

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eucreas 50 mg/850 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg wildagliptyny i 850 mg metforminy chlorowodorku (co odpowiada 660 mg metforminy).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Żółta, owalna tabletka powlekana o ściętych brzegach, z napisem „NVR” po jednej stronie i „SEH” po przeciwnej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Eucreas jest wskazany w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu i metforminą, w postaci oddzielnych tabletek.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

W zależności od dawki metforminy aktualnie stosowanej u danego pacjenta, leczenie produktem Eucreas można rozpocząć od dawki 50 mg/850 mg lub 50 mg/1000 mg dwa razy na dobę, stosując jedną tabletkę rano i jedną wieczorem. Zalecana dawka dobową wynosi 100 mg wildagliptyny i 2000 mg chlorowodorku metforminy.

U pacjentów leczonych wildagliptyną i metforminą w postaci oddzielnych tabletek można zastosować leczenie produktem Eucreas zawierającym tę samą dawkę każdego z tych składników.

Nie zaleca się stosowania wildagliptyny w dawkach większych niż 100 mg.

Nie ma doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania wildagliptyny i metforminy z innymi lekami przeciwcukrzycowymi w trzylekowej terapii doustnej.

Przyjmowanie produktu Eucreas podczas posiłku lub zaraz po posiłku może zmniejszyć objawy ze strony żołądka i jelit związane ze stosowaniem metforminy (patrz także punkt 5.2).

Dodatkowe informacje o szczególnych populacjach pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Produkt Eucreas nie powinien być stosowany u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 60 ml/min (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt Eucreas nie powinien być stosowany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat)

Metformina jest wydalana przez nerki, a u pacjentów w podeszłym wieku występuje skłonność do pogarszania się czynności nerek. Dlatego u osób w podeszłym wieku stosujących produkt Eucreas, należy regularnie kontrolować czynność nerek (patrz punkt 4.4). Produkt Eucreas nie był badany u pacjentów w wieku powyżej 75 lat. Dlatego stosowanie produktu Eucreas w tej populacji nie jest zalecane.

Dzieci (< 18 lat)

Produkt Eucreas nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży, ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Cukrzycowa kwasica ketonowa lub cukrzycowy stan przedśpiączkowy
- Niewydolność nerek lub zaburzenia czynności nerek, gdy klirens kreatyniny < 60 ml/min (patrz punkt 4.4)
- Stany ostre, które mogą zaburzać czynność nerek, takie jak:
 - odwodnienie,
 - ciężkie zakażenie,
 - wstrząs,
 - donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod (patrz punkt 4.4).
- Ostra lub przewlekła choroba, która może być przyczyną niedotlenienia tkanek, taka jak:
 - niewydolność serca lub układu oddechowego,
 - niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego,
 - wstrząs.
- Zaburzenia czynności wątroby
- Ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm
- Laktacja (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produkt Eucreas nie zastępuje insuliny u pacjentów wymagających podawania insuliny i nie należy go podawać pacjentom z cukrzycą typu 1.

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa jest bardzo rzadkim, ale poważnym powikłaniem metabolicznym występującym w wyniku kumulacji metforminy. Zgłaszane przypadki kwasicy mleczanowej u pacjentów leczonych metforminą wystąpiły głównie u pacjentów z cukrzycą i ze znaczącą niewydolnością nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, klirens mleczanowy może być ograniczony. Częstość występowania kwasicy mleczanowej można i należy zmniejszać poprzez jednoczesną ocenę pozostałych czynników ryzyka, takich jak słabo kontrolowana cukrzyca, ketoza (kwasica ketonowa), długotrwałe głodzenie, nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby oraz inne stany związane z niedotlenieniem (patrz też punkty 4.3 i 4.5).

Rozpoznanie kwasicy mleczanowej

Kwasica mleczanowa charakteryzuje się dusznością związaną z kwasicą, bólem brzucha i hipotermią, które poprzedzają śpiączkę. Wśród wskaźników laboratoryjnych wymienia się obniżony odczyn pH krwi, stężenie mleczanów w osoczu przekraczające 5 mmol/l oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku stężenia mleczanów do pirogronianów. W przypadku podejrzenia kwasicy metabolicznej, należy przerwać podawanie produktu leczniczego, a pacjent powinien być natychmiast hospitalizowany (patrz punkt 4.9).

Zaburzenia czynności nerek

Metformina jest wydalana przez nerki i dlatego należy regularnie monitorować stężenia kreatyniny w surowicy:

- co najmniej raz na rok u pacjentów z prawidłową czynnością nerek
- co najmniej dwa do czterech razy w roku u pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy mieszczącym się w górnej granicy normy oraz u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek u osób pacjentów w podeszłym wieku są częste i bezobjawowe. Należy zachować szczególną ostrożność w sytuacjach, gdy czynność nerek może być zaburzona, np. rozpoczynając leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi lub moczopędnymi bądź rozpoczynając podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy stosować leku Eucras u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Monitorowanie enzymów wątrobowych

W kontrolowanych badaniach klinicznych odnotowano niewielką dysproporcję w ilości zgłoszeń zazwyczaj bezobjawowej, zwiększonej aktywności aminotransferaz u pacjentów leczonych wildagliptyną w dawce 100 mg na dobę (patrz punkt 4.8). Z tego względu, w ramach rutynowego postępowania klinicznego w celu określenia wartości wyjściowej dla danego pacjenta, zaleca się wykonywanie prób czynnościowych wątroby przed rozpoczęciem leczenia produktem Eucras, a później okresowo. Pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz należy monitorować; należy powtórnie wykonać wcześniejszego nich próby wątrobowe w celu potwierdzenia wcześniejszego wyniku. Kolejne badania powinny być wykonywane często, aż do ustąpienia zaburzenia(ń). W razie utrzymywania się aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) lub aminotransferazy alaninowej (AlAT) co najmniej 3 razy większej od górnej granicy normy, zaleca się zaprzestanie leczenia produktem Eucras.

Niewydolność serca

Doświadczenie wynikające z leczenia wildagliptyną pacjentów z zastoinową niewydolnością serca stopnia I-II wg NYHA (ang. New York Heart Association) jest ograniczone i dlatego należy ją stosować z zachowaniem ostrożności u tych pacjentów. Nie ma doświadczenia z zastosowaniem wildagliptyny w badaniach klinicznych u pacjentów z niewydolnością serca stopnia III-IV wg NYHA i dlatego nie zaleca się jej stosowania u tych pacjentów.

Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z niewydolnością serca, dlatego nie należy stosować produktu Eucras w tej populacji pacjentów (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia skóry

Podczas nieklinicznych badań toksykologicznych zgłaszano występowanie zmian chorobowych skóry, w tym powstawanie pęcherzy i owrzodzeń na kończynach u małp, którym podawano wildagliptynę (patrz punkt 5.3). Mimo iż w badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększonej częstości występowania zmian chorobowych skóry, istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania produktu u pacjentów ze skórnymi powikłaniami cukrzycowymi. Z tego względu, w ramach rutynowego postępowania z pacjentami chorymi na cukrzycę, zaleca się monitorowanie zaburzeń skóry, takich jak powstawanie pęcherzy i owrzodzeń.

Zabiegi chirurgiczne

Produkt Eucras zawiera metforminę i dlatego jego stosowanie należy przerwać na 48 godzin przed planowaną operacją w znieczuleniu ogólnym, a leczenia nie należy wznawiać wcześniej niż po upływie 48 godzin od zabiegu.

Podawanie środków kontrastowych zawierających jod

Donaczyniowe podawanie środków kontrastowych zawierających jod w badaniach radiologicznych może prowadzić do niewydolności nerek. Dlatego, ze względu na zawartość substancji czynnej, metforminy, produkt Eucras należy odstawić przed badaniem lub w czasie badania. Leczenie nim można wznowić nie wcześniej niż po upływie 48 godzin od badania i jedynie po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona prawidłowa (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących interakcji z lekiem Eucreas. Następujące dostępne informacje dotyczą każdej substancji czynnej z osobna.

