

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eucreas 50 mg/850 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 50 mg di vildagliptin e 850 mg di metformina cloridrato (corrispondenti a 660 mg di metformina).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compressa ovaloide, gialla, rivestita con film, dai bordi smussati, con impresse le lettere "NVR" su un lato e "SEH" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Eucreas è indicato nel trattamento di pazienti con diabete mellito di tipo 2 che non sono in grado di ottenere un sufficiente controllo glicemico con la somministrazione delle dosi massime tollerate della sola metformina orale o che sono già in terapia con una associazione di vildagliptin e metformina somministrate in compresse separate.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti

In base alla dose di metformina correntemente assunta dal paziente, la terapia con Eucreas può iniziare sia con la compressa da 50 mg/850 mg che con la compressa da 50 mg/1000 mg da assumere due volte al giorno, una compressa al mattino e l'altra alla sera. La dose giornaliera raccomandata è di 100 mg di vildagliptin più 2000 mg di metformina cloridrato.

I pazienti a cui vildagliptin e metformina sono già somministrati in compresse separate possono passare a Eucreas contenente le stesse dosi di ciascun componente.

Non sono raccomandate dosi di vildagliptin superiori a 100 mg.

Non c'è esperienza clinica sull'uso di vildagliptin e metformina in triplice associazione con altre sostanze antidiabetiche.

Assumere Eucreas con il cibo, oppure immediatamente dopo il pasto, può ridurre i sintomi gastrointestinali associati con la metformina (vedere anche paragrafo 5.2).

Informazioni aggiuntive per particolari popolazioni di pazienti

Compromissione della funzionalità renale

Eucreas non deve essere usato in pazienti con clearance della creatinina < 60 ml/min (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Compromissione della funzionalità epatica

Eucreas non deve essere usato in pazienti con compromissione della funzionalità epatica (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Anziani (≥ 65 anni)

Poiché la metformina viene escreta per via renale ed i pazienti anziani hanno la tendenza a presentare una riduzione della funzione renale, si deve sottoporre a controllo regolare la funzione renale dei pazienti anziani che assumono Eucreas (vedere paragrafo 4.4). Eucreas non è stato studiato in pazienti con età superiore a 75 anni. Pertanto, non è raccomandato l'uso di Eucreas in questa popolazione.

Popolazione pediatrica (< 18 anni)

L'uso di Eucreas non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e efficacia.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Chetoacidosi diabetica o pre-coma diabetico.
- Insufficienza renale o disfunzione renale definita come clearance della creatinina < 60 ml/min (vedere paragrafo 4.4).
- Condizioni acute potenzialmente in grado di alterare la funzione renale, come
 - disidratazione,
 - infezione grave,
 - shock,
 - somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati (vedere paragrafo 4.4).
- Patologie acute o croniche che possono causare ipossia tissutale, come
 - insufficienza cardiaca o respiratoria,
 - recente infarto del miocardio,
 - shock.
- Compromissione della funzionalità epatica.
- Intossicazione alcolica acuta, alcolismo.
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Generali

Eucreas non è un sostituto dell'insulina nei pazienti insulino dipendenti e non deve essere usato in pazienti con diabete di tipo 1.

Acidosi lattica

L'acidosi lattica è una complicazione metabolica molto rara ma grave che si verifica a causa dell'accumulo di metformina. I casi segnalati di acidosi lattica in pazienti in trattamento con metformina si sono verificati principalmente in pazienti diabetici con significativa insufficienza renale. Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica, la clearance del lattato può essere limitata. L'incidenza di acidosi lattica può e deve essere ridotta anche verificando altri fattori di rischio associati, come diabete scarsamente controllato, chetosi, digiuno prolungato, eccessiva assunzione di alcol, insufficienza epatica e qualsiasi condizione associata con ipossia (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.5).

Diagnosi di acidosi lattica

L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale e ipotermia seguita da coma. I rilievi di laboratorio di valore diagnostico sono: diminuito pH ematico, livelli di lattato plasmatico superiori a 5 mmol/l ed un aumento del deficit anionico e del rapporto lattato/piruvato. Se si sospetta acidosi metabolica, deve essere sospeso il trattamento con il medicinale ed il paziente deve essere immediatamente ospedalizzato (vedere paragrafo 4.9).

Compromissione della funzionalità renale

Poiché la metformina è escreta dal rene, le concentrazioni della creatinina nel siero devono essere controllate con regolarità:

- almeno una volta all'anno in pazienti con normale funzionalità renale
- almeno da due a quattro volte all'anno in pazienti con livelli della creatinina sierica ai limiti superiori della norma e nei pazienti anziani.

La compromissione della funzionalità renale è un fenomeno frequente e asintomatico nei pazienti anziani. Deve essere esercitata particolare cautela in situazioni in cui la funzionalità renale può diventare insufficiente, per esempio quando si instaura una terapia antipertensiva o con diuretici oppure quando si inizia un trattamento con FANS.

Compromissione della funzionalità epatica

I pazienti con compromissione della funzionalità epatica non devono essere trattati con Eucreas (vedere paragrafo 4.3).

Controllo degli enzimi epatici

In studi clinici controllati, è stato riportato un piccolo squilibrio numerico di casi di transaminasi elevate, generalmente asintomatici, in pazienti trattati con vildagliptin 100 mg al giorno (vedere paragrafo 4.8). Come nella pratica clinica abituale, si raccomanda pertanto di effettuare esami della funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento con Eucreas per determinare il valore basale del paziente ed in seguito periodicamente. I pazienti che sviluppano un aumento dei livelli delle transaminasi devono essere controllati con una seconda valutazione della funzionalità epatica per confermare i risultati e devono essere poi seguiti con frequenti test di funzionalità epatica fino a quando la(le) anormalità ritorna(no) a valori normali. Se l'aumento dei livelli di aspartato aminotrasferasi (AST) o alanina aminotrasferasi (ALT) persiste a 3 volte il limite superiore della norma (ULN) o oltre, si raccomanda di sospendere la terapia con Eucreas.

Insufficienza cardiaca

L'esperienza sulla terapia con vildagliptin in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia di classe funzionale I-II secondo la New York Heart Association (NYHA) è limitata e quindi vildagliptin deve essere usato con prudenza in questi pazienti. Non c'è esperienza sull'uso di vildagliptin in studi clinici in pazienti con classe funzionale NYHA III-IV e quindi non è raccomandato l'uso in questi pazienti.

La metformina è controindicata in pazienti con insufficienza cardiaca e pertanto Eucreas è controindicato in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 4.3).

Patologie della cute

In studi non clinici di tossicologia, con vildagliptin sono state riportate lesioni della pelle, incluse vescicole ed ulcerazioni, alle estremità delle scimmie (vedere paragrafo 5.3). Benché negli studi clinici non sia stata osservata un'aumentata incidenza di lesioni della cute, c'è stata una limitata esperienza in pazienti con complicanze diabetiche della cute. In conformità alla cura routinaria del paziente diabetico, si raccomanda pertanto il monitoraggio di eventuali patologie della cute, come vescicole e ulcerazioni.

Chirurgia

Poiché Eucreas contiene metformina, il trattamento deve essere interrotto 48 ore prima di un intervento di chirurgia elettiva in anestesia generale e non deve normalmente essere ripreso prima delle 48 ore successive all'intervento.

Somministrazione di agenti di contrasto iodati

La somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati in esami radiologici può portare a insufficienza renale. Pertanto, a causa della presenza del principio attivo metformina, il trattamento con Eucreas deve essere interrotto prima o al momento dell'esecuzione dell'esame radiologico e non deve essere ripreso prima delle 48 ore successive e solo dopo che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata normale (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi formali di interazione per Eucreas. Quanto segue riflette le informazioni disponibili sulle singole sostanze attive.

Vildagliptin

Vildagliptin ha un basso potenziale di interazione quando associato ad altri medicinali. Poiché vildagliptin non è un substrato dell'enzima citocromo P (CYP) 450 e non inibisce o induce gli enzimi CYP 450, non è probabile l'interazione con sostanze attive che sono substrati, inibitori o induttori di questi enzimi.

I risultati degli studi clinici effettuati con gli antidiabetici orali pioglitazone, metformina e glibenclamide in associazione con vildagliptin non hanno evidenziato interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti nella popolazione di riferimento.

Studi di interazione tra farmaci effettuati con digossina (substrato della p-glicoproteina) e warfarin (substrato del CYP2C9) in soggetti sani non hanno evidenziato interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti in seguito a somministrazione contemporanea con vildagliptin.

Sono stati effettuati studi di interazione tra farmaci con amlodipina, ramipril, valsartan e simvastatina in soggetti sani. In questi studi non sono state osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti in seguito a somministrazione contemporanea con vildagliptin. Questa evidenza non è stata tuttavia confermata nella popolazione di riferimento.

Come per altri antidiabetici orali, l'effetto ipoglicemico di vildagliptin può essere ridotto da alcuni principi attivi, compresi tiazidi, corticosteroidi, medicinali per la tiroide e simpaticomimetici.

Metformina

Associazioni non raccomandate

La presenza del principio attivo metformina in Eucreas è causa di aumentato rischio di acidosi lattica nell'intossicazione acuta da alcol, particolarmente nei casi di digiuno, malnutrizione o insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4). Si deve evitare il consumo di alcol o di medicinali contenenti alcol.

I principi attivi cationici eliminati tramite secrezione renale tubulare (es. cimetidina) possono interagire con la metformina perché competono con gli stessi sistemi di trasporto tubulare renale e ridurre in tal modo l'eliminazione della metformina, aumentando il rischio di acidosi lattica. Uno studio condotto su volontari sani ha dimostrato che la cimetidina, somministrata alla dose di 400 mg due volte al giorno, aumenta del 50% l'esposizione sistemica (AUC) alla metformina. Durante la co-somministrazione di medicinali cationici che vengono eliminati tramite secrezione renale tubulare, si devono pertanto prendere in considerazione un attento monitoraggio del controllo glicemico, l'aggiustamento del dosaggio nell'ambito della posologia raccomandata e modifiche nella terapia del diabete (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati può portare a insufficienza renale, con conseguente accumulo di metformina e rischio di acidosi lattica. La metformina deve essere sospesa prima o al momento dell'esecuzione dell'esame radiologico e non deve essere ripresa prima delle 48 ore successive e solo dopo che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata normale.

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso

I glucocorticoidi, i beta-2-agonisti ed i diuretici possiedono attività iperglicemizzante intrinseca. Il paziente ne deve essere informato e deve essere effettuato con maggiore frequenza il controllo del glucosio ematico, particolarmente all'inizio del trattamento. Se necessario, il dosaggio di Eucreas può essere regolato durante la terapia concomitante ed al momento della sua interruzione.

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) possono diminuire i livelli ematici di glucosio. Se necessario, il dosaggio del farmaco ipoglicemizzante deve essere regolato durante la terapia con l'altro medicinale assunto in concomitanza ed al momento della sua interruzione.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di Eucreas in donne in gravidanza. Gli studi con vildagliptin effettuati su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva ad alte dosi. Gli studi con metformina effettuati su animali non hanno evidenziato tossicità riproduttiva. Gli studi con vildagliptin e metformina effettuati su animali non hanno evidenziato teratogenicità, ma effetti fetotossici a dosi tossiche per la madre (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Eucreas non deve essere usato durante la gravidanza.

