 mg/kg/nap adagok mellett. Ezek következetesen az akrális részeken (kezek, lábak, fülek és farok) helyezkedtek el. Az 5 mg/kg/nap adag mellett (ami megközelítőleg megfelel a 100 mg-os adag melletti humán AUC-expozíciónak) csak hólyagokat figyeltek meg. Ezek a kezelés folytatása ellenére reverzibilisek voltak, és nem jártak kórszövettani eltérésekkel. Leírtak pikkelyes, illetve lemezes hámlást, pörkképződést és farok-fekélyeket, a megfelelő kórszövettani elváltozásokkal, ≥ 20 mg/kg/nap adag mellett (a 100 mg-os humán adag melletti AUC-expozíció megközelítőleg 3-szorosa). A farok nekrotikus lézióit figyelték meg ≥ 80 mg/kg adag mellett. A 160 mg/kg/nap adaggal kezelt majmokban egy négyhetes gyógyulási időszak alatt a bőrléziók irreverzibilisnek bizonyultak.

Metformin

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogénitási, reprodukciós toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:

Hidroxipropilcellulóz

Magnézium-sztearát

Filmbevonat:

Hipromellóz

Titán-dioxid (E 171)

Sárga vas-oxid (E 172)

Makrogol 4000

Talkum

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

18 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban (buboréksomagolás) tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alumínium/Alumínium (PA/Al/PVC//Al) buboréksomagolás.

10, 30, 60, 120, 180 vagy 360 filmtablettát tartalmazó csomagolásokban és 120 (2×60), 180 (3×60) vagy 360 (6×60) filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolásokban kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés és mindegyik hatáserősségű tablettá kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Nagy-Britannia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/425/007–012

EU/1/07/425/016–018

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

2007.11.14.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

- B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT FELTÉTELEK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Németország

B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK

• A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁRA NÉZVE KÖTELEZŐ FORGALMAZÁSI ÉS RENDELHETŐSÉGI FELTÉTELEK ILLETVE KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

• FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK, TEKINTETTEL A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS HASZNÁLATÁRA

Nem értelmezhető.

• EGYÉB FELTÉTELEK

A biztonságos gyógyszeralkalmazás (farmakovigilancia) rendszere

A Forgalomba Hozatali Engedély Jogosultjának kötelessége biztosítani, hogy a farmakovigilancia rendszere – melynek meg kell felelni a Forgalomba Hozatali Engedély 1.8.1 moduljában foglaltaknak – hozzáférhető és érvényes legyen a készítmény forgalomba helyezése előtt és mindaddig, amíg az forgalomban van.

Kockázatkezelési terv

A Forgalomba Hozatali Engedély Jogosultja kötelezi magát, hogy a Farmakovigilancia Tervben részletezett vizsgálatokat elvégzi, és további, a biztonságos gyógyszeralkalmazásra irányuló lépéseket tesz, melyek összhangban vannak a Forgalomba Hozatali Engedély Kérelem Kockázatkezelési Terv (RMP) Modul 1.8.2. - 5. verziójában (2010. február 18.) foglaltakkal és bármely ezt követő Kockázatkezelési Tervet érintő, a CHMP egyetértésével történő adatfrissítéssel.

A CHMP Irányelv humán gyógyszeralkalmazásokra vonatkozó Kockázatkezelési Rendszere alapján a soronkövetkező PSUR (Időszakos biztonságossági adatfrissítő jelentés) benyújtásával egyidőben bármely, adatai tekintetében frissített Kockázatkezelési Terv is benyújtandó.

Az adatok tekintetében frissített Kockázatkezelési Terv benyújtandó a következő esetekben is:

- Olyan új információ esetén, amely hatással lehet az aktuálisan elfogadott Biztonságossági Előírásra, Farmakovigilancia Tervre, vagy kockázat-minimalizálási tevékenységre
- A biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló újabb, meghatározó eredmények merülnek fel; ezen eredményeknek 60 napon belül elérhetőeknek kell lenniük.
- Az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ EGYSÉGNYI KISZERELÉS DOBOZA

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Eucreas 50 mg/850 mg filmtabletta
vildagliptin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg vildagliptin és 850 mg metformin-hidroklorid (ami 660 mg metforminnak felel meg) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 filmtabletta
30 filmtabletta
60 filmtabletta
120 filmtabletta
180 filmtabletta
360 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban (buborékcsomagolás) tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/425/001	10 filmtabletta
EU/1/07/425/002	30 filmtabletta
EU/1/07/425/003	60 filmtabletta
EU/1/07/425/004	120 filmtabletta
EU/1/07/425/005	180 filmtabletta
EU/1/07/425/006	360 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Eucreas 50 mg/850 mg