Wildagliptyna

Potencjalne oddziaływanie wildagliptyny z równocześnie stosowanymi produktami leczniczymi jest niewielkie. Ponieważ wildagliptyna nie jest substratem enzymu cytochromu P (CYP) 450 i nie hamuje ani nie indukuje enzymów CYP 450 prawdopodobieństwo, by wildagliptyna wchodziła w interakcje z lekami będącymi substratami, inhibitorami lub induktorami tych enzymów jest niewielkie.

Wyniki badań klinicznych przeprowadzonych z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi – pioglitazonem, metforminą i gliburydem w skojarzeniu z wildagliptyną nie wykazały klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych w populacji docelowej.

Badania interakcji lek-lek z digoksyną (substratem P-glikoproteiny) i warfaryną (substratem CYP2C9) z udziałem zdrowych ochotników nie wykazały klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych po jednoczesnym podaniu tych leków z wildagliptyną.

Przeprowadzono badania interakcji lek-lek z amlodypiną, ramiprylem, walsartanem i symwastatyną, które podawano zdrowym ochotnikom. W badaniach tych nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych po jednoczesnym podaniu tych leków z wildagliptyną. Nie zostało to jednak ustalone w populacji docelowej.

Podobnie jak w przypadku innych doustnych leków przeciwcukrzycowych, hipoglikemizujące działanie wildagliptyny może być osłabione pod wpływem niektórych leków, w tym tiazydów, kortykosteroidów, leków stosowanych w leczeniu chorób gruczołu tarczowego i sympatykomimetyków.

Metformina

Skojarzenia leków niezalecane

Ryzyko wystąpienia kwasicy mleczajowej jest zwiększone w przypadku ostrego zatrucia alkoholem (szczególnie w przypadku głodzenia, niedożywienia lub niewydolności wątroby), ze względu na zawartość substancji czynnej metforminy w produkcie Eucreas (patrz punkt 4.4). Należy unikać spożywania alkoholu i przyjmowania produktów leczniczych zawierających alkohol.

Kationowe substancje czynne wydalone w drodze wydzielania kanalikowego (np. cymetydyna) mogą wchodzić w interakcje z metforminą konkurując o dostęp do wspólnych układów transportujących zlokalizowanych w kanalikach nerkowych. W ten sposób opóźniają one wydalanie metforminy, co może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej. Badanie przeprowadzone z udziałem zdrowych ochotników wykazało, że cymetydyna podawana w dawce 400 mg dwa razy na dobę powodowała zwiększenie układowej ekspozycji na metforminę (AUC) o 50%. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych o własnościach kationowych wydalanym w mechanizmie wydzielania kanalikowego, należy rozważyć monitorowanie glikemii, dostosowanie dawki w zakresie zalecanego dawkowania i zmianę leczenia przeciwcukrzycowego (patrz punkt 4.4).

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może prowadzić do niewydolności nerek, powodując kumulację metforminy i ryzyko kwasicy mleczanowej. Metforminę należy odstawić przed badaniem lub w czasie badania. Leczenie nią można wznowić nie wcześniej niż po upływie 48 godzin od badania i jedynie po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona prawidłowa.

Skojarzenia leków wymagające zachowania środków ostrożności dotyczących stosowania

Glikokortykosteroidy, agoniści receptorów beta-2-adrenergicznych i leki moczopędne mają działanie hiperglikemiczne. Należy poinformować o tym pacjenta i częściej oznaczać stężenie glukozy we krwi,

szczególnie na początku leczenia. W razie konieczności, dawkę produktu Eucreas można dostosować podczas leczenia w skojarzeniu z tymi lekami i po ich odstawieniu.

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) mogą zmniejszać stężenie glukozy we krwi. W razie konieczności dawkę leku przeciwcukrzycowego należy dostosować w czasie leczenia innym produktem leczniczym i po jego odstawieniu.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Eucreas u kobiet w ciąży. W przypadku wildagliptyny, badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po podaniu dużych dawek. W przypadku metforminy, badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na reprodukcję. Badania na zwierzętach przeprowadzone z podawaniem wildagliptyny i metforminy nie dostarczyły dowodów na działanie teratogenne, jednak wykazały działania toksyczne na płód po podaniu dawek toksycznych dla matki (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu Eucreas nie wolno stosować w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały, że zarówno metformina, jak i wildagliptyna wydzielane są z mlekiem. Nie wiadomo, czy wildagliptyna przenika do mleka kobiecego, jednak metformina przenika do mleka kobiecego w niewielkich ilościach. Z uwagi na możliwe ryzyko wystąpienia hipoglikemii wywołanej metforminą u noworodka, jak również brak danych dotyczących stosowania wildagliptyny u ludzi, produktu Eucreas nie wolno stosować w okresie laktacji (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Pacjenci, u których wystąpią zawroty głowy jako działania niepożądane produktu, powinni unikać prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Nie przeprowadzono badań klinicznych nad leczniczym podawaniem produktu Eucreas. Wykazano jednak biorównoważność pomiędzy produktem Eucreas a jednoczesnym stosowaniem wildagliptyny i metforminy (patrz punkt 5.2). Przedstawione tu dane odnoszą się do jednoczesnego podawania wildagliptyny i metforminy, gdy wildagliptynę dołączono do leczenia metforminą. Nie przeprowadzono badań z metforminą dołączoną do leczenia wildagliptyną.

Działania niepożądane były w większości łagodne i przemijające i nie wymagały przerwania leczenia. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy występowaniem działań niepożądanych a wiekiem, grupą etniczną pacjenta, czasem leczenia lub wielkością dawki dobowej.

Podczas przyjmowania wildagliptyny rzadko zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego, występujące z częstością podobną do grupy kontrolnej. Większy odsetek tych objawów zgłaszano, gdy wildagliptynę podawano w skojarzeniu z inhibitorem ACE. Większość zdarzeń miała charakter łagodny i ustępowała w czasie leczenia wildagliptyną.

Poniżej wymieniono działania niepożądane występujące u pacjentów otrzymujących wildagliptynę w podwójnie ślepych badaniach w skojarzeniu z metforminą (Tabela 1) oraz w monoterapii (Tabela 2), według klasyfikacji układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania. Działania niepożądane wymienione w Tabeli 3 opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla metforminy, dostępnej w UE. Częstość występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów otrzymujących wildagliptynę w dawce 100 mg na dobę w skojarzeniu z metforminą, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo i metforminę w podwójnie ślepych badaniach (n=208)

Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Drżenie
Często	Ból głowy
Często	Zawroty głowy
Niezbyt często	Zmęczenie
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Nudności

W kontrolowanych badaniach klinicznych, w których podawano 100 mg wildagliptyny na dobę w skojarzeniu z metforminą, nie zgłoszono żadnego przypadku przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych ani w grupie otrzymującej 100 mg wildagliptyny na dobę w skojarzeniu z metforminą, ani w grupie otrzymującej placebo oraz metforminę.

W badaniach klinicznych hipoglikemia występowała często u pacjentów otrzymujących wildagliptynę w skojarzeniu z metforminą (1%) oraz niezbyt często u pacjentów otrzymujących placebo i metforminę (0,4%). W grupie otrzymującej wildagliptynę nie zgłoszono ciężkich przypadków hipoglikemii.

W badaniach klinicznych masa ciała nie uległa zmianie w stosunku do wartości wyjściowej, jeśli wildagliptynę w dawce 100 mg na dobę zastosowano w skojarzeniu z metforminą (odpowiednio +0,2 kg i -1,0 kg dla wildagliptyny i placebo).

Dodatkowe informacje o poszczególnych substancjach czynnych wchodzących w skład leku złożonego

Wildagliptyna

Tabela 2 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów otrzymujących wildagliptynę w dawce 100 mg na dobę w monoterapii w podwójnie ślepych badaniach (n=1855)

Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Zawroty głowy
Niezbyt często	Ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często	Zaparcie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	Ból stawów
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo rzadko	Zakażenie górnych dróg oddechowych
Bardzo rzadko	Zapalenie błony śluzowej nosogardzieli
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	Obrzęk obwodowy

Całkowita częstość wycofania udziału w kontrolowanych badaniach, w których stosowano lek w monoterapii z powodu działań niepożądanych nie była większa u pacjentów leczonych wildagliptyną w dawce 100 mg na dobę (0,3%) niż u pacjentów otrzymujących placebo (0,6%) lub lek porównawczy (0,5%).