Gli studi condotti su animali hanno evidenziato che sia vildagliptin che metformina sono escreti nel latte. Non è noto se vildagliptin venga escreto nel latte umano, ma la metformina viene escreta in piccole quantità nel latte umano. Eucreas non deve essere utilizzato durante l'allattamento, sia per il potenziale rischio di ipoglicemia nel neonato dovuto alla metformina, che per la mancanza di dati nell'essere umano con vildagliptin (vedere paragrafo 4.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. I pazienti che manifestano capogiri come effetto indesiderato devono evitare di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Non sono stati effettuati studi clinici a scopo terapeutico con Eucreas. E' stata comunque dimostrata la bioequivalenza di Eucreas con vildagliptin e metformina somministrati contemporaneamente (vedere paragrafo 5.2). I dati qui presentati si riferiscono alla somministrazione contemporanea di vildagliptin e metformina, dove vildagliptin è stato aggiunto alla metformina. Non sono stati effettuati studi in cui la metformina è stata aggiunta a vildagliptin.

La maggior parte delle reazioni avverse è stata di natura lieve e transitoria e non ha richiesto l'interruzione della terapia. Non è stata rilevata alcuna associazione tra le reazioni avverse e l'età, l'etnia, la durata dell'esposizione o la dose giornaliera.

Sono stati riportati rari casi di angioedema con vildagliptin, con un'incidenza simile al gruppo di controllo. La maggioranza dei casi è stata riportata quando vildagliptin è stato somministrato in associazione a un ACE inibitore. La maggior parte degli eventi è stata di moderata severità e si è risolta nel corso del trattamento con vildagliptin.

Le reazioni avverse riportate in pazienti che hanno ricevuto vildagliptin in studi in doppio-cieco come terapia di associazione con metformina (Tabella 1) e come monoterapia (Tabella 2) sono elencate di seguito secondo la classificazione sistemica organica e la frequenza assoluta. Le reazioni avverse elencate in Tabella 3 si basano sulle informazioni dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto della metformina disponibili a livello europeo (EU). Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto rara ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 Reazioni avverse riportate in pazienti che hanno ricevuto 100 mg di vildagliptin al giorno in associazione con metformina in confronto a placebo più metformina in studi in doppio cieco (N=208)

Patologie del sistema nervoso	
Comune	Tremore
Comune	Mal di testa
Comune	Capogiri
Non comune	Affaticamento
Patologie gastrointestinali	

Comune	Nausea
--------	--------

Negli studi clinici controllati effettuati con l'associazione di vildagliptin 100 mg al giorno più metformina non sono state riportate interruzioni della terapia dovute a reazioni avverse, sia nel gruppo vildagliptin 100 mg al giorno più metformina che nel gruppo placebo più metformina.

Negli studi clinici, l'incidenza di ipoglicemia è risultata comune nei pazienti che hanno ricevuto vildagliptin in associazione a metformina (1%) e non comune nei pazienti che hanno ricevuto placebo + metformina (0,4%). Non sono stati riportati gravi eventi ipoglicemici nei bracci con vildagliptin.

Negli studi clinici, il peso non è variato rispetto al basale quando alla metformina sono stati associati 100 mg di vildagliptin al giorno (+0,2 kg e -1,0 kg per vildagliptin e placebo, rispettivamente).

Ulteriori informazioni sui singoli principi attivi dell'associazione fissa

Vildagliptin

Tabella 2 Reazioni avverse riportate in pazienti che hanno ricevuto 100 mg di vildagliptin al giorno come monoterapia in studi in doppio cieco (N=1855)

Patologie del sistema nervoso	
Comune	Capogiri
Non comune	Mal di testa
Patologie gastrointestinali	
Non comune	Stipsi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non comune	Artralgia
Infezioni e infestazioni	
Molto raro	Infezione del tratto respiratorio superiore
Molto raro	Nasofaringite
Patologie vascolari	
Non comune	Edema periferico

L'incidenza complessiva delle uscite da studi controllati in monoterapia dovute a reazioni avverse non è stata superiore nei pazienti trattati con vildagliptin a dosi di 100 mg al giorno (0,3%) rispetto a quelli trattati con placebo (0,6%) o medicinali di confronto (0,5%).

In studi controllati comparativi in monoterapia, l'ipoglicemia è stata riportata nello 0,4% (7 su 1.855) dei pazienti trattati con vildagliptin alla dose di 100 mg al giorno rispetto allo 0,2% (2 su 1.082) dei pazienti nei gruppi trattati con un medicinale di confronto o con placebo, senza alcun evento serio o severo segnalato.

Negli studi controllati in monoterapia della durata fino a un anno, l'incidenza degli aumenti di livelli di ALT o AST > 3 volte il limite superiore della norma (classificato come presente in almeno 2 controlli consecutivi o alla visita finale durante il trattamento) è risultata rispettivamente dello 0,3%, 0,9% e 0,3% per vildagliptin 50 mg una volta al giorno, vildagliptin 100 mg al giorno (somministrato come dose singola e frazionata) e placebo. Questi aumenti delle transaminasi sono stati generalmente asintomatici, di natura non progressiva e non associati a colestasi o ittero.

Negli studi clinici, il peso non è variato rispetto al basale quando vildagliptin 100 mg al giorno è stato somministrato in monoterapia (-0,3 kg e -1,3 kg per vildagliptin e placebo, rispettivamente).

Metformina

Tabella 3 Reazioni avverse note relative al componente metformina

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto raro Riduzione dell'assorbimento della vitamina B₁₂ e acidosi lattica*

Patologie del sistema nervoso

Comune Sapore metallico

Patologie gastrointestinali

Molto comune Nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita di appetito

Patologie epatobiliari

Molto raro Anomalie dei test di funzionalità epatica o epatite**

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto raro Reazioni cutanee quali eritema, prurito e orticaria

**Molto raramente è stata osservata una riduzione nell'assorbimento della vitamina B₁₂ con riduzione dei livelli serici in pazienti trattati con metformina per lunghi periodi. Se il paziente presenta anemia megaloblastica, si raccomanda di considerare tale eziologia.*

***Sono stati riportati casi isolati di anomalie dei test di funzionalità epatica o epatite che si sono risolti dopo sospensione della metformina.*

Gli effetti indesiderati gastrointestinali si verificano più frequentemente all'inizio della terapia e nella maggior parte dei casi si risolvono spontaneamente. Per prevenirli si raccomanda di assumere la metformina in 2 dosi giornaliere, durante o dopo i pasti. Anche un lento aumento della dose può migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati sul sovradosaggio con Eucreas.

Vildagliptin

Le informazioni sul sovradosaggio con vildagliptin sono limitate.

Informazioni sui probabili sintomi di sovradosaggio con vildagliptin sono state desunte da uno studio di tollerabilità a dosi incrementali in soggetti sani, trattati con vildagliptin per 10 giorni. A 400 mg, si sono verificati tre casi di dolore muscolare e casi individuali di parestesia lieve e transitoria, febbre, edema ed un aumento transitorio dei livelli di lipasi. A 600 mg, un soggetto ha sviluppato edema ai piedi e alle mani e un aumento dei livelli di creatin-fosfochinasi (CPK), aspartato aminotransferasi (AST), proteina C-reattiva (CRP) e mioglobina. Altri tre soggetti hanno sviluppato edema ai piedi, con parestesia in due casi. Tutti i sintomi e le anomalie di laboratorio si sono risolte senza trattamento dopo la sospensione del medicinale in studio.

Metformina

Un grave sovradosaggio di metformina (od il coesistente rischio di acidosi lattica) può portare ad acidosi lattica, che costituisce una condizione medica di emergenza e deve essere trattata in ospedale.

Trattamento

Il metodo più efficace per rimuovere la metformina è l'emodialisi. Vildagliptin non può tuttavia essere eliminato con l'emodialisi, sebbene lo possa essere il principale metabolita derivato dall'idrolisi (LAY 151). Si raccomanda un trattamento di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: associazioni di farmaci ipoglicemizzanti orali, codice ATC: non ancora assegnato.

Eucreas associa due agenti ipoglicemizzanti con meccanismo di azione complementare per migliorare il controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2: vildagliptin, un componente della classe dei

farmaci modulatori della funzione delle isole pancreatiche e la metformina cloridrato, un componente della classe delle biguanidi.

Vildagliptin appartiene alla classe dei farmaci modulatori della funzione delle isole pancreatiche ed è un inibitore potente e selettivo della dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4). La metformina agisce principalmente diminuendo la produzione endogena di glucosio da parte del fegato.

Vildagliptin, somministrato a pazienti il cui controllo glicemico non era soddisfacente nonostante il trattamento in monoterapia con metformina, dopo 6 mesi di trattamento ha prodotto ulteriori riduzioni medie dell'HbA_{1c} statisticamente significative rispetto al placebo (differenze tra gruppi rispettivamente da -0,7% a -1,1% per vildagliptin 50 mg e 100 mg). La proporzione di pazienti che hanno ottenuto una riduzione dell'HbA_{1c} $\geq 0,7\%$ rispetto al basale è stata superiore in modo statisticamente significativo in entrambi i gruppi vildagliptin più metformina (46% e 60%, rispettivamente) rispetto al gruppo metformina più placebo (20%).

Vildagliptin

Vildagliptin agisce principalmente inibendo la DPP-4, l'enzima responsabile della degradazione delle incretine GLP-1 (peptide-1 glucagone-simile) e GIP (polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente).

La somministrazione di vildagliptin determina una inibizione rapida e completa dell'attività della DPP-4, che provoca un aumento dei livelli endogeni a digiuno e postprandiali delle incretine GLP-1 e GIP.

Aumentando i livelli endogeni delle incretine, vildagliptin aumenta la sensibilità delle cellule beta al glucosio, con un miglioramento della secrezione di insulina glucosio-dipendente. Il trattamento con 50-100 mg al giorno di vildagliptin in pazienti con diabete di tipo 2 ha migliorato significativamente i *marker* di funzionalità delle cellule beta, incluso HOMA- β (*Homeostasis Model Assessment* - β), il rapporto tra proinsulina ed insulina e le misure di responsività delle cellule beta nel test di tolleranza ai pasti con campionamenti frequenti. In soggetti non diabetici (glicemia normale), vildagliptin non stimola la secrezione di insulina, né riduce i livelli di glucosio.

Aumentando i livelli endogeni di GLP-1, vildagliptin aumenta anche la sensibilità delle cellule alfa al glucosio, determinando una secrezione di glucagone più adeguata ai quantitativi di glucosio.

L'aumento del rapporto insulina/glucagone nell'iperglicemia causata da un aumento dei livelli dell' incretina provoca una riduzione della produzione di glucosio epatico a digiuno e postprandiale, con conseguente riduzione della glicemia.

Nel trattamento con vildagliptin non si osserva il noto effetto degli aumentati livelli di GLP-1 che rallentano lo svuotamento gastrico.

Metformina

La metformina è una biguanide con effetti ipoglicemizzanti, che diminuisce sia il glucosio plasmatico basale che post-prandiale. Non stimola la secrezione di insulina per cui non produce ipoglicemia o aumento di peso.