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKFÓLIA

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Eucreas 50 mg/850 mg filmtabletta
vildagliptin/metformin-hidroklorid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A KÖZBENSŐ CSOMAGOLÁS DOBOZA, MINT A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS RÉSZE („BLUE BOX” NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Eucreas 50 mg/850 mg filmtabletta
vildagliptin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg vildagliptin és 850 mg metformin-hidroklorid (ami 660 mg metforminnak felel meg) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 filmtabletta

A 2, egyenként 60 tablettát tartalmazó csomagolásból álló gyűjtőcsomagolás része.

60 filmtabletta

A 3, egyenként 60 tablettát tartalmazó csomagolásból álló gyűjtőcsomagolás része.

60 filmtabletta

A 6, egyenként 60 tablettát tartalmazó csomagolásból álló gyűjtőcsomagolás része.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban (buborékcsomagolás) tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/425/013	120 filmtabletta
EU/1/07/425/014	180 filmtabletta
EU/1/07/425/015	360 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Eucreas 50 mg/850 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS DOBOZA („BLUE BOX” NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Eucreas 50 mg/850 mg filmtabletta
vildagliptin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg vildagliptin és 850 mg metformin-hidroklorid (ami 660 mg metforminnak felel meg) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

120 filmtabletta

A gyűjtőcsomagolás 2, egyenként 60 tablettát tartalmazó csomagolásból áll.

180 filmtabletta

A gyűjtőcsomagolás 3, egyenként 60 tablettát tartalmazó csomagolásból áll.

360 filmtabletta

A gyűjtőcsomagolás 6, egyenként 60 tablettát tartalmazó csomagolásból áll.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban (buborékcsomagolás) tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/425/013	120 filmtabletta
EU/1/07/425/014	180 filmtabletta
EU/1/07/425/015	360 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Eucreas 50 mg/850 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ EGYSÉGNYI KISZERELÉS DOBOZA

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Eucreas 50 mg/1000 mg filmtabletta
vildagliptin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg vildagliptin és 1000 mg metformin-hidroklorid (ami 780 mg metforminnak felel meg)
filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 filmtabletta
30 filmtabletta
60 filmtabletta
120 filmtabletta
180 filmtabletta
360 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban (buborékcsomagolás) tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/425/007	10 filmtabletta
EU/1/07/425/008	30 filmtabletta
EU/1/07/425/009	60 filmtabletta
EU/1/07/425/010	120 filmtabletta
EU/1/07/425/011	180 filmtabletta
EU/1/07/425/012	360 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Eucreas 50 mg/1000 mg

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKFÓLIA

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Eucreas 50 mg/1000 mg filmtabletta
vildagliptin/metformin-hidroklorid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A KÖZBENSŐ CSOMAGOLÁS DOBOZA, MINT A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS RÉSZE („BLUE BOX” NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Eucreas 50 mg/1000 mg filmtabletta
vildagliptin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg vildagliptin és 1000 mg metformin-hidroklorid (ami 780 mg metforminnak felel meg) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 filmtabletta

A 2, egyenként 60 tablettát tartalmazó csomagolásból álló gyűjtőcsomagolás része.

60 filmtabletta

A 3, egyenként 60 tablettát tartalmazó csomagolásból álló gyűjtőcsomagolás része.

60 filmtabletta

A 6, egyenként 60 tablettát tartalmazó csomagolásból álló gyűjtőcsomagolás része.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban (buborékcsomagolás) tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/425/016	120 filmtabletta
EU/1/07/425/017	180 filmtabletta
EU/1/07/425/018	360 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Eucreas 50 mg/1000 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS DOBOZA („BLUE BOX” NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Eucreas 50 mg/1000 mg filmtabletta
vildagliptin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg vildagliptin és 1000 mg metformin-hidroklorid (ami 780 mg metforminnak felel meg) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

120 filmtabletta

A gyűjtőcsomagolás 2, egyenként 60 tablettát tartalmazó csomagolásból áll.

180 filmtabletta

A gyűjtőcsomagolás 3, egyenként 60 tablettát tartalmazó csomagolásból áll.