W kontrolowanych badaniach porównawczych, w których stosowano lek w monoterapii, hipoglikemię zgłaszano u 0,4% (7 spośród 1855) pacjentów leczonych wildagliptyną w dawce 100 mg na dobę w porównaniu z 0,2% (2 spośród 1082) pacjentów w grupach leczonych porównawczą substancją czynną lub placebo, nie odnotowano poważnych lub ciężkich działań niepożądanych.

W kontrolowanych, trwających do jednego roku badaniach, w których stosowano lek w monoterapii częstość zwiększenia aktywności AlAT lub AspAT przekraczająca trzy razy górną granicę normy (co stwierdzono na podstawie co najmniej 2 kolejnych oznaczeń lub oznaczenia podczas ostatniej wizyty w czasie leczenia) wynosiła 0,3%, 0,9% i 0,3% odpowiednio dla wildagliptyny w dawce 50 mg raz na dobę, wildagliptyny w dawce 100 mg na dobę (podawanej w dawce pojedynczej lub w dawkach podzielonych) i placebo. Wspomniane zwiększenia aktywności aminotransferaz były na ogół bezobjawowe, bez progresji i nie powodowały cholestazy lub żółtaczki.

W badaniach klinicznych masa ciała nie uległa zmianie w stosunku do wartości wyjściowej, jeśli wildagliptynę w dawce 100 mg na dobę zastosowano w monoterapii (odpowiednio -0,3 kg i -1,3 kg dla wildagliptyny i placebo).

Metformina

Tabela 3 Znane działania niepożądane metforminy, składnika produktu złożonego

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo rzadko	Zmniejszenie wchłaniania witaminy B ₁₂ i kwasica mleczanowa*
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Metaliczny posmak w ustach
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo rzadko	Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby lub zapalenie wątroby**
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo rzadko	Reakcje skórne, takie jak rumień, świąd i pokrzywka

* U pacjentów leczonych przewlekle metforminą bardzo rzadko obserwowano zmniejszenie wchłaniania witaminy B₁₂ wraz ze zmniejszeniem jej stężenia w surowicy. Należy wziąć pod uwagę te działania jako czynnik etiologiczny ewentualnej niedokrwistości megaloblastycznej.

**Zgłaszano pojedyncze przypadki nieprawidłowych wyników prób czynnościowych wątroby lub zapalenia wątroby, które ustępowały po przerwaniu leczenia metforminą.

Działania niepożądane ze strony żołądka i jelit występują najczęściej w czasie rozpoczynania leczenia i w większości przypadków ustępują spontanicznie. W celu zapobieżenia ich występowaniu, zaleca się przyjmowanie metforminy 2 razy na dobę podczas posiłków lub po posiłku.

4.9 Przedawkowanie

Brak danych dotyczących przedawkowania produktu Eucreas.

Wildagliptyna

Informacje dotyczące przedawkowania wildagliptyny są ograniczone.

Informacje o prawdopodobnych objawach przedawkowania wildagliptyny pochodzą z badania tolerancji wildagliptyny podawanej w coraz większych dawkach osobom zdrowym przez 10 dni. W przypadku stosowania dawki 400 mg odnotowano trzy przypadki bólu mięśni oraz pojedyncze przypadki łagodnych i przemijających parestezji, gorączki, obrzęku oraz przemijającego zwiększenia stężenia lipazy. W przypadku stosowania dawki 600 mg, u jednej osoby wystąpił obrzęk stóp i dłoni oraz zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CPK), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), stężenia białka C-reaktywnego (CRP) oraz stężenia mioglobiny. U trzech innych osób obserwowano obrzęk stóp, w tym parestezje w dwóch przypadkach. Wszystkie objawy i nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych ustąpiły po odstawieniu badanego produktu leczniczego bez konieczności leczenia.

Metformina

Znaczne przedawkowanie metforminy (lub współistniejące ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej) może prowadzić do wystąpienia kwasicy mleczanowej, która jest stanem zagrożenia wymagającym hospitalizacji.

Postępowanie

Najskuteczniejszą metodą usunięcia metforminy z ustroju jest hemodializa. Jednak wildagliptyny nie można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy, natomiast jej główny metabolit będący produktem hydrolizy (LAY 151) może być usuwany z organizmu podczas hemodializy. Zaleca się leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Złożone leki doustne, zmniejszające stężenie glukozy we krwi, kod ATC: jeszcze nie przypisano.

Produkt Eucreas zawiera dwie substancje hipoglikemizujące o uzupełniających się mechanizmach działania, stosowane w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2: wildagliptynę z grupy leków poprawiających czynność wysepek Langerhansa i metforminy chlorowodorek - lek z grupy biguanidów.

Wildagliptyna, lek z grupy związków poprawiających czynność wysepek Langerhansa, jest silnym i selektywnym inhibitorem peptydazy dipeptydylowej-4 (DPP-4). Działanie metforminy polega głównie na zmniejszaniu endogennego wątrobowego wytwarzania glukozy.

Wildagliptyna dołączona do schematu leczenia u pacjentów bez zadowalającej kontroli glikemii pomimo monoterapii metforminą spowodowała dodatkową, statystycznie istotną średnią redukcję HbA_{1c} po 6 miesiącach leczenia w porównaniu z placebo (różnica pomiędzy grupami od -0,7% do -1,1% odpowiednio dla wildagliptyny w dawce 50 mg i 100 mg). Odsetek pacjentów z redukcją HbA_{1c} o $\geq 0,7\%$ względem wartości wyjściowych był statystycznie istotnie większy w obu grupach otrzymujących wildagliptynę i metforminę (odpowiednio 46% i 60%) w porównaniu do pacjentów otrzymujących metforminę i placebo (20%).

Wildagliptyna

Wildagliptyna działa głównie poprzez hamowanie aktywności DPP-4, enzymu odpowiedzialnego za rozpad inkretyn GLP-1 (glukagonopodobnego peptydu-1) i GIP (żołądkowego peptydu hamującego).

Podanie wildagliptyny powoduje szybkie i całkowite zahamowanie czynności DPP-4, powodując zwiększenie stężenia endogennych inkretyn GLP-1 i GIP, zarówno na czczo, jak i po posiłku.

Zwiększając endogenne stężenie tych inkretyn wildagliptyna zwiększa wrażliwość komórek beta na glukozę, co skutkuje zwiększonym wydzielaniem insuliny zależnym od glukozy. Leczenie wildagliptyną w dawce od 50 do 100 mg na dobę u pacjentów z cukrzycą typu 2 znacząco poprawiło markery czynności komórek beta w tym HOMA- β (ang. Homeostasis Model Assessment- β), stosunek proinsuliny do insuliny oraz wskaźniki reaktywności komórek beta na test tolerancji często podawanego posiłku. U osób bez cukrzycy (z prawidłową glikemią) wildagliptyna nie stymuluje wydzielania insuliny ani nie zmniejsza stężenia glukozy.

Zwiększając endogenne stężenie GLP-1 wildagliptyna poprawia również wrażliwość komórek alfa na glukozę, sprawiając, że wydzielanie glukagonu jest w większym stopniu dostosowane do stężenia glukozy.

Zwiększenie współczynnika insulina/glukagon podczas hiperglikemii, w wyniku zwiększonego stężenia inkretyn, skutkuje zmniejszonym wątrobowym wydzielaniem glukozy, zarówno na czczo, jak i po posiłku, a w konsekwencji - zmniejszeniem glikemii.

W czasie leczenia wildagliptyną nie zaobserwowano wpływu zwiększonego stężenia GLP-1 na opóźnianie opróżniania żołądkowego.

Metformina

Metformina jest biguanidem o działaniu przeciwcukrzycowym, zmniejszającym zarówno podstawowe, jak i poposiłkowe stężenie glukozy w osoczu. Metformina nie pobudza wydzielania insuliny i dlatego nie wywołuje hipoglikemii ani nie wpływa na zwiększenie masy ciała.

Metformina może wywierać działanie zmniejszające stężenie glukozy poprzez trzy mechanizmy:

- zmniejszając wątrobowe wytwarzanie glukozy poprzez zahamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy;
- w mięśniach, poprzez niewielkie zwiększenie wrażliwości na insulinę, poprawiając obwodowy wychwyt glukozy i jej zużycie;
- opóźniając jelitowe wchłanianie glukozy.

Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu działając na syntazę glikogenu oraz zwiększa zdolności transportowe specyficznych błonowych transporterów glukozy (GLUT-1 i GLUT-4).

U ludzi, niezależnie od wpływu na glikemię, metformina działa korzystnie na metabolizm lipidów. Potwierdzają to wyniki średnio- i długoterminowych kontrolowanych badań klinicznych z zastosowaniem dawek terapeutycznych: metformina zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i trójglicerydów w surowicy.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu UKPDS (*ang. UK Prospective Diabetes Study*) wykazano długoterminowe korzyści intensywnej kontroli glikemii w cukrzycy typu 2. Analiza wyników uzyskanych u pacjentów z nadwagą, leczonych metforminą po niepowodzeniu leczenia samą dietą wykazała:

- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka wszelkich powikłań związanych z cukrzycą, w grupie metforminy (29,8 zdarzeń/1000 pacjento-lat) w porównaniu z leczeniem samą dietą (43,3 zdarzenia/1000 pacjento-lat), $p=0,0023$ oraz w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup leczonych sulfonilomocznikiem i insuliną w monoterapii (40,1 zdarzeń/1000 pacjento-lat), $p=0,0034$;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zgonu związanego z cukrzycą: metformina 7,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat, sama dieta 12,7 zdarzeń/1000 pacjento-lat, $p=0,017$;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka ogólnej śmiertelności: metformina 13,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat w porównaniu z samą dietą 20,6 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,011$) oraz w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup leczonych sulfonilomocznikiem i insuliną w monoterapii 18,9 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,021$);
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zawału mięśnia sercowego: metformina 11 zdarzeń/1000 pacjento-lat, sama dieta 18 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,01$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Eucreas

Wchłanianie

Wykazano biorównoważność pomiędzy produktem Eucreas w trzech dawkach (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg i 50 mg/1000 mg) a połączeniem tabletek wildagliptyny z metforminy chlorowodorkiem w analogicznych dawkach.

Pokarm nie wpływa na zakres i tempo wchłaniania wildagliptyny z produktu Eucreas. Zakres i szybkość wchłaniania metforminy z produktu Eucreas 50 mg/1000 mg były zmniejszone, gdy lek podawano z pokarmem, co znalazło odzwierciedlenie w zmniejszeniu wartości C_{max} o 26%, AUC – o 7% i opóźnieniu czasu T_{max} (2 do 4 h).

Poniższe informacje odzwierciedlają właściwości farmakokinetyczne substancji czynnych wchodzących w skład produktu Eucreas.

Wildagliptyna

Wchłanianie

Po podaniu doustnym na czczo wildagliptyna jest szybko wchłaniana, a maksymalne stężenia w osoczu obserwuje się po 1,7 h. Spożycie pokarmu opóźnia nieznacznie czas uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu - do 2,5 h, jednak nie zmienia całkowitej ekspozycji na lek (AUC). Podanie wildagliptyny z pokarmem powodowało zmniejszenie wartości C_{max} (19%) w porównaniu do dawkowania na czczo. Nasilenie tych zmian nie ma jednak znaczenia klinicznego, więc wildagliptynę można podawać niezależnie od posiłków. Całkowita biodostępność wynosi 85%.

Dystrybucja

Wildagliptyna w niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza (9,3%) i jest równomiernie rozmieszczana w osoczu i krwinkach czerwonych. Średnia objętość dystrybucji wildagliptyny w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym (V_{ss}) wynosi 71 litrów, co sugeruje dystrybucję poza naczynia.

Biotransformacja

U ludzi znaczna część dawki wildagliptyny, 69%, jest metabolizowana. Główny metabolit (LAY 151) jest farmakologicznie nieaktywny i jest on produktem hydrolizy grupy cyjanowej. Metabolit ten stanowi 57% dawki, a kolejnym metabolitem jest produkt hydrolizy amidu (4% dawki). Na podstawie badania *in vivo* na szczurach z niedoborem DPP-4 stwierdzono, że peptydaza dipeptydylowa IV (DPP-4) częściowo przyczynia się do hydrolizy wildagliptyny. Wildagliptyna nie jest metabolizowana za pośrednictwem enzymów CYP 450 w wymiernych ilościach. Dlatego należy oczekiwać, że klirens metaboliczny wildagliptyny nie będzie zależał od jednocześnie przyjmowanych leków będących inhibitorami i (lub) induktorami CYP 450. Badania *in vitro* wykazały, że wildagliptyna nie hamuje i nie indukuje aktywności enzymów CYP 450. Dlatego istnieje małe prawdopodobieństwo, by wildagliptyna miała wpływ na klirens metaboliczny jednocześnie przyjmowanych leków metabolizowanych przez CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 i CYP 3A4/5.

Wydalenie

Po podaniu doustnym wildagliptyny znakowanej ^{14}C , około 85% dawki było wydalone z moczem, a 15% - z kałem. Po podaniu doustnym 23% dawki wildagliptyny w postaci niezmienionej jest wydalone przez nerki. Po dożylnym podaniu wildagliptyny osobom zdrowym, całkowity klirens osoczowy i nerkowy wyniósł odpowiednio 41 i 13 l/h. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu dożylnym wynosi w przybliżeniu 2 godziny. Okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu doustnym wynosi w przybliżeniu 3 godziny.

Liniowość / Nieliniowość

Wartości C_{max} oraz pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) zwiększały się w sposób w przybliżeniu proporcjonalny do dawki w zakresie dawek terapeutycznych.

Charakterystyka pacjentów

Płeć: Nie obserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce wildagliptyny pomiędzy zdrowymi kobietami a mężczyznami w szerokim zakresie wieku i wskaźnika masy ciała (BMI). Hamowanie aktywności DPP-4 przez wildagliptynę nie zależy od płci.

Wiek: U zdrowych osób w podeszłym wieku (≥ 70 lat) całkowite pole pod krzywą (AUC) dla wildagliptyny (w dawce 100 mg na dobę) było większe o 32%, przy 18% zwiększeniu maksymalnego stężenia w osoczu niż u zdrowych młodych osób (w wieku 18-40 lat). Uważa się jednak, że zmiany te nie są klinicznie istotne. Hamowanie aktywności DPP-4 przez wildagliptynę nie zależy od wieku.

Zaburzenia czynności wątroby: U pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh A-C) nie występowały klinicznie istotne zmiany (maksimum ~30%) w ekspozycji na wildagliptynę.

Zaburzenia czynności nerek: U pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, całkowity wpływ wildagliptyny na organizm zwiększał się (C_{max} 8-66%; AUC

32-134%), a całkowity klirens ogólnoustrojowy był mniejszy w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Grupy etniczne: Ograniczone dane wskazują, iż rasa nie ma znacznego wpływu na farmakokinetykę wildagliptyny.

Metformina

Wchłanianie

Po doustnym podaniu metforminy, maksymalne stężenie w osoczu krwi (C_{max}) osiągane jest po upływie około 2,5 h. Bezwzględna biodostępność metforminy z tabletki 500 mg wynosi około 50-60% u osób zdrowych. Po podaniu dawki doustnej, zawartość nie wchłoniętej frakcji w kale wynosiła 20-30%.

Po podaniu doustnym absorpcja metforminy jest wysycalna i niepełna. Uznaje się, że farmakokinetyka wchłaniania metforminy jest nieliniowa. Po podaniu zazwyczaj stosowanych dawek i schematów dawkowania metforminy stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane są w ciągu 24-48 h i zazwyczaj wynoszą mniej niż 1 µg/ml. W kontrolowanych badaniach klinicznych, maksymalne stężenie metforminy w osoczu (C_{max}) nie przekraczało 4 µg/ml, nawet po podaniu maksymalnych dawek.

Spożycie pokarmu nieznacznie opóźnia i zmniejsza wchłanianie metforminy. Po podaniu dawki 850 mg maksymalne stężenie w osoczu było o 40% mniejsze, AUC zmniejszało się o 25% a czas uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu był wydłużony o 35 minut. Znaczenie kliniczne zmniejszenia tych wartości nie jest znane.

Dystrybucja

Metformina w znikomym stopniu wiąże się z białkami osocza. Metformina przenika do erytrocytów. Średnie wartości objętości dystrybucji (V_d) wahały się od 63 do 276 litrów.