La metformina può diminuire il livello di glucosio mediante tre meccanismi:

- riducendo la produzione di glucosio epatico mediante inibizione della gluconeogenesi e glicogenolisi;
- nel muscolo, aumentando moderatamente la sensibilità all'insulina, migliorando l'*uptake* e l'utilizzo periferico del glucosio;
- ritardando l'assorbimento intestinale del glucosio.

La metformina stimola la sintesi intracellulare di glicogeno agendo sulla glicogeno sintetasi e aumenta la capacità di trasporto di specifici tipi di trasportatori di membrana del glucosio (GLUT-1 e GLUT-4).

Nell'uomo, indipendentemente dalla sua azione sulla glicemia, la metformina ha effetti favorevoli sul metabolismo dei lipidi. Ciò è stato dimostrato a dosi terapeutiche in studi clinici controllati a medio o

lungo termine: la metformina riduce i livelli sierici di colesterolo totale, di LDL colesterolo e dei trigliceridi.

Lo studio prospettico randomizzato UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) ha stabilito il beneficio a lungo termine del controllo intensivo del glucosio ematico nel diabete di tipo 2. L'analisi dei risultati di pazienti sovrappeso, trattati con metformina dopo fallimento della sola dieta, ha dimostrato:

- una riduzione significativa del rischio assoluto di qualsiasi complicazione correlata al diabete nel gruppo con metformina (29,8 eventi/1.000 anni-paziente) verso il gruppo con sola dieta (43,3 eventi/1.000 anni-paziente), $p=0,0023$, e verso la combinazione dei gruppi in monoterapia con sulfanilurea e insulina (40,1 eventi/1.000 anni-paziente), $p=0,0034$;
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità correlata al diabete: metformina 7,5 eventi/1.000 anni-paziente, sola dieta 12,7 eventi/1.000 anni-paziente, $p=0,017$;
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità complessiva: metformina 13,5 eventi/1.000 anni-paziente verso la sola dieta 20,6 eventi/1.000 anni-paziente ($p=0,011$) e verso la combinazione dei gruppi in monoterapia con sulfanilurea e insulina 18,9 eventi/1.000 anni-paziente ($p=0,021$);
- una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto del miocardio: metformina 11 eventi/1.000 anni-paziente, sola dieta 18 eventi/1.000 anni-paziente ($p=0,01$).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Eucreas

Assorbimento

E' stata dimostrata la bioequivalenza tra tre dosaggi di Eucreas (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg e 50 mg/1000 mg) e l'associazione libera di compresse di vildagliptin e metformina cloridrato alle corrispondenti dosi.

Il cibo non influenza il grado e la velocità di assorbimento di vildagliptin da Eucreas. La velocità e il grado di assorbimento della metformina da Eucreas 50 mg/1000 mg sono diminuite nel caso di somministrazione con il cibo, come indicato dalla riduzione del 26% della C_{max} , del 7% dell'AUC e dal T_{max} rallentato (da 2,0 a 4,0 ore).

Le informazioni di seguito riportate riflettono le proprietà farmacocinetiche dei singoli principi attivi di Eucreas.

Vildagliptin

Assorbimento

In seguito a somministrazione orale a digiuno, vildagliptin viene assorbito rapidamente, con concentrazioni plasmatiche di picco che si osservano a 1,7 ore. Il cibo ritarda lievemente (2,5 ore) il tempo necessario per raggiungere la concentrazione plasmatica di picco, ma non altera l'esposizione complessiva (AUC). La somministrazione di vildagliptin con il cibo risulta in una ridotta C_{max} (19%) rispetto alla somministrazione a digiuno. L'entità della variazione non è tuttavia clinicamente significativa, cosicché vildagliptin può essere assunto indipendentemente dal cibo. La biodisponibilità assoluta è dell'85%.

Distribuzione

Il legame di vildagliptin con le proteine plasmatiche è basso (9,3%) e vildagliptin si distribuisce equamente tra plasma e globuli rossi. In seguito a somministrazione endovenosa, il volume medio di distribuzione di vildagliptin allo stato stazionario (V_{ss}) è di 71 litri, suggerendo una distribuzione extravascolare.

Biotrasformazione

Nell'uomo, il metabolismo è la principale via di eliminazione per vildagliptin e ammonta al 69% della dose. Il principale metabolita (LAY 151) è farmacologicamente inattivo ed è il prodotto di idrolisi del gruppo ciano ed ammonta al 57% della dose, seguito dal prodotto di idrolisi dell'amide (4% della dose). La DPP-4 contribuisce parzialmente all'idrolisi di vildagliptin in base ad uno studio *in vivo* condotto usando ratti privi di DPP-4. Vildagliptin non viene metabolizzato in misura quantificabile

dagli enzimi del CYP 450 e, di conseguenza, non si prevede che la clearance metabolica di vildagliptin sia influenzata dalla somministrazione contemporanea di medicinali inibitori e/o induttori del CYP 450. Studi *in vitro* hanno dimostrato che vildagliptin non inibisce/induce gli enzimi del CYP 450. Non è pertanto probabile che vildagliptin influenzi la clearance metabolica di medicinali metabolizzati da CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 o CYP 3A4/5, se somministrati contemporaneamente.

Eliminazione

Dopo somministrazione orale di [^{14}C] vildagliptin, circa l'85% della dose è escreta nell'urina ed il 15% della dose si ritrova nelle feci. Dopo somministrazione per via orale, l'escrezione renale di vildagliptin immutato ammonta al 23% della dose. In soggetti sani, dopo somministrazione endovenosa, le clearance totali plasmatica e renale di vildagliptin sono rispettivamente di 41 e 13 l/ora. Dopo somministrazione per via endovenosa, l'emivita media di eliminazione è di circa 2 ore. Dopo somministrazione per via orale, l'emivita di eliminazione è di circa 3 ore.

Linearità/non-linearità

Nell'ambito delle dosi terapeutiche, la $C_{\max}$ e l'area sotto la curva di concentrazione plasmatica nel tempo (AUC) di vildagliptin aumentano in modo pressoché proporzionale alla dose.

Gruppi speciali di pazienti

Sesso: non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di vildagliptin tra soggetti sani di sesso maschile e femminile entro un'ampia gamma di età e di indice di massa corporea (BMI). L'inibizione della DPP-4 ad opera di vildagliptin non è influenzata dal sesso.

Età: in soggetti sani anziani (≥ 70 anni), l'esposizione complessiva di vildagliptin (100 mg una volta al giorno) è aumentata del 32%, con un aumento del 18% della concentrazione di picco plasmatica, in confronto ai soggetti sani giovani (18-40 anni). Queste variazioni non sono comunque considerate clinicamente rilevanti. L'inibizione della DPP-4 ad opera di vildagliptin non è influenzata dall'età.

Compromissione della funzionalità epatica: in soggetti con compromissione della funzionalità epatica lieve, moderata o severa (Child-Pugh A-C) non si sono verificate variazioni clinicamente significative nell'esposizione a vildagliptin (massimo ~30%).

Compromissione della funzionalità renale: in soggetti con compromissione della funzionalità renale lieve, moderata o grave, l'esposizione sistemica a vildagliptin è aumentata ($C_{\max}$ 8-66%; AUC 32-134%) e la clearance corporea totale si è ridotta rispetto a soggetti con normale funzionalità renale.

Gruppi etnici: dati limitati suggeriscono che la razza non abbia un'influenza importante sulla farmacocinetica di vildagliptin.

Metformina

Assorbimento

Dopo una dose orale di metformina, la concentrazione plasmatica massima ($C_{\max}$) si ottiene dopo circa 2,5 ore. La biodisponibilità assoluta di una compressa di metformina da 500 mg è circa del 50-60% in soggetti sani. Dopo una dose orale la frazione non assorbita che si ritrova nelle feci risulta del 20-30%.

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento di metformina è saturabile ed incompleto. Si presume che la cinetica di assorbimento di metformina sia non-lineare. Alle dosi e secondo la posologia normale di metformina, le concentrazioni plasmatiche dello stato stazionario sono raggiunte entro 24-48 ore e generalmente sono inferiori a 1 $\mu\text{g/ml}$. Negli studi clinici controllati, i livelli plasmatici massimi di metformina ($C_{\max}$) non hanno superato i 4 $\mu\text{g/ml}$, anche alle dosi massime.

Il cibo ritarda leggermente e diminuisce il grado di assorbimento della metformina. A seguito della somministrazione di una dose di 850 mg, la concentrazione plasmatica al picco è risultata del 40% inferiore, l'AUC si è ridotta del 25% e il tempo al picco della concentrazione plasmatica si è prolungato di 35 minuti. La rilevanza clinica di questa diminuzione non è nota.

Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche è trascurabile. La metformina si distribuisce negli eritrociti. Il volume di distribuzione (V_d) medio è risultato variabile tra 63 e 276 litri.

Metabolismo

La metformina viene escreta immodificata nelle urine. Nell'uomo non sono stati identificati metaboliti.

Eliminazione

La metformina viene eliminata per escrezione renale. La clearance renale della metformina è > 400 ml/min ed indica che la metformina viene eliminata per filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. A seguito di una dose orale, l'emivita apparente terminale di eliminazione è di circa 6,5 ore. Quando la funzione renale è compromessa, la clearance renale è diminuita in proporzione a quella della creatinina e quindi l'emivita di eliminazione è prolungata, con il conseguente aumento dei livelli di metformina nel plasma.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Con le sostanze associate in Eucreas sono stati effettuati studi su animali della durata fino a 13 settimane. Non è stata identificata nessuna nuova tossicità correlata all'associazione. I seguenti dati sono i risultati degli studi effettuati individualmente con vildagliptin o metformina.

Vildagliptin

Nei cani sono stati osservati ritardi nella conduzione dell'impulso intra-cardiaco con una dose senza effetto di 15 mg/kg (7 volte l'esposizione nell'uomo in base alla C_{max}).

Nei ratti e nei topi è stato osservato un accumulo di macrofagi alveolari schiumosi nei polmoni. La dose senza effetto è stata 25 mg/kg (5 volte l'esposizione nell'uomo in base alla AUC) nei ratti e di 750 mg/kg (142 volte l'esposizione nell'uomo) nei topi.

Nei cani sono stati osservati sintomi gastrointestinali, in particolare feci molli, feci mucoidi, diarrea e, a dosi più alte, sangue nelle feci. Non è stato stabilito un livello senza effetto.

Negli studi convenzionali di genotossicità *in vitro* e *in vivo* vildagliptin non si è rivelato mutageno.

Nei ratti, uno studio di fertilità e sviluppo embrionale iniziale non ha evidenziato che vildagliptin provochi una compromissione della fertilità, delle capacità riproduttive o dello sviluppo embrionale iniziale. La tossicità embrio-fetale è stata valutata nei ratti e nei conigli. Nei ratti, è stato osservato un aumento dell'incidenza di costole fluttuanti in associazione ad una riduzione dei parametri materni di peso corporeo, con una dose senza effetto di 75 mg/kg (10 volte l'esposizione nell'uomo). Nei conigli, una riduzione del peso fetale e variazioni scheletriche, indicative di un ritardo nello sviluppo, sono state osservate solo in presenza di grave tossicità materna, con una dose senza effetto di 50 mg/kg (9 volte l'esposizione nell'uomo). Uno studio sullo sviluppo pre- e postnatale è stato eseguito su ratti. Sono stati osservati effetti solo in associazione a tossicità materna con ≥ 150 mg/kg e comprendenti una transitoria riduzione di peso corporeo ed una ridotta attività motoria nella generazione F1.