360 filmtabletta

A gyűjtőcsomagolás 6, egyenként 60 tablettát tartalmazó csomagolásból áll.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban (buborékcsomagolás) tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/425/016	120 filmtabletta
EU/1/07/425/017	180 filmtabletta
EU/1/07/425/018	360 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Eucreas 50 mg/1000 mg

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Eucreas 50 mg/850 mg filmtabletta
Eucreas 50 mg/1000 mg filmtabletta

vildagliptin/metformin-hidroklorid

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Eucreas és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Eucreas szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Eucreas-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Eucreas-t tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER AZ EUCREAS ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

Az Eucreas hatóanyagai az „orális antidiabetikumoknak” (szájon át alkalmazandó cukorbetegség-elleni gyógyszereknek) nevezett gyógyszerek csoportjába tartoznak.

Az Eucreas a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek kezelésére szolgál. A cukorbetegségnek ezt a fajtáját nem inzulin-függő cukorbetegségnek is nevezik.

A 2-es típusú cukorbetegség akkor alakul ki, ha a szervezet nem termel elég inzulint, vagy ha a szervezet által termelt inzulin nem úgy hat, ahogy kellene. Akkor is kialakulhat, ha a szervezet túl sok glukagont termel.

Mind az inzulint, mind a glukagont a hasnyálmirigy termeli. Az inzulin a vércukorszintet segít csökkenteni, főként étkezéseket követően. A glukagon a cukor termelődését serkenti a májban, ami a vércukorszint emelkedését eredményezi.

Az Eucreas két hatóanyagot tartalmaz, ezeket vildagliptinnek és metforminnak nevezik. Mindkét vegyület segít a vércukorszintet beállítani. A vildagliptin hatóanyag úgy hat, hogy a hasnyálmirigyet több inzulin és kevesebb glukagon termelésére ösztönzi. A metformin hatóanyag úgy hat, hogy segíti a szervezet jobb inzulin-kihasználását.

2. TUDNIVALÓK AZ EUCREAS SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedje az Eucreas-t

- ha allergiás (túlérzékeny) a vildagliptinre, a metforminra vagy az Eucreas egyéb összetevőjére (amelyek a 6. pontban vannak felsorolva). Ha azt gondolja, hogy ezek bármelyikére allergiás lehet, az Eucreas szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.
- ha cukorbetegsége súlyos szövődménnyel jár vagy járt, mint például diabéteszes ketoacidózis (a cukorbetegség gyors testsúlycsökkenéssel, hányingerrel és/vagy hányással járó szövődménye) vagy diabéteszes kóma.
- ha nemrégiben szívrohama volt, vagy ha szívelégtelensége vagy súlyos vérkeringési zavara, netán nehézlégzése van, ami szívbetegség jele lehet.
- ha vesebetegsége van.
- ha súlyos fertőzése van vagy szervezete nagyon sok vizet veszített (súlyos dehidráció).
- ha röntgenvizsgálathoz kontrasztanyagot fog kapni (a röntgenvizsgálat különleges fajtája, amikor injekcióban festékanyagot adnak be). Kérjük, olvassa el az ezzel kapcsolatos információt a „Az Eucreas fokozott elővigyázatossággal alkalmazható” részben.
- ha májbetegsége van.
- ha túl sok alkoholt iszik (akár minden nap, akár csak alkalmanként).
- ha szoptat (lásd még „Terhesség és szoptatás”).

Az Eucreas fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

Hagyja abba a gyógyszer szedését, és beszéljen kezelőorvosával, ha az alábbi tünetek közül egyet vagy akár többet is tapasztal, amelyek a „laktát-acidózisnak” nevezett állapottal lehetnek összefüggésben:

- fázás vagy rossz közérzet,
- izomfájdalom,
- erős hányinger vagy hányás,
- gyomor vagy gyomortáji fájdalom (hasi fájdalom),
- álmoság vagy szédülés,
- szapora légzés.

Ha Ön korábban vildagliptint szedett, de a szedését mellékhatások (májbetegség) miatt abba kellett hagyni, akkor nem szedheti ezt a készítményt.

A cukorbetegséghez társuló bőrelváltozások gyakori szövődményei a cukorbetegségnek. Ajánlatos betartania az orvos vagy a nővér által adott bőr- és lábápolási tanácsokat. Ajánlatos az is, hogy az Eucreas szedése alatt különös figyelmet fordítson az újonnan kialakuló hólyagokra vagy fekélyekre. Amennyiben ilyenek keletkeznek, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Ha egy műtét miatt abbahagyja az Eucreas alkalmazását (az altatásban végzett tervezett műtét előtt 48 órával abba kell hagynia a szedését, és azt követően legalább 48 óráig nem kezdheti újra szedni), vagy azt egy injekcióban adott festékanyaggal végzett röntgenvizsgálat miatt hagyja abba, az Eucreas szedésének ismételt megkezdése előtt beszéljen kezelőorvosával.