Metabolizm

Metformina jest wydalana w postaci niezmienionej z moczem. U ludzi nie zidentyfikowano żadnych metabolitów metforminy.

Wydalanie

Metformina jest wydalana na drodze wydzielania nerkowego. Klirens nerkowy metforminy przekracza 400 ml/min, co wskazuje na wydalanie metforminy drogą przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego. Po podaniu doustnej dawki leku, okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 6,5 h. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek klirens nerkowy jest zmniejszony proporcjonalnie do klirensu kreatyniny, a zatem okres półtrwania w fazie eliminacji ulega wydłużeniu, powodując zwiększenie stężenia metforminy w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Połączenie substancji czynnych w produkcie Eucreas było przedmiotem badań na zwierzętach trwających do 13 tygodni. Nie stwierdzono nowych działań toksycznych związanych z podawaniem tych substancji w postaci produktu złożonego. Poniższe dane pochodzą z badań przeprowadzonych osobno dla wildagliptyny i metforminy.

Wildagliptyna

U psów obserwowano opóźnienia wewnątrzsercowego przewodzenia impulsów, a dawka po podaniu której nie występowało takie działanie leku wynosiła 15 mg/kg mc. (7 razy więcej od całkowitego wpływu leku na organizm u ludzi na podstawie C_{max}).

U szczurów i myszy obserwowano gromadzenie się piankowatych makrofagów pęcherzykowych w płucach. U szczurów dawka nie wywołująca niekorzystnego działania leku wynosiła 25 mg/kg mc. (5 razy więcej niż całkowity wpływ leku na organizm u ludzi, na podstawie AUC), a u myszy – 750 mg/kg mc. (142 razy więcej niż całkowity wpływ leku na organizm u ludzi).

U psów obserwowano objawy ze strony przewodu pokarmowego, szczególnie miękkie stolce, śluzowate stolce, biegunkę, a po podaniu większych dawek obecność krwi w kale. Nie ustalono wielkości dawki nie powodującej tych działań.

Wildagliptyna nie wykazywała działania mutagennego w konwencjonalnych badaniach genotoksyczności *in vitro* i *in vivo*.

Badania wpływu na płodność i wczesny rozwój zarodka szczurów nie dostarczyły dowodów, potwierdzających zaburzenia płodności, zdolności do reprodukcji lub wczesnego rozwoju zarodka spowodowanych wildagliptyną. Toksyczne działanie na zarodek i płód oceniano u szczurów i królików. U szczurów stwierdzono większą częstość występowania falistych żeber w związku ze zmniejszeniem parametrów masy ciała matki, a dawka nie powodująca niekorzystnego działania wynosiła 75 mg/kg mc. (10 razy więcej niż całkowity wpływ leku na organizm u ludzi). U królików, zmniejszenie masy ciała płodu i zmiany kośćca wskazujące na opóźnienia rozwoju obserwowano jedynie wtedy, gdy występowały ciężkie działania toksyczne u matki, a dawka nie powodująca niekorzystnego działania wynosiła 50 mg/kg mc. (9 razy więcej niż całkowity wpływ leku na organizm u ludzi). Badanie rozwoju przed- i pourodzeniowego przeprowadzono na szczurach. Toksyczne działanie, w tym przemijające zmniejszenie masy ciała i zmniejszoną aktywność ruchową w pokoleniu F1, obserwowano jedynie w związku z toksycznym działaniem na matkę po podaniu leku w dawce ≥ 150 mg/kg mc.

Przeprowadzono dwuletnie badanie rakotwórczości na szczurach, którym podawano dawki doustne do 900 mg/kg mc. (około 200 razy większe od całkowitego wpływu leku na organizm u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki). Nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania guzów w związku ze stosowaniem wildagliptyny. W innym dwuletnim badaniu rakotwórczość oceniano u myszy, którym podawano doustne dawki do 1000 mg/kg mc. Obserwowano zwiększoną częstość występowania gruczolakoraka sutków i naczyniakomięsaka krwionośnego, a dawka nie powodująca niekorzystnego działania wynosiła odpowiednio 500 mg/kg mc. (59 razy więcej niż całkowity wpływ leku na organizm u ludzi) i 100 mg/kg mc. (16 razy więcej niż całkowity wpływ leku na organizm u ludzi). Uważa się, że zwiększona częstość występowania tych guzów u myszy nie stanowi istotnego ryzyka dla ludzi. Stwierdzono to na podstawie braku działań genotoksycznych wildagliptyny i jej głównego metabolitu, występowania guzów tylko u jednego gatunku i dużej ekspozycji na lek, przy której obserwowano guzy.

W 13-tygodniowym badaniu toksykologicznym na małpach cynomolgus, odnotowano zmiany skórne po zastosowaniu dawek ≥ 5 mg/kg mc./dobę. Zmiany te były zlokalizowane na kończynach (dłoniach, stopach, uszach i ogonie). Stosując dawkę 5 mg/kg mc./dobę (ekspozycja na lek w przybliżeniu równa AUC u ludzi po podaniu dawki 100 mg) obserwowano jedynie pęcherzyki na skórze. Znikały one pomimo kontynuowania leczenia i nie powodowały nieprawidłowości histopatologicznych. Łuszczenie się skóry płatami lub drobnymi fragmentami, strupy i rany na ogonie z odpowiadającymi im zmianami w badaniu histopatologicznym odnotowano po stosowaniu dawek ≥ 20 mg/kg mc./dobę (w przybliżeniu 3 razy większych od AUC u ludzi po podaniu dawki 100 mg). Zmiany martwicze ogona stwierdzano po zastosowaniu dawki ≥ 80 mg/kg mc./dobę. Zmiany skórne były nieodwracalne w 4-tygodniowym okresie zdrowienia u małp leczonych dawkami 160 mg/kg mc./dobę.

Metformina

Dane niekliniczne dla metforminy nie wykazują szczególnego zagrożenia dla ludzi na podstawie konwencjonalnych badań bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych, genotoksyczności, działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na reprodukcję.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Hydroksypropyloceluloza
Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Makrogol 4000
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu (blister) w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z aluminium/aluminium (PA/Al/PVC/Al).

Lek jest dostępny w opakowaniach zawierających 10, 30, 60, 120, 180 lub 360 tabletek powlekanych. Opakowania zawierające 120 (2x60), 180 (3x60) lub 360 (6x60) tabletek powlekanych są opakowaniami zbiorczymi.

Nie wszystkie rodzaje opakowań i nie wszystkie dawki muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eucreas 50 mg/1000 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg wildagliptyny i 1000 mg metforminy chlorowodorku (co odpowiada 780 mg metforminy).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Ciemno żółta, owalna tabletka powlekana o ściętych brzegach, z napisem „NVR” po jednej stronie i „FLO” po przeciwnej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Eucreas jest wskazany w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu i metforminą, w postaci oddzielnych tabletek.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

W zależności od dawki metforminy aktualnie stosowanej u danego pacjenta, leczenie produktem Eucreas można rozpocząć od dawki 50 mg/850 mg lub 50 mg/1000 mg dwa razy na dobę, stosując jedną tabletkę rano i jedną wieczorem. Zalecana dawka dobową wynosi 100 mg wildagliptyny i 2000 mg chlorowodorku metforminy.

U pacjentów leczonych wildagliptyną i metforminą w postaci oddzielnych tabletek można zastosować leczenie produktem Eucreas zawierającym tę samą dawkę każdego z tych składników.

Nie zaleca się stosowania wildagliptyny w dawkach większych niż 100 mg.

Nie ma doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania wildagliptyny i metforminy z innymi lekami przeciwcukrzycowymi w trzylekowej terapii doustnej.

Przyjmowanie produktu Eucreas podczas posiłku lub zaraz po posiłku może zmniejszyć objawy ze strony żołądka i jelit związane ze stosowaniem metforminy (patrz także punkt 5.2).