E' stato eseguito uno studio di carcinogenesi nei ratti della durata di due anni con dosi orali fino a 900 mg/kg (circa 200 volte l'esposizione nell'uomo alla dose massima raccomandata). Non è stato osservato alcun aumento nell'incidenza di tumori attribuibile a vildagliptin. Un altro studio di carcinogenesi a due anni è stato condotto in topi con dosi orali fino a 1000 mg/kg. E' stato osservato un aumento dell'incidenza di adenocarcinomi mammari e emangiosarcomi, con una dose senza effetto rispettivamente di 500 mg/kg (59 volte l'esposizione nell'uomo) e 100 mg/kg (16 volte l'esposizione nell'uomo). L'aumento dell'incidenza di questi tumori nei topi non è stato considerato come rappresentativo di un significativo rischio per l'uomo in base alla mancanza di genotossicità di vildagliptin e del suo principale metabolita, allo sviluppo di tumori in una sola specie e all'elevato rapporto di esposizione sistemica alla quale sono stati osservati i tumori.

In uno studio di tossicologia di 13 settimane nelle scimmie *cynomolgus* sono state riportate lesioni cutanee a dosi ≥ 5 mg/kg/die. Le lesioni erano costantemente localizzate alle estremità (mani, piedi, orecchie e coda). Alla dose di 5 mg/kg/die (approssimativamente equivalente all'AUC nell'uomo dopo esposizione alla dose di 100 mg) sono state osservate solo vescicole. Queste sono regredite pur continuando il trattamento e non sono state associate ad anomalie istopatologiche. A dosi ≥ 20 mg/kg/die (circa 3 volte l'AUC nell'uomo dopo esposizione alla dose di 100 mg) sono state notate desquamazioni e sbucciature della pelle, croste e piaghe alla coda, con variazioni istopatologiche correlate. A dosi ≥ 80 mg/kg/die sono state osservate lesioni necrotiche della coda. Nel corso di un periodo di recupero di 4 settimane, le lesioni cutanee non sono regredite nelle scimmie trattate con 160 mg/kg/die.

Metformina

I dati non-clinici sulla metformina non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Idrossipropilcellulosa

Magnesio stearato

Film di rivestimento:

Ipromellosa

Titanio diossido (E 171)

Ferro ossido giallo (E 172)

Macrogol 4000

Talco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale (blister) per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio/alluminio (PA/Al/PVC/Al)

Disponibile in confezioni contenenti 10, 30, 60, 120, 180 o 360 compresse rivestite con film.

Le confezioni contenenti 120 (2x60), 180 (3x60) o 360 (6x60) compresse rivestite con film sono confezioni multiple.

E' possibile che non tutte le confezioni e non tutti i dosaggi siano commercializzati.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eucreas 50 mg/1000 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 50 mg di vildagliptin e 1000 mg di metformina cloridrato (corrispondenti a 780 mg di metformina).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compressa ovaloide, giallo scuro, rivestita con film, dai bordi smussati, con impresse le lettere "NVR" su un lato e "FLO" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Eucreas è indicato nel trattamento di pazienti con diabete mellito di tipo 2 che non sono in grado di ottenere un sufficiente controllo glicemico con la somministrazione delle dosi massime tollerate della sola metformina orale o che sono già in terapia con una associazione di vildagliptin e metformina somministrate in compresse separate.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti

In base alla dose di metformina correntemente assunta dal paziente, la terapia con Eucreas può iniziare sia con la compressa da 50 mg/850 mg che con la compressa da 50 mg/1000 mg da assumere due volte al giorno, una compressa al mattino e l'altra alla sera. La dose giornaliera raccomandata è di 100 mg di vildagliptin più 2000 mg di metformina cloridrato.

I pazienti a cui vildagliptin e metformina sono già somministrati in compresse separate possono passare a Eucreas contenente le stesse dosi di ciascun componente.

Non sono raccomandate dosi di vildagliptin superiori a 100 mg.

Non c'è esperienza clinica sull'uso di vildagliptin e metformina in triplice associazione con altre sostanze antidiabetiche.

Assumere Eucreas con il cibo, oppure immediatamente dopo il pasto, può ridurre i sintomi gastrointestinali associati con la metformina (vedere anche paragrafo 5.2).

Informazioni aggiuntive per particolari popolazioni di pazienti

Compromissione della funzionalità renale

Eucreas non deve essere usato in pazienti con clearance della creatinina < 60 ml/min (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Compromissione della funzionalità epatica

Eucreas non deve essere usato in pazienti con compromissione della funzionalità epatica (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Anziani (≥ 65 anni)

Poiché la metformina viene escreta per via renale ed i pazienti anziani hanno la tendenza a presentare una riduzione della funzione renale, si deve sottoporre a controllo regolare la funzione renale dei pazienti anziani che assumono Eucreas (vedere paragrafo 4.4). Eucreas non è stato studiato in pazienti con età superiore a 75 anni. Pertanto, non è raccomandato l'uso di Eucreas in questa popolazione.

Popolazione pediatrica (< 18 anni)

L'uso di Eucreas non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e efficacia.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Chetoacidosi diabetica o pre-coma diabetico.
- Insufficienza renale o disfunzione renale definita come clearance della creatinina < 60 ml/min (vedere paragrafo 4.4).
- Condizioni acute potenzialmente in grado di alterare la funzione renale, come
 - disidratazione,
 - infezione grave,
 - shock,
 - somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati (vedere paragrafo 4.4).
- Patologie acute o croniche che possono causare ipossia tissutale, come
 - insufficienza cardiaca o respiratoria,
 - recente infarto del miocardio,
 - shock.
- Compromissione della funzionalità epatica.
- Intossicazione alcolica acuta, alcolismo.
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Generali

Eucreas non è un sostituto dell'insulina nei pazienti insulino dipendenti e non deve essere usato in pazienti con diabete di tipo 1.

Acidosi lattica

L'acidosi lattica è una complicazione metabolica molto rara ma grave che si verifica a causa dell'accumulo di metformina. I casi segnalati di acidosi lattica in pazienti in trattamento con metformina si sono verificati principalmente in pazienti diabetici con significativa insufficienza renale. Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica, la clearance del lattato può essere limitata. L'incidenza di acidosi lattica può e deve essere ridotta anche verificando altri fattori di rischio associati, come diabete scarsamente controllato, chetosi, digiuno prolungato, eccessiva assunzione di alcol, insufficienza epatica e qualsiasi condizione associata con ipossia (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.5).

Diagnosi di acidosi lattica

L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale e ipotermia seguita da coma. I rilievi di laboratorio di valore diagnostico sono: diminuito pH ematico, livelli di lattato plasmatico superiori a 5 mmol/l ed un aumento del deficit anionico e del rapporto lattato/piruvato. Se si sospetta acidosi metabolica, deve essere sospeso il trattamento con il medicinale ed il paziente deve essere immediatamente ospedalizzato (vedere paragrafo 4.9).

Compromissione della funzionalità renale

Poiché la metformina è escreta dal rene, le concentrazioni della creatinina nel siero devono essere controllate con regolarità:

- almeno una volta all'anno in pazienti con normale funzionalità renale
- almeno da due a quattro volte all'anno in pazienti con livelli della creatinina sierica ai limiti superiori della norma e nei pazienti anziani.

La compromissione della funzionalità renale è un fenomeno frequente e asintomatico nei pazienti anziani. Deve essere esercitata particolare cautela in situazioni in cui la funzionalità renale può diventare insufficiente, per esempio quando si instaura una terapia antipertensiva o con diuretici oppure quando si inizia un trattamento con FANS.

Compromissione della funzionalità epatica

I pazienti con compromissione della funzionalità epatica non devono essere trattati con Eucreas (vedere paragrafo 4.3).

Controllo degli enzimi epatici

In studi clinici controllati, è stato riportato un piccolo squilibrio numerico di casi di transaminasi elevate, generalmente asintomatici, in pazienti trattati con vildagliptin 100 mg al giorno (vedere paragrafo 4.8). Come nella pratica clinica abituale, si raccomanda pertanto di effettuare esami della funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento con Eucreas per determinare il valore basale del paziente ed in seguito periodicamente. I pazienti che sviluppano un aumento dei livelli delle transaminasi devono essere controllati con una seconda valutazione della funzionalità epatica per confermare i risultati e devono essere poi seguiti con frequenti test di funzionalità epatica fino a quando la(le) anomalìa ritorna(no) a valori normali. Se l'aumento dei livelli di aspartato aminotrasferasi (AST) o alanina aminotrasferasi (ALT) persiste a 3 volte il limite superiore della norma (ULN) o oltre, si raccomanda di sospendere la terapia con Eucreas.

Insufficienza cardiaca

L'esperienza sulla terapia con vildagliptin in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia di classe funzionale I-II secondo la New York Heart Association (NYHA) è limitata e quindi vildagliptin deve essere usato con prudenza in questi pazienti. Non c'è esperienza sull'uso di vildagliptin in studi clinici in pazienti con classe funzionale NYHA III-IV e quindi non è raccomandato l'uso in questi pazienti.

La metformina è controindicata in pazienti con insufficienza cardiaca e pertanto Eucreas è controindicato in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 4.3).

Patologie della cute

In studi non clinici di tossicologia, con vildagliptin sono state riportate lesioni della pelle, incluse vescicole ed ulcerazioni, alle estremità delle scimmie (vedere paragrafo 5.3). Benché negli studi clinici non sia stata osservata un'aumentata incidenza di lesioni della cute, c'è stata una limitata esperienza in pazienti con complicanze diabetiche della cute. In conformità alla cura routinaria del paziente diabetico, si raccomanda pertanto il monitoraggio di eventuali patologie della cute, come vescicole e ulcerazioni.

Chirurgia

Poiché Eucreas contiene metformina, il trattamento deve essere interrotto 48 ore prima di un intervento di chirurgia elettiva in anestesia generale e non deve normalmente essere ripreso prima delle 48 ore successive all'intervento.

Somministrazione di agenti di contrasto iodati

La somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati in esami radiologici può portare a insufficienza renale. Pertanto, a causa della presenza del principio attivo metformina, il trattamento con Eucreas deve essere interrotto prima o al momento dell'esecuzione dell'esame radiologico e non deve essere ripreso prima delle 48 ore successive e solo dopo che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata normale (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi formali di interazione per Eucreas. Quanto segue riflette le informazioni disponibili sulle singole sostanze attive.

Vildagliptin

Vildagliptin ha un basso potenziale di interazione quando associato ad altri medicinali. Poiché vildagliptin non è un substrato dell'enzima citocromo P (CYP) 450 e non inibisce o induce gli enzimi CYP 450, non è probabile l'interazione con sostanze attive che sono substrati, inibitori o induttori di questi enzimi.

I risultati degli studi clinici effettuati con gli antidiabetici orali pioglitazone, metformina e glibenclamide in associazione con vildagliptin non hanno evidenziato interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti nella popolazione di riferimento.

Studi di interazione tra farmaci effettuati con digossina (substrato della p-glicoproteina) e warfarin (substrato del CYP2C9) in soggetti sani non hanno evidenziato interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti in seguito a somministrazione contemporanea con vildagliptin.