Az Eucreas-kezelés megkezdése előtt egy, a máj működését értékelő vizsgálatot végeznek, melyet a kezelés első évében háromhavonta, majd azt követően rendszeresen fognak végezni Önnél. Erre azért van szükség, hogy a májenzimek szintjének emelkedését mielőbb kimutathassák.

Az Eucreas-t szedő idős betegek (65-74 év) veseműködését rendszeresen ellenőrizni kell. Ez még gyakrabban történik meg akkor, ha vesebetegségben szenvednek. Az Eucreas alkalmazása nem javasolt 75 éveseknek, illetve annál idősebbeknek.

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Ez különösen fontos, ha szívbetegsége, vércukor problémái, vesebetegsége vagy vérnyomása kezelésére bármilyen gyógyszert szed, például olyan gyógyszereket, amelyek az alábbiakat tartalmazzák:

- glükokortikoidok, amelyeket rendszerint gyulladáshoz kezelésére alkalmaznak,
- béta-2 agonisták, amelyeket rendszerint légzőszervi megbetegedések kezelésére alkalmaznak,
- egyéb, a cukorbetegség kezelésére alkalmazott gyógyszerek,
- vízhajtók (diuretikumok),
- ACE-gátlók, amelyeket rendszerint magas vérnyomás kezelésére alkalmaznak,
- a pajzsmirigyre ható bizonyos gyógyszerek,
- az idegrendszerre ható bizonyos gyógyszerek.

Az Eucreas egyidejű bevétele bizonyos ételekkel vagy italokkal

A tablettákat étkezés közben vagy közvetlenül utána vegye be. Ez csökkenti a gyomorpanaszok kockázatát.

Az Eucreas szedésének ideje alatt ne fogyasszon alkoholt, mivel az alkohol fokozhatja a laktát-acidózis kockázatát (kérjük, olvassa el a „Lehetséges mellékhatások” részt).

Terhesség és szoptatás

- Közölje kezelőorvosával, ha terhes, ha azt gondolja, hogy terhes lehet, illetve ha teherbe kíván esni. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel az Eucreas terhesség alatt történő szedésével járó lehetséges kockázatokat.
- Ne alkalmazza az Eucreas-t, ha szoptat.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ha szédülést érez az Eucreas szedése közben, ne vezessen gépjárművet, ne használjon szerszámot és ne kezeljen semmilyen gépet.

3. HOGYAN KELL SZEDNI AZ EUCREAS-T?

Az Eucreas-t mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi Eucreas-et kell bevenni?

Az, hogy kinek mennyi Eucreas-t kell szednie, az állapotától függ. Kezelőorvosa megmondja Önnek, hogy pontosan mekkora Eucreas adagot kell szednie.

Mikor és hogyan kell bevenni az Eucreas-t?

- A tablettákat egészben, egy pohár vízzel nyelje le.
- Vegyen be egy tablettát reggel és a másikat este, étkezés közben vagy közvetlenül azt követően. A tabletták közvetlenül étkezés után történő bevétele csökkenti a gyomorpanaszok kockázatát.

Továbbra is tartson be minden, a kezelőorvosától kapott, az étrendjére vonatkozó tanácsot. Különösképpen akkor, ha cukorbetegségnek szóló fogyókúrás étrendet tart, és azt tartsa akkor is, ha Eucreas-t szed.

Évente legalább egyszer kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy a veséi normálisan működnek-e. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja vércukorszintjét és a vizeletében lévő cukrot.

Ha az előírtnál több Eucreas-t vett be

Ha az előírtnál több Eucreas tablettát vett be, vagy ha valaki más vette be az Ön tablettáit, **haladéktalanul forduljon orvoshoz vagy gyógyszerészhez.** Orvosi megfigyelésre lehet szüksége. Amennyiben orvoshoz vagy egy kórházba kell, hogy menjen, vigye magával a gyógyszer csomagolását és ezt a betegtájékoztatót.