Dodatkowe informacje o szczególnych populacjach pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Produkt Eucreas nie powinien być stosowany u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 60 ml/min (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt Eucreas nie powinien być stosowany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat)

Metformina jest wydalana przez nerki, a u pacjentów w podeszłym wieku występuje skłonność do pogarszania się czynności nerek. Dlatego u osób w podeszłym wieku stosujących produkt Eucreas, należy regularnie kontrolować czynność nerek (patrz punkt 4.4). Produkt Eucreas nie był badany u pacjentów w wieku powyżej 75 lat. Dlatego stosowanie produktu Eucreas w tej populacji nie jest zalecane.

Dzieci (< 18 lat)

Produkt Eucreas nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży, ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Cukrzycowa kwasica ketonowa lub cukrzycowy stan przedśpiączkowy
- Niewydolność nerek lub zaburzenia czynności nerek, gdy klirens kreatyniny < 60 ml/min (patrz punkt 4.4)
- Stany ostre, które mogą zaburzać czynność nerek, takie jak:
 - odwodnienie,
 - ciężkie zakażenie,
 - wstrząs,
 - donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod (patrz punkt 4.4).
- Ostra lub przewlekła choroba, która może być przyczyną niedotlenienia tkanek, taka jak:
 - niewydolność serca lub układu oddechowego,
 - niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego,
 - wstrząs.
- Zaburzenia czynności wątroby
- Ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm
- Laktacja (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produkt Eucreas nie zastępuje insuliny u pacjentów wymagających podawania insuliny i nie należy go podawać pacjentom z cukrzycą typu 1.

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa jest bardzo rzadkim, ale poważnym powikłaniem metabolicznym występującym w wyniku kumulacji metforminy. Zgłaszane przypadki kwasicy mleczanowej u pacjentów leczonych metforminą wystąpiły głównie u pacjentów z cukrzycą i ze znaczącą niewydolnością nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, klirens mleczanowy może być ograniczony. Częstość występowania kwasicy mleczanowej można i należy zmniejszać poprzez jednoczesną ocenę pozostałych czynników ryzyka, takich jak słabo kontrolowana cukrzyca, ketoza (kwasica ketonowa), długotrwałe głodzenie, nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby oraz inne stany związane z niedotlenieniem (patrz też punkty 4.3 i 4.5).

Rozpoznanie kwasicy mleczanowej

Kwasica mleczanowa charakteryzuje się dusznością związaną z kwasicą, bólem brzucha i hipotermią, które poprzedzają śpiączkę. Wśród wskaźników laboratoryjnych wymienia się obniżony odczyn pH krwi, stężenie mleczanów w osoczu przekraczające 5 mmol/l oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku stężenia mleczanów do pirogronianów. W przypadku podejrzenia kwasicy metabolicznej, należy przerwać podawanie produktu leczniczego, a pacjent powinien być natychmiast hospitalizowany (patrz punkt 4.9).

Zaburzenia czynności nerek

Metformina jest wydalana przez nerki i dlatego należy regularnie monitorować stężenia kreatyniny w surowicy:

- co najmniej raz na rok u pacjentów z prawidłową czynnością nerek
- co najmniej dwa do czterech razy w roku u pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy mieszczącym się w górnej granicy normy oraz u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek u osób pacjentów w podeszłym wieku są częste i bezobjawowe. Należy zachować szczególną ostrożność w sytuacjach, gdy czynność nerek może być zaburzona, np. rozpoczynając leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi lub moczopędnymi bądź rozpoczynając podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy stosować leku Eucras u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Monitorowanie enzymów wątrobowych

W kontrolowanych badaniach klinicznych odnotowano niewielką dysproporcję w ilości zgłoszeń zazwyczaj bezobjawowej, zwiększonej aktywności aminotransferaz u pacjentów leczonych wildagliptyną w dawce 100 mg na dobę (patrz punkt 4.8). Z tego względu, w ramach rutynowego postępowania klinicznego w celu określenia wartości wyjściowej dla danego pacjenta, zaleca się wykonywanie prób czynnościowych wątroby przed rozpoczęciem leczenia produktem Eucras, a później okresowo. Pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz należy monitorować; należy powtórnie wykonać wcześniejszego nich próby wątrobowe w celu potwierdzenia wcześniejszego wyniku. Kolejne badania powinny być wykonywane często, aż do ustąpienia zaburzenia(ń). W razie utrzymywania się aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) lub aminotransferazy alaninowej (AlAT) co najmniej 3 razy większej od górnej granicy normy, zaleca się zaprzestanie leczenia produktem Eucras.

Niewydolność serca

Doświadczenie wynikające z leczenia wildagliptyną pacjentów z zastoinową niewydolnością serca stopnia I-II wg NYHA (ang. New York Heart Association) jest ograniczone i dlatego należy ją stosować z zachowaniem ostrożności u tych pacjentów. Nie ma doświadczenia z zastosowaniem wildagliptyny w badaniach klinicznych u pacjentów z niewydolnością serca stopnia III-IV wg NYHA i dlatego nie zaleca się jej stosowania u tych pacjentów.

Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z niewydolnością serca, dlatego nie należy stosować produktu Eucras w tej populacji pacjentów (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia skóry

Podczas nieklinicznych badań toksykologicznych zgłaszano występowanie zmian chorobowych skóry, w tym powstawanie pęcherzy i owrzodzeń na kończynach u małp, którym podawano wildagliptynę (patrz punkt 5.3). Mimo iż w badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększonej częstości występowania zmian chorobowych skóry, istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania produktu u pacjentów ze skórnymi powikłaniami cukrzycowymi. Z tego względu, w ramach rutynowego postępowania z pacjentami chorymi na cukrzycę, zaleca się monitorowanie zaburzeń skóry, takich jak powstawanie pęcherzy i owrzodzeń.

Zabiegi chirurgiczne

Produkt Eucras zawiera metforminę i dlatego jego stosowanie należy przerwać na 48 godzin przed planowaną operacją w znieczuleniu ogólnym, a leczenia nie należy wznawiać wcześniej niż po upływie 48 godzin od zabiegu.

Podawanie środków kontrastowych zawierających jod

Donaczyniowe podawanie środków kontrastowych zawierających jod w badaniach radiologicznych może prowadzić do niewydolności nerek. Dlatego, ze względu na zawartość substancji czynnej, metforminy, produkt Eucras należy odstawić przed badaniem lub w czasie badania. Leczenie nim można wznowić nie wcześniej niż po upływie 48 godzin od badania i jedynie po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona prawidłowa (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących interakcji z lekiem Eucreas. Następujące dostępne informacje dotyczą każdej substancji czynnej z osobna.

Wildagliptyna

Potencjalne oddziaływanie wildagliptyny z równocześnie stosowanymi produktami leczniczymi jest niewielkie. Ponieważ wildagliptyna nie jest substratem enzymu cytochromu P (CYP) 450 i nie hamuje ani nie indukuje enzymów CYP 450 prawdopodobieństwo, by wildagliptyna wchodziła w interakcje z lekami będącymi substratami, inhibitorami lub induktorami tych enzymów jest niewielkie.

Wyniki badań klinicznych przeprowadzonych z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi – pioglitazonem, metforminą i gliburydem w skojarzeniu z wildagliptyną nie wykazały klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych w populacji docelowej.

Badania interakcji lek-lek z digoksyną (substratem P-glikoproteiny) i warfaryną (substratem CYP2C9) z udziałem zdrowych ochotników nie wykazały klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych po jednoczesnym podaniu tych leków z wildagliptyną.

Przeprowadzono badania interakcji lek-lek z amlodypiną, ramiprylem, walsartanem i symwastatyną, które podawano zdrowym ochotnikom. W badaniach tych nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych po jednoczesnym podaniu tych leków z wildagliptyną. Nie zostało to jednak ustalone w populacji docelowej.

Podobnie jak w przypadku innych doustnych leków przeciwcukrzycowych, hipoglikemizujące działanie wildagliptyny może być osłabione pod wpływem niektórych leków, w tym tiazydów, kortykosteroidów, leków stosowanych w leczeniu chorób gruczołu tarczowego i sympatykomimetyków.

Metformina

Skojarzenia leków niezalecane

Ryzyko wystąpienia kwasicy mleczajowej jest zwiększone w przypadku ostrego zatrucia alkoholem (szczególnie w przypadku głodzenia, niedożywienia lub niewydolności wątroby), ze względu na zawartość substancji czynnej metforminy w produkcie Eucreas (patrz punkt 4.4). Należy unikać spożywania alkoholu i przyjmowania produktów leczniczych zawierających alkohol.