Sono stati effettuati studi di interazione tra farmaci con amlodipina, ramipril, valsartan e simvastatina in soggetti sani. In questi studi non sono state osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti in seguito a somministrazione contemporanea con vildagliptin. Questa evidenza non è stata tuttavia confermata nella popolazione di riferimento.

Come per altri antidiabetici orali, l'effetto ipoglicemico di vildagliptin può essere ridotto da alcuni principi attivi, compresi tiazidi, corticosteroidi, medicinali per la tiroide e simpaticomimetici.

Metformina

Associazioni non raccomandate

La presenza del principio attivo metformina in Eucreas è causa di aumentato rischio di acidosi lattica nell'intossicazione acuta da alcol, particolarmente nei casi di digiuno, malnutrizione o insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4). Si deve evitare il consumo di alcol o di medicinali contenenti alcol.

I principi attivi cationici eliminati tramite secrezione renale tubulare (es. cimetidina) possono interagire con la metformina perché competono con gli stessi sistemi di trasporto tubulare renale e ridurre in tal modo l'eliminazione della metformina, aumentando il rischio di acidosi lattica. Uno studio condotto su volontari sani ha dimostrato che la cimetidina, somministrata alla dose di 400 mg due volte al giorno, aumenta del 50% l'esposizione sistemica (AUC) alla metformina. Durante la co-somministrazione di medicinali cationici che vengono eliminati tramite secrezione renale tubulare, si devono pertanto prendere in considerazione un attento monitoraggio del controllo glicemico, l'aggiustamento del dosaggio nell'ambito della posologia raccomandata e modifiche nella terapia del diabete (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati può portare a insufficienza renale, con conseguente accumulo di metformina e rischio di acidosi lattica. La metformina deve essere sospesa prima o al momento dell'esecuzione dell'esame radiologico e non deve essere ripresa prima delle 48 ore successive e solo dopo che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata normale.

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso

I glucocorticoidi, i beta-2-agonisti ed i diuretici possiedono attività iperglicemizzante intrinseca. Il paziente ne deve essere informato e deve essere effettuato con maggiore frequenza il controllo del glucosio ematico, particolarmente all'inizio del trattamento. Se necessario, il dosaggio di Eucreas può essere regolato durante la terapia concomitante ed al momento della sua interruzione.

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) possono diminuire i livelli ematici di glucosio. Se necessario, il dosaggio del farmaco ipoglicemizzante deve essere regolato durante la terapia con l'altro medicinale assunto in concomitanza ed al momento della sua interruzione.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di Eucreas in donne in gravidanza. Gli studi con vildagliptin effettuati su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva ad alte dosi. Gli studi con metformina effettuati su animali non hanno evidenziato tossicità riproduttiva. Gli studi con vildagliptin e metformina effettuati su animali non hanno evidenziato teratogenicità, ma effetti fetotossici a dosi tossiche per la madre (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Eucreas non deve essere usato durante la gravidanza.

Gli studi condotti su animali hanno evidenziato che sia vildagliptin che metformina sono escreti nel latte. Non è noto se vildagliptin venga escreto nel latte umano, ma la metformina viene escreta in piccole quantità nel latte umano. Eucreas non deve essere utilizzato durante l'allattamento, sia per il potenziale rischio di ipoglicemia nel neonato dovuto alla metformina, che per la mancanza di dati nell'essere umano con vildagliptin (vedere paragrafo 4.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. I pazienti che manifestano capogiri come effetto indesiderato devono evitare di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Non sono stati effettuati studi clinici a scopo terapeutico con Eucreas. E' stata comunque dimostrata la bioequivalenza di Eucreas con vildagliptin e metformina somministrati contemporaneamente (vedere paragrafo 5.2). I dati qui presentati si riferiscono alla somministrazione contemporanea di vildagliptin e metformina, dove vildagliptin è stato aggiunto alla metformina. Non sono stati effettuati studi in cui la metformina è stata aggiunta a vildagliptin.

La maggior parte delle reazioni avverse è stata di natura lieve e transitoria e non ha richiesto l'interruzione della terapia. Non è stata rilevata alcuna associazione tra le reazioni avverse e l'età, l'etnia, la durata dell'esposizione o la dose giornaliera.

Sono stati riportati rari casi di angioedema con vildagliptin, con un'incidenza simile al gruppo di controllo. La maggioranza dei casi è stata riportata quando vildagliptin è stato somministrato in associazione a un ACE inibitore. La maggior parte degli eventi è stata di moderata severità e si è risolta nel corso del trattamento con vildagliptin.

Le reazioni avverse riportate in pazienti che hanno ricevuto vildagliptin in studi in doppio-cieco come terapia di associazione con metformina (Tabella 1) e come monoterapia (Tabella 2) sono elencate di seguito secondo la classificazione sistemica organica e la frequenza assoluta. Le reazioni avverse elencate in Tabella 3 si basano sulle informazioni dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto della metformina disponibili a livello europeo (EU). Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto rara ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 Reazioni avverse riportate in pazienti che hanno ricevuto 100 mg di vildagliptin al giorno in associazione con metformina in confronto a placebo più metformina in studi in doppio cieco (N=208)

Patologie del sistema nervoso	
Comune	Tremore
Comune	Mal di testa
Comune	Capogiri
Non comune	Affaticamento
Patologie gastrointestinali	

Comune	Nausea
--------	--------

Negli studi clinici controllati effettuati con l'associazione di vildagliptin 100 mg al giorno più metformina non sono state riportate interruzioni della terapia dovute a reazioni avverse, sia nel gruppo vildagliptin 100 mg al giorno più metformina che nel gruppo placebo più metformina.

Negli studi clinici, l'incidenza di ipoglicemia è risultata comune nei pazienti che hanno ricevuto vildagliptin in associazione a metformina (1%) e non comune nei pazienti che hanno ricevuto placebo + metformina (0,4%). Non sono stati riportati gravi eventi ipoglicemici nei bracci con vildagliptin.

Negli studi clinici, il peso non è variato rispetto al basale quando alla metformina sono stati associati 100 mg di vildagliptin al giorno (+0,2 kg e -1,0 kg per vildagliptin e placebo, rispettivamente).

Ulteriori informazioni sui singoli principi attivi dell'associazione fissa

Vildagliptin

Tabella 2 Reazioni avverse riportate in pazienti che hanno ricevuto 100 mg di vildagliptin al giorno come monoterapia in studi in doppio cieco (N=1855)

Patologie del sistema nervoso	
Comune	Capogiri
Non comune	Mal di testa
Patologie gastrointestinali	
Non comune	Stipsi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non comune	Artralgia
Infezioni e infestazioni	
Molto raro	Infezione del tratto respiratorio superiore
Molto raro	Nasofaringite
Patologie vascolari	
Non comune	Edema periferico

L'incidenza complessiva delle uscite da studi controllati in monoterapia dovute a reazioni avverse non è stata superiore nei pazienti trattati con vildagliptin a dosi di 100 mg al giorno (0,3%) rispetto a quelli trattati con placebo (0,6%) o medicinali di confronto (0,5%).

In studi controllati comparativi in monoterapia, l'ipoglicemia è stata riportata nello 0,4% (7 su 1.855) dei pazienti trattati con vildagliptin alla dose di 100 mg al giorno rispetto allo 0,2% (2 su 1.082) dei pazienti nei gruppi trattati con un medicinale di confronto o con placebo, senza alcun evento serio o severo segnalato.

Negli studi controllati in monoterapia della durata fino a un anno, l'incidenza degli aumenti di livelli di ALT o AST > 3 volte il limite superiore della norma (classificato come presente in almeno 2 controlli consecutivi o alla visita finale durante il trattamento) è risultata rispettivamente dello 0,3%, 0,9% e 0,3% per vildagliptin 50 mg una volta al giorno, vildagliptin 100 mg al giorno (somministrato come dose singola e frazionata) e placebo. Questi aumenti delle transaminasi sono stati generalmente asintomatici, di natura non progressiva e non associati a colestasi o ittero.

Negli studi clinici, il peso non è variato rispetto al basale quando vildagliptin 100 mg al giorno è stato somministrato in monoterapia (-0,3 kg e -1,3 kg per vildagliptin e placebo, rispettivamente).

Metformina

Tabella 3 Reazioni avverse note relative al componente metformina

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto raro	Riduzione dell'assorbimento della vitamina B ₁₂ e acidosi lattica*
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Sapore metallico
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita di appetito
Patologie epatobiliari	
Molto raro	Anomalie dei test di funzionalità epatica o epatite**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto raro	Reazioni cutanee quali eritema, prurito e orticaria

**Molto raramente è stata osservata una riduzione nell'assorbimento della vitamina B₁₂ con riduzione dei livelli serici in pazienti trattati con metformina per lunghi periodi. Se il paziente presenta anemia megaloblastica, si raccomanda di considerare tale eziologia.*

***Sono stati riportati casi isolati di anomalie dei test di funzionalità epatica o epatite che si sono risolti dopo sospensione della metformina.*

Gli effetti indesiderati gastrointestinali si verificano più frequentemente all'inizio della terapia e nella maggior parte dei casi si risolvono spontaneamente. Per prevenirli si raccomanda di assumere la metformina in 2 dosi giornaliere, durante o dopo i pasti. Anche un lento aumento della dose può migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati sul sovradosaggio con Eucreas.

Vildagliptin

Le informazioni sul sovradosaggio con vildagliptin sono limitate.

Informazioni sui probabili sintomi di sovradosaggio con vildagliptin sono state desunte da uno studio di tollerabilità a dosi incrementali in soggetti sani, trattati con vildagliptin per 10 giorni. A 400 mg, si sono verificati tre casi di dolore muscolare e casi individuali di parestesia lieve e transitoria, febbre, edema ed un aumento transitorio dei livelli di lipasi. A 600 mg, un soggetto ha sviluppato edema ai piedi e alle mani e un aumento dei livelli di creatin-fosfochinasi (CPK), aspartato aminotransferasi (AST), proteina C-reattiva (CRP) e mioglobina. Altri tre soggetti hanno sviluppato edema ai piedi, con parestesia in due casi. Tutti i sintomi e le anomalie di laboratorio si sono risolte senza trattamento dopo la sospensione del medicinale in studio.

Metformina

Un grave sovradosaggio di metformina (od il coesistente rischio di acidosi lattica) può portare ad acidosi lattica, che costituisce una condizione medica di emergenza e deve essere trattata in ospedale.

Trattamento

Il metodo più efficace per rimuovere la metformina è l'emodialisi. Vildagliptin non può tuttavia essere eliminato con l'emodialisi, sebbene lo possa essere il principale metabolita derivato dall'idrolisi (LAY 151). Si raccomanda un trattamento di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: associazioni di farmaci ipoglicemizzanti orali, codice ATC: non ancora assegnato.

Eucreas associa due agenti ipoglicemizzanti con meccanismo di azione complementare per migliorare il controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2: vildagliptin, un componente della classe dei

farmaci modulatori della funzione delle isole pancreatiche e la metformina cloridrato, un componente della classe delle biguanidi.

Vildagliptin appartiene alla classe dei farmaci modulatori della funzione delle isole pancreatiche ed è un inibitore potente e selettivo della dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4). La metformina agisce principalmente diminuendo la produzione endogena di glucosio da parte del fegato.