Ha elfelejtette bevenni az Eucreas-t

Ha elfelejtett bevenni egy tablettát, vegye be a következő étkezéskor, kivéve, ha egyébként is itt lenne az ideje egy tablettá bevitelének. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja az Eucreas szedését

Ne hagyja abba az Eucreas szedését, hacsak kezelőorvosa nem mondta Önnek. Ha bármilyen kérdése van azzal kapcsolatban, hogy mennyi ideig szedje ezt a gyógyszert, beszélje azt meg kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így az Eucreas is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ezek a mellékhatások az alábbiakban meghatározott gyakoriság szerint fordulhatnak elő:

- Nagyon gyakori: 10 betegből több mint 1-nél jelentkeznek
- Gyakori: 100 betegből 1-10-nél jelentkeznek
- Nem gyakori: 1000 betegből 1-10-nél jelentkeznek
- Ritka: 10 000 betegből 1-10-nél jelentkeznek
- Nagyon ritka: 10 000 betegből kevesebb mint 1-nél jelentkeznek
- Nem ismert: a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

Néhány tünet, ami azonnali orvosi kezelést igényel

Abba kell hagyja az Eucreas szedését, és azonnal fel kell keresse kezelőorvosát, ha az alábbi mellékhatásokat észleli:

- Angioödéma (ritka): tünetei az arc, a nyelv vagy a torok feldagadása, nyelési nehézség, nehézlégzés, csalánkiütések vagy bőrkiütések hirtelen megjelenése, amelyek az „angioödémának” nevezett reakcióra utalhatnak.
- Májbetegség (hepatitisz) (ritka): tünetei a bőr és a szemek sárgás elszíneződése, hányinger, étvágytalanság vagy sötét színű vizelet, amelyek májbetegségekre (májgyulladás) utalhatnak.

Egyéb mellékhatások

Egyes betegeknél az alábbi mellékhatások jelentkeztek, amikor Eucreas-t szedtek:

Nagyon gyakori:

- hányinger,
- hányás,
- hasmenés,
- gyomor- és gyomortáji fájdalom (hasi fájdalom),
- étvágytalanság.

Gyakori:

- szédülés,
- fejfájás,
- remegés, amit nem lehet megállítani,
- fémes íz érzése,
- alacsony vércukorszint.

Nem gyakori:

- ízületi fájdalom,
- fáradtság,
- székrekedés,
- a kezek, a bokák vagy a lábak feldagadása (vizenyő).

Ritka:

- májbetegség tünetei (májgyulladás)

Nagyon ritka:

- torokfájás, orrfolyás, láz.
- a vér magas tejsavszintje által okozott tünetek (úgynevezett laktát-acidózis), mint például az álmoság vagy szédülés, erős hányinger vagy hányás, hasi fájdalom, szabálytalan szívverés vagy mély, gyorsult légzés.
- a bőr kivörösödése, viszketés.
- a B₁₂-vitamin szintjének csökkenése (sápadtság, fáradtság, pszichés tünetek, mint például zavartság vagy memóriazavarok).

Amióta ez a készítmény forgalomba került, a következő mellékhatásokról számoltak be még (előfordulási gyakorisága nem ismert):

- viszkető bőrkivetés,
- hasnyálmirigy-gyulladás.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL AZ EUCREAS-T TÁROLNI?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A buboréksomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne szedje az Eucreas-t. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban (buboréksomagolás) tárolandó.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz az Eucreas

- A készítmény hatóanyagai a vildagliptin és a metformin-hidroklorid.
- 50 mg vildagliptin és 850 mg metformin-hidroklorid (ami 660 mg metforminnak felel meg) Eucreas 50 mg/850 mg filmtablettánként.
- 50 mg vildagliptin és 1000 mg metformin-hidroklorid (ami 780 mg metforminnak felel meg) Eucreas 50 mg/1000 mg filmtablettánként.
- Egyéb összetevők: Hidroxipropilcellulóz, magnézium-sztearát, hipromellóz, titán-dioxid (E 171), sárga vas-oxid (E 172), makrogol 4000 és talkum.

Milyen a Eucreas készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Az Eucreas 50 mg/850 mg filmtabletta sárga, ovális tablettá, metszett éllel, egyik oldalán „NVR”, a másik oldalán „SEH” jelöléssel.

Az Eucreas 50 mg/1000 mg filmtabletta sötétsárga, ovális tablettá, metszett éllel, egyik oldalán „NVR”, a másik oldalán „FLO” jelöléssel.

Az Eucreas 10, 30, 60, 120, 180 vagy 360 filmtablettát tartalmazó csomagolásokban és 120 (2×60), 180 (3×60) vagy 360 (6×60) filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolásokban kapható. Az Ön országában nem feltétlenül mindegyik kiszerezés és hatáserősség kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Nagy-Britannia

Gyártó

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 550 8888

España

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

Portugal

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

France

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

România

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.