Kationowe substancje czynne wydalone w drodze wydzielania kanalikowego (np. cymetydyna) mogą wchodzić w interakcje z metforminą konkurując o dostęp do wspólnych układów transportujących zlokalizowanych w kanalikach nerkowych. W ten sposób opóźniają one wydalanie metforminy, co może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej. Badanie przeprowadzone z udziałem zdrowych ochotników wykazało, że cymetydyna podawana w dawce 400 mg dwa razy na dobę powodowała zwiększenie układowej ekspozycji na metforminę (AUC) o 50%. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych o własnościach kationowych wydalanych w mechanizmie wydzielania kanalikowego, należy rozważyć monitorowanie glikemii, dostosowanie dawki w zakresie zalecanego dawkowania i zmianę leczenia przeciwcukrzycowego (patrz punkt 4.4).

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może prowadzić do niewydolności nerek, powodując kumulację metforminy i ryzyko kwasicy mleczanowej. Metforminę należy odstawić przed badaniem lub w czasie badania. Leczenie nią można wznowić nie wcześniej niż po upływie 48 godzin od badania i jedynie po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona prawidłowa.

Skojarzenia leków wymagające zachowania środków ostrożności dotyczących stosowania

Glikokortykosteroidy, agoniści receptorów beta-2-adrenergicznych i leki moczopędne mają działanie hiperglikemiczne. Należy poinformować o tym pacjenta i częściej oznaczać stężenie glukozy we krwi,

szczególnie na początku leczenia. W razie konieczności, dawkę produktu Eucras można dostosować podczas leczenia w skojarzeniu z tymi lekami i po ich odstawieniu.

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) mogą zmniejszać stężenie glukozy we krwi. W razie konieczności dawkę leku przeciwcukrzycowego należy dostosować w czasie leczenia innym produktem leczniczym i po jego odstawieniu.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Eucras u kobiet w ciąży. W przypadku wildagliptyny, badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po podaniu dużych dawek. W przypadku metforminy, badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na reprodukcję. Badania na zwierzętach przeprowadzone z podawaniem wildagliptyny i metforminy nie dostarczyły dowodów na działanie teratogenne, jednak wykazały działania toksyczne na płód po podaniu dawek toksycznych dla matki (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu Eucras nie wolno stosować w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały, że zarówno metformina, jak i wildagliptyna wydzielane są z mlekiem. Nie wiadomo, czy wildagliptyna przenika do mleka kobiecego, jednak metformina przenika do mleka kobiecego w niewielkich ilościach. Z uwagi na możliwe ryzyko wystąpienia hipoglikemii wywołanej metforminą u noworodka, jak również brak danych dotyczących stosowania wildagliptyny u ludzi, produktu Eucras nie wolno stosować w okresie laktacji (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Pacjenci, u których wystąpią zawroty głowy jako działania niepożądane produktu, powinni unikać prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Nie przeprowadzono badań klinicznych nad leczniczym podawaniem produktu Eucras. Wykazano jednak biorównoważność pomiędzy produktem Eucras a jednoczesnym stosowaniem wildagliptyny i metforminy (patrz punkt 5.2). Przedstawione tu dane odnoszą się do jednoczesnego podawania wildagliptyny i metforminy, gdy wildagliptynę dołączono do leczenia metforminą. Nie przeprowadzono badań z metforminą dołączoną do leczenia wildagliptyną.

Działania niepożądane były w większości łagodne i przemijające i nie wymagały przerwania leczenia. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy występowaniem działań niepożądanych a wiekiem, grupą etniczną pacjenta, czasem leczenia lub wielkością dawki dobowej.

Podczas przyjmowania wildagliptyny rzadko zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego, występujące z częstością podobną do grupy kontrolnej. Większy odsetek tych objawów zgłaszano, gdy wildagliptynę podawano w skojarzeniu z inhibitorem ACE. Większość zdarzeń miała charakter łagodny i ustępowała w czasie leczenia wildagliptyną.

Poniżej wymieniono działania niepożądane występujące u pacjentów otrzymujących wildagliptynę w podwójnie ślepych badaniach w skojarzeniu z metforminą (Tabela 1) oraz w monoterapii (Tabela 2), według klasyfikacji układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania. Działania niepożądane wymienione w Tabeli 3 opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla metforminy, dostępnej w UE. Częstość występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów otrzymujących wildagliptynę w dawce 100 mg na dobę w skojarzeniu z metforminą, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo i metforminę w podwójnie ślepych badaniach (n=208)

Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Drżenie
Często	Ból głowy
Często	Zawroty głowy
Niezbyt często	Zmęczenie
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Nudności

W kontrolowanych badaniach klinicznych, w których podawano 100 mg wildagliptyny na dobę w skojarzeniu z metforminą, nie zgłoszono żadnego przypadku przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych ani w grupie otrzymującej 100 mg wildagliptyny na dobę w skojarzeniu z metforminą, ani w grupie otrzymującej placebo oraz metforminę.

W badaniach klinicznych hipoglikemia występowała często u pacjentów otrzymujących wildagliptynę w skojarzeniu z metforminą (1%) oraz niezbyt często u pacjentów otrzymujących placebo i metforminę (0,4%). W grupie otrzymującej wildagliptynę nie zgłoszono ciężkich przypadków hipoglikemii.

W badaniach klinicznych masa ciała nie uległa zmianie w stosunku do wartości wyjściowej, jeśli wildagliptynę w dawce 100 mg na dobę zastosowano w skojarzeniu z metforminą (odpowiednio +0,2 kg i -1,0 kg dla wildagliptyny i placebo).

Dodatkowe informacje o poszczególnych substancjach czynnych wchodzących w skład leku złożonego

Wildagliptyna

Tabela 2 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów otrzymujących wildagliptynę w dawce 100 mg na dobę w monoterapii w podwójnie ślepych badaniach (n=1855)

Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Zawroty głowy
Niezbyt często	Ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często	Zaparcie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	Ból stawów
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo rzadko	Zakażenie górnych dróg oddechowych
Bardzo rzadko	Zapalenie błony śluzowej nosogardzieli
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	Obrzęk obwodowy

Całkowita częstość wycofania udziału w kontrolowanych badaniach, w których stosowano lek w monoterapii z powodu działań niepożądanych nie była większa u pacjentów leczonych wildagliptyną w dawce 100 mg na dobę (0,3%) niż u pacjentów otrzymujących placebo (0,6%) lub lek porównawczy (0,5%).

W kontrolowanych badaniach porównawczych, w których stosowano lek w monoterapii, hipoglikemię zgłaszano u 0,4% (7 spośród 1855) pacjentów leczonych wildagliptyną w dawce 100 mg na dobę w porównaniu z 0,2% (2 spośród 1082) pacjentów w grupach leczonych porównawczą substancją czynną lub placebo, nie odnotowano poważnych lub ciężkich działań niepożądanych.

W kontrolowanych, trwających do jednego roku badaniach, w których stosowano lek w monoterapii częstość zwiększenia aktywności AlAT lub AspAT przekraczająca trzy razy górną granicę normy (co stwierdzono na podstawie co najmniej 2 kolejnych oznaczeń lub oznaczenia podczas ostatniej wizyty w czasie leczenia) wynosiła 0,3%, 0,9% i 0,3% odpowiednio dla wildagliptyny w dawce 50 mg raz na dobę, wildagliptyny w dawce 100 mg na dobę (podawanej w dawce pojedynczej lub w dawkach podzielonych) i placebo. Wspomniane zwiększenia aktywności aminotransferaz były na ogół bezobjawowe, bez progresji i nie powodowały cholestazy lub żółtaczki.

W badaniach klinicznych masa ciała nie uległa zmianie w stosunku do wartości wyjściowej, jeśli wildagliptynę w dawce 100 mg na dobę zastosowano w monoterapii (odpowiednio -0,3 kg i -1,3 kg dla wildagliptyny i placebo).