Vildagliptin, somministrato a pazienti il cui controllo glicemico non era soddisfacente nonostante il trattamento in monoterapia con metformina, dopo 6 mesi di trattamento ha prodotto ulteriori riduzioni medie dell'HbA_{1c} statisticamente significative rispetto al placebo (differenze tra gruppi rispettivamente da -0,7% a -1,1% per vildagliptin 50 mg e 100 mg). La proporzione di pazienti che hanno ottenuto una riduzione dell'HbA_{1c} $\geq 0,7\%$ rispetto al basale è stata superiore in modo statisticamente significativo in entrambi i gruppi vildagliptin più metformina (46% e 60%, rispettivamente) rispetto al gruppo metformina più placebo (20%).

Vildagliptin

Vildagliptin agisce principalmente inibendo la DPP-4, l'enzima responsabile della degradazione delle incretine GLP-1 (peptide-1 glucagone-simile) e GIP (polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente).

La somministrazione di vildagliptin determina una inibizione rapida e completa dell'attività della DPP-4, che provoca un aumento dei livelli endogeni a digiuno e postprandiali delle incretine GLP-1 e GIP.

Aumentando i livelli endogeni delle incretine, vildagliptin aumenta la sensibilità delle cellule beta al glucosio, con un miglioramento della secrezione di insulina glucosio-dipendente. Il trattamento con 50-100 mg al giorno di vildagliptin in pazienti con diabete di tipo 2 ha migliorato significativamente i *marker* di funzionalità delle cellule beta, incluso HOMA- β (*Homeostasis Model Assessment* - β), il rapporto tra proinsulina ed insulina e le misure di responsività delle cellule beta nel test di tolleranza ai pasti con campionamenti frequenti. In soggetti non diabetici (glicemia normale), vildagliptin non stimola la secrezione di insulina, né riduce i livelli di glucosio.

Aumentando i livelli endogeni di GLP-1, vildagliptin aumenta anche la sensibilità delle cellule alfa al glucosio, determinando una secrezione di glucagone più adeguata ai quantitativi di glucosio.

L'aumento del rapporto insulina/glucagone nell'iperglicemia causata da un aumento dei livelli dell' incretina provoca una riduzione della produzione di glucosio epatico a digiuno e postprandiale, con conseguente riduzione della glicemia.

Nel trattamento con vildagliptin non si osserva il noto effetto degli aumentati livelli di GLP-1 che rallentano lo svuotamento gastrico.

Metformina

La metformina è una biguanide con effetti ipoglicemizzanti, che diminuisce sia il glucosio plasmatico basale che post-prandiale. Non stimola la secrezione di insulina per cui non produce ipoglicemia o aumento di peso.

La metformina può diminuire il livello di glucosio mediante tre meccanismi:

- riducendo la produzione di glucosio epatico mediante inibizione della gluconeogenesi e glicogenolisi;
- nel muscolo, aumentando moderatamente la sensibilità all'insulina, migliorando l'*uptake* e l'utilizzo periferico del glucosio;
- ritardando l'assorbimento intestinale del glucosio.

La metformina stimola la sintesi intracellulare di glicogeno agendo sulla glicogeno sintetasi e aumenta la capacità di trasporto di specifici tipi di trasportatori di membrana del glucosio (GLUT-1 e GLUT-4).

Nell'uomo, indipendentemente dalla sua azione sulla glicemia, la metformina ha effetti favorevoli sul metabolismo dei lipidi. Ciò è stato dimostrato a dosi terapeutiche in studi clinici controllati a medio o

lungo termine: la metformina riduce i livelli sierici di colesterolo totale, di LDL colesterolo e dei trigliceridi.

Lo studio prospettico randomizzato UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) ha stabilito il beneficio a lungo termine del controllo intensivo del glucosio ematico nel diabete di tipo 2. L'analisi dei risultati di pazienti sovrappeso, trattati con metformina dopo fallimento della sola dieta, ha dimostrato:

- una riduzione significativa del rischio assoluto di qualsiasi complicazione correlata al diabete nel gruppo con metformina (29,8 eventi/1.000 anni-paziente) verso il gruppo con sola dieta (43,3 eventi/1.000 anni-paziente), $p=0,0023$, e verso la combinazione dei gruppi in monoterapia con sulfanilurea e insulina (40,1 eventi/1.000 anni-paziente), $p=0,0034$;
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità correlata al diabete: metformina 7,5 eventi/1.000 anni-paziente, sola dieta 12,7 eventi/1.000 anni-paziente, $p=0,017$;
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità complessiva: metformina 13,5 eventi/1.000 anni-paziente verso la sola dieta 20,6 eventi/1.000 anni-paziente ($p=0,011$) e verso la combinazione dei gruppi in monoterapia con sulfanilurea e insulina 18,9 eventi/1.000 anni-paziente ($p=0,021$);
- una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto del miocardio: metformina 11 eventi/1.000 anni-paziente, sola dieta 18 eventi/1.000 anni-paziente ($p=0,01$).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Eucreas

Assorbimento

E' stata dimostrata la bioequivalenza tra tre dosaggi di Eucreas (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg e 50 mg/1000 mg) e l'associazione libera di compresse di vildagliptin e metformina cloridrato alle corrispondenti dosi.

Il cibo non influenza il grado e la velocità di assorbimento di vildagliptin da Eucreas. La velocità e il grado di assorbimento della metformina da Eucreas 50 mg/1000 mg sono diminuite nel caso di somministrazione con il cibo, come indicato dalla riduzione del 26% della C_{max} , del 7% dell'AUC e dal T_{max} rallentato (da 2,0 a 4,0 ore).

Le informazioni di seguito riportate riflettono le proprietà farmacocinetiche dei singoli principi attivi di Eucreas.

Vildagliptin

Assorbimento

In seguito a somministrazione orale a digiuno, vildagliptin viene assorbito rapidamente, con concentrazioni plasmatiche di picco che si osservano a 1,7 ore. Il cibo ritarda lievemente (2,5 ore) il tempo necessario per raggiungere la concentrazione plasmatica di picco, ma non altera l'esposizione complessiva (AUC). La somministrazione di vildagliptin con il cibo risulta in una ridotta C_{max} (19%) rispetto alla somministrazione a digiuno. L'entità della variazione non è tuttavia clinicamente significativa, cosicché vildagliptin può essere assunto indipendentemente dal cibo. La biodisponibilità assoluta è dell'85%.

Distribuzione

Il legame di vildagliptin con le proteine plasmatiche è basso (9,3%) e vildagliptin si distribuisce equamente tra plasma e globuli rossi. In seguito a somministrazione endovenosa, il volume medio di distribuzione di vildagliptin allo stato stazionario (V_{ss}) è di 71 litri, suggerendo una distribuzione extravascolare.

Biotrasformazione

Nell'uomo, il metabolismo è la principale via di eliminazione per vildagliptin e ammonta al 69% della dose. Il principale metabolita (LAY 151) è farmacologicamente inattivo ed è il prodotto di idrolisi del gruppo ciano ed ammonta al 57% della dose, seguito dal prodotto di idrolisi dell'amide (4% della dose). La DPP-4 contribuisce parzialmente all'idrolisi di vildagliptin in base ad uno studio *in vivo* condotto usando ratti privi di DPP-4. Vildagliptin non viene metabolizzato in misura quantificabile

dagli enzimi del CYP 450 e, di conseguenza, non si prevede che la clearance metabolica di vildagliptin sia influenzata dalla somministrazione contemporanea di medicinali inibitori e/o induttori del CYP 450. Studi *in vitro* hanno dimostrato che vildagliptin non inibisce/induce gli enzimi del CYP 450. Non è pertanto probabile che vildagliptin influenzi la clearance metabolica di medicinali metabolizzati da CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 o CYP 3A4/5, se somministrati contemporaneamente.

Eliminazione

Dopo somministrazione orale di [¹⁴C] vildagliptin, circa l'85% della dose è escreta nell'urina ed il 15% della dose si ritrova nelle feci. Dopo somministrazione per via orale, l'escrezione renale di vildagliptin immutato ammonta al 23% della dose. In soggetti sani, dopo somministrazione endovenosa, le clearance totali plasmatica e renale di vildagliptin sono rispettivamente di 41 e 13 l/ora. Dopo somministrazione per via endovenosa, l'emivita media di eliminazione è di circa 2 ore. Dopo somministrazione per via orale, l'emivita di eliminazione è di circa 3 ore.

Linearità/non-linearità

Nell'ambito delle dosi terapeutiche, la C_{max} e l'area sotto la curva di concentrazione plasmatica nel tempo (AUC) di vildagliptin aumentano in modo pressoché proporzionale alla dose.

Gruppi speciali di pazienti

Sesso: non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di vildagliptin tra soggetti sani di sesso maschile e femminile entro un'ampia gamma di età e di indice di massa corporea (BMI). L'inibizione della DPP-4 ad opera di vildagliptin non è influenzata dal sesso.

Età: in soggetti sani anziani (≥ 70 anni), l'esposizione complessiva di vildagliptin (100 mg una volta al giorno) è aumentata del 32%, con un aumento del 18% della concentrazione di picco plasmatica, in confronto ai soggetti sani giovani (18-40 anni). Queste variazioni non sono comunque considerate clinicamente rilevanti. L'inibizione della DPP-4 ad opera di vildagliptin non è influenzata dall'età.

Compromissione della funzionalità epatica: in soggetti con compromissione della funzionalità epatica lieve, moderata o severa (Child-Pugh A-C) non si sono verificate variazioni clinicamente significative nell'esposizione a vildagliptin (massimo ~30%).

Compromissione della funzionalità renale: in soggetti con compromissione della funzionalità renale lieve, moderata o grave, l'esposizione sistemica a vildagliptin è aumentata (C_{max} 8-66%; AUC 32-134%) e la clearance corporea totale si è ridotta rispetto a soggetti con normale funzionalità renale.

Gruppi etnici: dati limitati suggeriscono che la razza non abbia un'influenza importante sulla farmacocinetica di vildagliptin.

Metformina

Assorbimento

Dopo una dose orale di metformina, la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) si ottiene dopo circa 2,5 ore. La biodisponibilità assoluta di una compressa di metformina da 500 mg è circa del 50-60% in soggetti sani. Dopo una dose orale la frazione non assorbita che si ritrova nelle feci risulta del 20-30%.

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento di metformina è saturabile ed incompleto. Si presume che la cinetica di assorbimento di metformina sia non-lineare. Alle dosi e secondo la posologia normale di metformina, le concentrazioni plasmatiche dello stato stazionario sono raggiunte entro 24-48 ore e generalmente sono inferiori a 1 µg/ml. Negli studi clinici controllati, i livelli plasmatici massimi di metformina (C_{max}) non hanno superato i 4 µg/ml, anche alle dosi massime.

Il cibo ritarda leggermente e diminuisce il grado di assorbimento della metformina. A seguito della somministrazione di una dose di 850 mg, la concentrazione plasmatica al picco è risultata del 40% inferiore, l'AUC si è ridotta del 25% e il tempo al picco della concentrazione plasmatica si è prolungato di 35 minuti. La rilevanza clinica di questa diminuzione non è nota.

Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche è trascurabile. La metformina si distribuisce negli eritrociti. Il volume di distribuzione (V_d) medio è risultato variabile tra 63 e 276 litri.

Metabolismo

La metformina viene escreta immodificata nelle urine. Nell'uomo non sono stati identificati metaboliti.

Eliminazione

La metformina viene eliminata per escrezione renale. La clearance renale della metformina è > 400 ml/min ed indica che la metformina viene eliminata per filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. A seguito di una dose orale, l'emivita apparente terminale di eliminazione è di circa 6,5 ore. Quando la funzione renale è compromessa, la clearance renale è diminuita in proporzione a quella della creatinina e quindi l'emivita di eliminazione è prolungata, con il conseguente aumento dei livelli di metformina nel plasma.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Con le sostanze associate in Eucreas sono stati effettuati studi su animali della durata fino a 13 settimane. Non è stata identificata nessuna nuova tossicità correlata all'associazione. I seguenti dati sono i risultati degli studi effettuati individualmente con vildagliptin o metformina.

Vildagliptin

Nei cani sono stati osservati ritardi nella conduzione dell'impulso intra-cardiaco con una dose senza effetto di 15 mg/kg (7 volte l'esposizione nell'uomo in base alla C_{max}).

Nei ratti e nei topi è stato osservato un accumulo di macrofagi alveolari schiumosi nei polmoni. La dose senza effetto è stata 25 mg/kg (5 volte l'esposizione nell'uomo in base alla AUC) nei ratti e di 750 mg/kg (142 volte l'esposizione nell'uomo) nei topi.

Nei cani sono stati osservati sintomi gastrointestinali, in particolare feci molli, feci mucoidi, diarrea e, a dosi più alte, sangue nelle feci. Non è stato stabilito un livello senza effetto.

Negli studi convenzionali di genotossicità *in vitro* e *in vivo* vildagliptin non si è rivelato mutageno.

Nei ratti, uno studio di fertilità e sviluppo embrionale iniziale non ha evidenziato che vildagliptin provochi una compromissione della fertilità, delle capacità riproduttive o dello sviluppo embrionale iniziale. La tossicità embrio-fetale è stata valutata nei ratti e nei conigli. Nei ratti, è stato osservato un aumento dell'incidenza di costole fluttuanti in associazione ad una riduzione dei parametri materni di peso corporeo, con una dose senza effetto di 75 mg/kg (10 volte l'esposizione nell'uomo). Nei conigli, una riduzione del peso fetale e variazioni scheletriche, indicative di un ritardo nello sviluppo, sono state osservate solo in presenza di grave tossicità materna, con una dose senza effetto di 50 mg/kg (9 volte l'esposizione nell'uomo). Uno studio sullo sviluppo pre- e postnatale è stato eseguito su ratti. Sono stati osservati effetti solo in associazione a tossicità materna con ≥ 150 mg/kg e comprendenti una transitoria riduzione di peso corporeo ed una ridotta attività motoria nella generazione F1.

E' stato eseguito uno studio di carcinogenesi nei ratti della durata di due anni con dosi orali fino a 900 mg/kg (circa 200 volte l'esposizione nell'uomo alla dose massima raccomandata). Non è stato osservato alcun aumento nell'incidenza di tumori attribuibile a vildagliptin. Un altro studio di carcinogenesi a due anni è stato condotto in topi con dosi orali fino a 1000 mg/kg. E' stato osservato un aumento dell'incidenza di adenocarcinomi mammari e emangiosarcomi, con una dose senza effetto rispettivamente di 500 mg/kg (59 volte l'esposizione nell'uomo) e 100 mg/kg (16 volte l'esposizione nell'uomo). L'aumento dell'incidenza di questi tumori nei topi non è stato considerato come rappresentativo di un significativo rischio per l'uomo in base alla mancanza di genotossicità di vildagliptin e del suo principale metabolita, allo sviluppo di tumori in una sola specie e all'elevato rapporto di esposizione sistemica alla quale sono stati osservati i tumori.

In uno studio di tossicologia di 13 settimane nelle scimmie *cynomolgus* sono state riportate lesioni cutanee a dosi ≥ 5 mg/kg/die. Le lesioni erano costantemente localizzate alle estremità (mani, piedi, orecchie e coda). Alla dose di 5 mg/kg/die (approssimativamente equivalente all'AUC nell'uomo dopo esposizione alla dose di 100 mg) sono state osservate solo vescicole. Queste sono regredite pur continuando il trattamento e non sono state associate ad anomalie istopatologiche. A dosi ≥ 20 mg/kg/die (circa 3 volte l'AUC nell'uomo dopo esposizione alla dose di 100 mg) sono state notate desquamazioni e sbucciature della pelle, croste e piaghe alla coda, con variazioni istopatologiche correlate. A dosi ≥ 80 mg/kg/die sono state osservate lesioni necrotiche della coda. Nel corso di un periodo di recupero di 4 settimane, le lesioni cutanee non sono regredite nelle scimmie trattate con 160 mg/kg/die.

Metformina

I dati non-clinici sulla metformina non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Idrossipropilcellulosa

Magnesio stearato

Film di rivestimento:

Ipromellosa

Titanio diossido (E 171)

Ferro ossido giallo (E 172)

Macrogol 4000

Talco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale (blister) per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio/alluminio (PA/Al/PVC/Al)

Disponibile in confezioni contenenti 10, 30, 60, 120, 180 o 360 compresse rivestite con film.

Le confezioni contenenti 120 (2x60), 180 (3x60) o 360 (6x60) compresse rivestite con film sono confezioni multiple.

E' possibile che non tutte le confezioni e non tutti i dosaggi siano commercializzati.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA
PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberga
Germania

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

- **ALTRE CONDIZIONI**

Sistema di farmacovigilanza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che il Sistema di farmacovigilanza, come descritto nella versione 2.00 (04 giugno 2007) presentata nel modulo 1.8.1 della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, sia predisposto ed in funzione prima e durante la commercializzazione del medicinale.

Piano di gestione del rischio

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna ad effettuare gli studi e le ulteriori attività di farmacovigilanza descritte nel piano di farmacovigilanza, come concordato nella versione 2.2 (14 settembre 2007) del Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan –RMP*) presentato nel modulo 1.8.2. della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e tutti i successivi aggiornamenti del piano di gestione del rischio concordati con il CHMP.

In conformità alla linea guida del CHMP sui sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano, l'aggiornamento del Piano di gestione del rischio deve essere depositato congiuntamente alla prossima Relazione periodica di aggiornamento sulla sicurezza (*PSUR*).

Inoltre, un aggiornamento del Piano di gestione del rischio deve essere depositato:

- Quando si ricevono nuove informazioni che possono avere conseguenze sulle specifiche di sicurezza in vigore, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio.
- Entro 60 giorni dal raggiungimento di un risultato importante (di farmacovigilanza o minimizzazione del rischio)
- Su richiesta dell'EMA

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**SCATOLA PIEGHEVOLE PER CONFEZIONE SINGOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Eucreas 50 mg/850 mg compresse rivestite con film
vildagliptin/metformina cloridrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ciascuna compressa contiene 50 mg di vildagliptin e 850 mg di metformina cloridrato (corrispondente a 660 mg di metformina).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

10 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
60 compresse rivestite con film
120 compresse rivestite con film
180 compresse rivestite con film
360 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale (blister) per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/0/00/000/000	10 compresse rivestite con film
EU/0/00/000/000	30 compresse rivestite con film
EU/0/00/000/000	60 compresse rivestite con film
EU/0/00/000/000	120 compresse rivestite con film
EU/0/00/000/000	180 compresse rivestite con film
EU/0/00/000/000	360 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Eucreas 50 mg/850 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Eucreas 50 mg/850 mg compresse rivestite con film
vildagliptin/metformina cloridrato

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONI MULTIPLE (SENZA BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Eucreas 50 mg/850 mg compresse rivestite con film
vildagliptin/metformina cloridrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa contiene 50 mg di vildagliptin e 850 mg di metformina cloridrato (corrispondente a 660 mg di metformina).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

60 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla costituita da 2 confezioni, contenenti ciascuna 60 compresse.
60 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla costituita da 3 confezioni, contenenti ciascuna 60 compresse.
60 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla costituita da 6 confezioni, contenenti ciascuna 60 compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale (blister) per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/0/00/000/000	120 compresse rivestite con film
EU/0/00/000/000	180 compresse rivestite con film
EU/0/00/000/000	360 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Eucreas 50 mg/850 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONI MULTIPLE (CON BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eucreas 50 mg/850 mg compresse rivestite con film
vildagliptin/metformin cloridrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa contiene 50 mg di vildagliptin e 850 mg di metformina cloridrato (corrispondente a 660 mg di metformina).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

120 compresse rivestite con film
Confezione multipla costituita da 2 confezioni, contenenti ciascuna 60 compresse.
180 compresse rivestite con film
Confezione multipla costituita da 3 confezioni, contenenti ciascuna 60 compresse.
360 compresse rivestite con film
Confezione multipla costituita da 6 confezioni, contenenti ciascuna 60 compresse..

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale (blister) per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/0/00/000/000	120 compresse rivestite con film
EU/0/00/000/000	180 compresse rivestite con film
EU/0/00/000/000	360 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Eucreas 50 mg/850 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**SCATOLA PIEGHEVOLE PER CONFEZIONE SINGOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Eucreas 50 mg/1000 mg compresse rivestite con film
vildagliptin/metformina cloridrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ciascuna compressa contiene 50 mg di vildagliptin e 1000 mg di metformina cloridrato (corrispondente a 780 mg di metformina).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

10 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
60 compresse rivestite con film
120 compresse rivestite con film
180 compresse rivestite con film
360 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale (blister) per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/0/00/000/000	10 compresse rivestite con film
EU/0/00/000/000	30 compresse rivestite con film
EU/0/00/000/000	60 compresse rivestite con film
EU/0/00/000/000	120 compresse rivestite con film
EU/0/00/000/000	180 compresse rivestite con film
EU/0/00/000/000	360 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Eucreas 50 mg/1000 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Eucreas 50 mg/1000 mg compresse rivestite con film
vildagliptin/metformina cloridrato

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONI MULTIPLE (SENZA BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Eucreas 50 mg/1000 mg compresse rivestite con film
vildagliptin/metformina cloridrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa contiene 50 mg di vildagliptin e 1000 mg di metformina cloridrato (corrispondente a 780 mg di metformina).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

60 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla costituita da 2 confezioni, contenenti ciascuna 60 compresse.
60 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla costituita da 3 confezioni, contenenti ciascuna 60 compresse.
60 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla costituita da 6 confezioni, contenenti ciascuna 60 compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale (blister) per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/0/00/000/000	120 compresse rivestite con film
EU/0/00/000/000	180 compresse rivestite con film
EU/0/00/000/000	360 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Eucreas 50 mg/1000 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONI MULTIPLE (CON BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eucreas 50 mg/1000 mg compresse rivestite con film
vildagliptin/metformin cloridrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa contiene 50 mg di vildagliptin e 1000 mg di metformina cloridrato (corrispondente a 780 mg di metformina).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

120 compresse rivestite con film
Confezione multipla costituita da 2 confezioni, contenenti ciascuna 60 compresse.
180 compresse rivestite con film
Confezione multipla costituita da 3 confezioni, contenenti ciascuna 60 compresse.
360 compresse rivestite con film
Confezione multipla costituita da 6 confezioni, contenenti ciascuna 60 compresse..

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale (blister) per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/0/00/000/000	120 compresse rivestite con film
EU/0/00/000/000	180 compresse rivestite con film
EU/0/00/000/000	360 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Eucreas 50 mg/1000 mg

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Eucreas 50 mg/850 mg compresse rivestite con film **Eucreas 50 mg/1000 mg compresse rivestite con film**

vildagliptin/metformina cloridrato

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Eucreas e a che cosa serve
2. Prima di prendere Eucreas
3. Come prendere Eucreas
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Eucreas
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È EUCREAS E A CHE COSA SERVE

I principi attivi di Eucreas appartengono ad un gruppo di medicinali chiamati “antidiabetici orali”.

Eucreas è usato per trattare pazienti con diabete di tipo 2. Questo tipo di diabete è conosciuto anche come diabete mellito non-insulino dipendente.

Il diabete di tipo 2 si sviluppa quando l'organismo non produce abbastanza insulina, o se l'insulina prodotta dall'organismo non funziona come dovrebbe. Può svilupparsi anche quando l'organismo produce troppo glucagone.

Sia l'insulina che il glucagone sono prodotti nel pancreas. L'insulina aiuta ad abbassare i livelli di zucchero nel sangue, specialmente dopo i pasti. Il glucagone stimola il fegato a produrre zucchero, provocando un aumento dei livelli di zucchero nel sangue.

Eucreas contiene due principi attivi chiamati vildagliptin e metformina. Entrambe queste sostanze aiutano a controllare i livelli di zucchero nel sangue. La sostanza vildagliptin agisce inducendo il pancreas a produrre più insulina e meno glucagone. La sostanza metformina agisce aiutando l'organismo a fare un uso migliore dell'insulina.

2. PRIMA DI PRENDERE EUCREAS

Non prenda Eucreas:

- se è allergico (ipersensibile) a vildagliptin, alla metformina o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Eucreas (elencati nel paragrafo 6). Se pensa di poter essere allergico ad una qualsiasi di queste sostanze, si rivolga al medico prima di prendere Eucreas.
- se soffre o ha sofferto di gravi complicazioni del diabete, come chetoacidosi diabetica (una complicazione del diabete con rapida perdita di peso, nausea e/o vomito) o coma diabetico.

- se ha avuto recentemente un attacco di cuore o se ha un'insufficienza cardiaca o gravi problemi circolatori o difficoltà di respirazione che può essere segno di problemi al cuore.
- se ha problemi renali.
- se ha una infezione grave o è fortemente disidratato (il suo organismo ha perso molta acqua).
- se deve sottoporsi ad un esame a raggi X con un mezzo di contrasto (un tipo particolare di raggi X che prevede l'uso di un colorante per via iniettabile). A questo proposito veda anche le informazioni riportate nel paragrafo "Faccia particolare attenzione con Eucreas".
- se ha problemi al fegato.
- se beve alcolici in quantità eccessiva (sia che lo faccia quotidianamente oppure solo occasionalmente).
- se sta allattando al seno (vedere anche "Gravidanza e allattamento").

Faccia particolare attenzione con Eucreas

Sospenda l'assunzione di questo medicinale e informi il medico se dovessero insorgere uno o più dei seguenti sintomi, che possono essere collegati ad una condizione chiamata "acidosi lattica":

- sensazione di freddo o di malessere
- dolore muscolare
- nausea o vomito gravi
- dolore allo stomaco o nelle zone circostanti (dolore addominale)
- sonnolenza o capogiri
- respirazione rapida

Le lesioni della pelle sono una complicanza comune del diabete. Le si consiglia di seguire le raccomandazioni per la cura della pelle e dei piedi che le vengono fornite dal medico o dall'infermiere. Le si consiglia inoltre di fare particolare attenzione alla formazione di nuove vescicole o ulcere quando prende Eucreas. Se questo succede deve rivolgersi subito al medico.

Se ha sospeso l'uso di Eucreas per un intervento chirurgico (deve smettere almeno 48 ore prima di un intervento chirurgico programmato in anestesia generale e dopo l'intervento non deve ricominciare prima che siano trascorse almeno 48 ore) o per una radiografia a raggi X che prevede l'uso di un colorante iniettabile, si rivolga al medico prima di riprendere il trattamento con Eucreas.

Prima di iniziare il trattamento con Eucreas sarà effettuato un esame per valutare il funzionamento del fegato, che sarà ripetuto nel corso del trattamento. Questo per rilevare il prima possibile se gli enzimi del fegato sono aumentati.

I pazienti anziani (65-74 anni) che prendono Eucreas devono far controllare regolarmente la funzionalità renale. I controlli devono essere più frequenti nei pazienti con problemi renali. Non è raccomandato l'uso di Eucreas in pazienti con 75 anni o oltre.

Assunzione di Eucreas con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica. Ciò è particolarmente importante se sta già assumendo altri medicinali impiegati per trattare malattie cardiache o problemi collegati allo zucchero nel sangue, problemi renali o di pressione arteriosa, come medicinali contenenti:

- glucocorticoidi, generalmente usati per trattare l'infiammazione
- beta-2 agonisti, generalmente usati per trattare disturbi respiratori
- altri medicinali utilizzati per trattare il diabete
- diuretici
- ACE-inibitori, generalmente usati per trattare la pressione arteriosa elevata
- determinati medicinali che influenzano la tiroide
- determinati medicinali che influenzano il sistema nervoso

Assunzione di Eucreas con cibi e bevande

Prenda le compresse durante o immediatamente dopo i pasti. Ciò ridurrà il rischio di disturbi di stomaco.

Eviti gli alcolici quando prende Eucreas perché gli alcolici possono aumentare il rischio di acidosi lattica (veda anche il paragrafo “Possibili effetti indesiderati”).

Gravidanza e allattamento

- Informi il medico se è in gravidanza, se pensa di poter essere in gravidanza o se sta pianificando una gravidanza. Il suo medico discuterà con lei i potenziali rischi dell’assunzione di Eucreas durante la gravidanza.
- Non usi Eucreas se sta allattando al seno.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Se avverte capogiri quando prende Eucreas, non guidi né utilizzi macchinari.

3. COME PRENDERE EUCREAS

Prenda sempre Eucreas seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

Quanto prenderne

La quantità di Eucreas che deve essere assunta varia a seconda delle condizioni individuali. Il medico le dirà esattamente la dose di Eucreas che deve prendere.

Quando e come prendere Eucreas

- Assuma le compresse intere con un bicchiere d’acqua.
- Prenda una compressa al mattino e l’altra alla sera, con il cibo o immediatamente dopo aver mangiato. Prendere la compressa subito dopo avere mangiato ridurrà il rischio di disturbi di stomaco.

Continui a seguire ogni consiglio dietetico che il medico le ha dato, in particolare se sta seguendo una dieta per il controllo del peso in caso di diabete, deve continuarla durante la terapia con Eucreas.

Almeno una volta all’anno il medico controllerà il regolare funzionamento dei suoi reni. Il medico le controllerà regolarmente il contenuto di zucchero nel sangue e nelle urine.

Se prende più Eucreas di quanto deve

Se prende troppe compresse di Eucreas, o se qualcun altro prende le sue compresse, **si rivolga immediatamente al medico o al farmacista**. Possono essere necessarie cure mediche. Se ha bisogno di andare da un medico o all’ospedale, porti con sé la confezione e questo foglio illustrativo.

Se dimentica di prendere Eucreas

Se dimentica di prendere una compressa, la prenda con il pasto successivo, a meno che non debba prenderne comunque una. Non prenda una dose doppia (due compresse insieme) per compensare la compressa dimenticata.

Se interrompe il trattamento con Eucreas

Non interrompa il trattamento con Eucreas a meno che non lo dica il medico. Se ha qualsiasi dubbio su quanto a lungo prendere questo medicinale, si rivolga al medico.

Se ha qualsiasi altro dubbio sull’uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Eucreas può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni sintomi richiedono cure mediche immediate

Contatti immediatamente il medico se avverte uno qualsiasi dei seguenti sintomi, che possono indicare una reazione chiamata “angioedema”:

- gonfiore della faccia, della lingua o della gola
- difficoltà ad ingoiare
- difficoltà a respirare
- comparsa improvvisa di eruzioni cutanee o orticaria.

Altri effetti indesiderati

Alcuni pazienti hanno avuto i seguenti effetti indesiderati mentre prendevano Eucreas:

Molto comuni (possono verificarsi in più di 1 ogni 10 pazienti)

- nausea
- vomito
- diarrea
- dolore allo stomaco o nelle zone circostanti (dolore addominale)
- perdita di appetito.

Comuni (possono verificarsi in meno di 1 ogni 10 pazienti):

- capogiri
- mal di testa
- tremore che non può essere controllato
- sapore metallico
- basso livello di zucchero nel sangue.

Non comuni (possono verificarsi in meno di 1 ogni 100 pazienti):

- dolore alle articolazioni
- stanchezza
- stitichezza
- gonfiore a mani, caviglie o piedi (edema).

Molto rari (possono verificarsi in meno di 1 ogni 10.000 pazienti):

- mal di gola, naso che cola, febbre.
- segni di un elevato livello di acido lattico nel sangue (noto come acidosi lattica) come sonnolenza o capogiri, forte nausea o vomito, dolore addominale, battito del cuore irregolare o respirazione rapida e profonda.
- segni di malattia del fegato (epatite) come ingiallimento della pelle e degli occhi, nausea, perdita dell'appetito o urine di colore scuro.
- arrossamento della pelle, prurito.
- ridotti livelli di vitamina B12 (pallore, stanchezza, sintomi mentali come confusione o disturbi della memoria).

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE EUCREAS

- Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.
- Non usi Eucreas dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sulla scatola. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.
- Conservare nella confezione originale (blister) per proteggere il medicinale dall'umidità.

6. ALTRE INFORMAZIONI**Cosa contiene Eucreas**

- I principi attivi sono vildagliptin e metformina cloridrato.

- Ciascuna compressa rivestita con film di Eucreas 50 mg/850 mg contiene 50 mg di vildagliptin e 850 mg di metformina cloridrato (pari a 660 mg di metformina).
- Ciascuna compressa rivestita con film di Eucreas 50 mg/1000 mg contiene 50 mg di vildagliptin e 1000 mg di metformina cloridrato (pari a 780 mg di metformina).
- Gli eccipienti sono: idrossipropilcellulosa, magnesio stearato, ipromellosa, titanio diossido (E 171), ferro ossido giallo (E 172), macrogol 4000 e talco.

Descrizione dell'aspetto di Eucreas e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di Eucreas 50 mg/850 mg sono gialle, ovali, con "NVR" su un lato e "SEH" sull'altro.

Le compresse rivestite con film di Eucreas 50 mg/1000 mg sono giallo scuro, ovali, con "NVR" su un lato e "FLO" sull'altro.

Eucreas è disponibile in confezioni contenenti 10, 30, 60, 120, 180 o 360 compresse rivestite con film. Le confezioni contenenti 120 (2x60), 180 (3x60) o 360 (6x60) compresse rivestite con film sono confezioni multiple. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate nel suo paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

Produttore

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberga
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma GmbH
Tél/Tel: +49 911 273 0

България

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

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +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 60 62 400

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Ατδ
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: + 371 7 887 070

Lietuva

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 9 61 33 22 11

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il