Metformina

Tabela 3 Znane działania niepożądane metforminy, składnika produktu złożonego

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo rzadko	Zmniejszenie wchłaniania witaminy B ₁₂ i kwasica mleczanowa*
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Metaliczny posmak w ustach
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo rzadko	Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby lub zapalenie wątroby**
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo rzadko	Reakcje skórne, takie jak rumień, świąd i pokrzywka

* U pacjentów leczonych przewlekle metforminą bardzo rzadko obserwowano zmniejszenie wchłaniania witaminy B₁₂ wraz ze zmniejszeniem jej stężenia w surowicy. Należy wziąć pod uwagę te działania jako czynnik etiologiczny ewentualnej niedokrwistości megaloblastycznej.

**Zgłaszano pojedyncze przypadki nieprawidłowych wyników prób czynnościowych wątroby lub zapalenia wątroby, które ustępowały po przerwaniu leczenia metforminą.

Działania niepożądane ze strony żołądka i jelit występują najczęściej w czasie rozpoczynania leczenia i w większości przypadków ustępują spontanicznie. W celu zapobieżenia ich występowaniu, zaleca się przyjmowanie metforminy 2 razy na dobę podczas posiłków lub po posiłku.

4.9 Przedawkowanie

Brak danych dotyczących przedawkowania produktu Eucreas.

Wildagliptyna

Informacje dotyczące przedawkowania wildagliptyny są ograniczone.

Informacje o prawdopodobnych objawach przedawkowania wildagliptyny pochodzą z badania tolerancji wildagliptyny podawanej w coraz większych dawkach osobom zdrowym przez 10 dni. W przypadku stosowania dawki 400 mg odnotowano trzy przypadki bólu mięśni oraz pojedyncze przypadki łagodnych i przemijających parestezji, gorączki, obrzęku oraz przemijającego zwiększenia stężenia lipazy. W przypadku stosowania dawki 600 mg, u jednej osoby wystąpił obrzęk stóp i dłoni oraz zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CPK), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), stężenia białka C-reaktywnego (CRP) oraz stężenia mioglobiny. U trzech innych osób obserwowano obrzęk stóp, w tym parestezje w dwóch przypadkach. Wszystkie objawy i nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych ustąpiły po odstawieniu badanego produktu leczniczego bez konieczności leczenia.

Metformina

Znaczne przedawkowanie metforminy (lub współistniejące ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej) może prowadzić do wystąpienia kwasicy mleczanowej, która jest stanem zagrożenia wymagającym hospitalizacji.

Postępowanie

Najskuteczniejszą metodą usunięcia metforminy z ustroju jest hemodializa. Jednak wildagliptyny nie można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy, natomiast jej główny metabolit będący produktem hydrolizy (LAY 151) może być usuwany z organizmu podczas hemodializy. Zaleca się leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Złożone leki doustne, zmniejszające stężenie glukozy we krwi, kod ATC: jeszcze nie przypisano.

Produkt Eucreas zawiera dwie substancje hipoglikemizujące o uzupełniających się mechanizmach działania, stosowane w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2: wildagliptynę z grupy leków poprawiających czynność wysepek Langerhansa i metforminy chlorowodorek - lek z grupy biguanidów.

Wildagliptyna, lek z grupy związków poprawiających czynność wysepek Langerhansa, jest silnym i selektywnym inhibitorem peptydazy dipeptydylowej-4 (DPP-4). Działanie metforminy polega głównie na zmniejszaniu endogennego wątrobowego wytwarzania glukozy.

Wildagliptyna dołączona do schematu leczenia u pacjentów bez zadowalającej kontroli glikemii pomimo monoterapii metforminą spowodowała dodatkową, statystycznie istotną średnią redukcję HbA_{1c} po 6 miesiącach leczenia w porównaniu z placebo (różnica pomiędzy grupami od -0,7% do -1,1% odpowiednio dla wildagliptyny w dawce 50 mg i 100 mg). Odsetek pacjentów z redukcją HbA_{1c} o $\geq 0,7\%$ względem wartości wyjściowych był statystycznie istotnie większy w obu grupach otrzymujących wildagliptynę i metforminę (odpowiednio 46% i 60%) w porównaniu do pacjentów otrzymujących metforminę i placebo (20%).

Wildagliptyna

Wildagliptyna działa głównie poprzez hamowanie aktywności DPP-4, enzymu odpowiedzialnego za rozpad inkretyn GLP-1 (glukagonopodobnego peptydu-1) i GIP (żołądkowego peptydu hamującego).

Podanie wildagliptyny powoduje szybkie i całkowite zahamowanie czynności DPP-4, powodując zwiększenie stężenia endogennych inkretyn GLP-1 i GIP, zarówno na czczo, jak i po posiłku.

Zwiększając endogenne stężenie tych inkretyn wildagliptyna zwiększa wrażliwość komórek beta na glukozę, co skutkuje zwiększonym wydzielaniem insuliny zależnym od glukozy. Leczenie wildagliptyną w dawce od 50 do 100 mg na dobę u pacjentów z cukrzycą typu 2 znacząco poprawiło markery czynności komórek beta w tym HOMA- β (ang. Homeostasis Model Assessment- β), stosunek proinsuliny do insuliny oraz wskaźniki reaktywności komórek beta na test tolerancji często podawanego posiłku. U osób bez cukrzycy (z prawidłową glikemią) wildagliptyna nie stymuluje wydzielania insuliny ani nie zmniejsza stężenia glukozy.

Zwiększając endogenne stężenie GLP-1 wildagliptyna poprawia również wrażliwość komórek alfa na glukozę, sprawiając, że wydzielanie glukagonu jest w większym stopniu dostosowane do stężenia glukozy.

Zwiększenie współczynnika insulina/glukagon podczas hiperglikemii, w wyniku zwiększonego stężenia inkretyn, skutkuje zmniejszonym wątrobowym wydzielaniem glukozy, zarówno na czczo, jak i po posiłku, a w konsekwencji - zmniejszeniem glikemii.

W czasie leczenia wildagliptyną nie zaobserwowano wpływu zwiększonego stężenia GLP-1 na opóźnianie opróżniania żołądkowego.

Metformina

Metformina jest biguanidem o działaniu przeciwcukrzycowym, zmniejszającym zarówno podstawowe, jak i poposiłkowe stężenie glukozy w osoczu. Metformina nie pobudza wydzielania insuliny i dlatego nie wywołuje hipoglikemii ani nie wpływa na zwiększenie masy ciała.

Metformina może wywierać działanie zmniejszające stężenie glukozy poprzez trzy mechanizmy:

- zmniejszając wątrobowe wytwarzanie glukozy poprzez zahamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy;
- w mięśniach, poprzez niewielkie zwiększenie wrażliwości na insulinę, poprawiając obwodowy wychwyt glukozy i jej zużycie;
- opóźniając jelitowe wchłanianie glukozy.

Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu działając na syntazę glikogenu oraz zwiększa zdolności transportowe specyficznych błonowych transporterów glukozy (GLUT-1 i GLUT-4).

U ludzi, niezależnie od wpływu na glikemię, metformina działa korzystnie na metabolizm lipidów. Potwierdzają to wyniki średnio- i długoterminowych kontrolowanych badań klinicznych z zastosowaniem dawek terapeutycznych: metformina zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i trójglicerydów w surowicy.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu UKPDS (*ang. UK Prospective Diabetes Study*) wykazano długoterminowe korzyści intensywnej kontroli glikemii w cukrzycy typu 2. Analiza wyników uzyskanych u pacjentów z nadwagą, leczonych metforminą po niepowodzeniu leczenia samą dietą wykazała:

- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka wszelkich powikłań związanych z cukrzycą, w grupie metforminy (29,8 zdarzeń/1000 pacjento-lat) w porównaniu z leczeniem samą dietą (43,3 zdarzenia/1000 pacjento-lat), $p=0,0023$ oraz w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup leczonych sulfonilomocznikiem i insuliną w monoterapii (40,1 zdarzeń/1000 pacjento-lat), $p=0,0034$;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zgonu związanego z cukrzycą: metformina 7,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat, sama dieta 12,7 zdarzeń/1000 pacjento-lat, $p=0,017$;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka ogólnej śmiertelności: metformina 13,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat w porównaniu z samą dietą 20,6 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,011$) oraz w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup leczonych sulfonilomocznikiem i insuliną w monoterapii 18,9 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,021$);
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zawału mięśnia sercowego: metformina 11 zdarzeń/1000 pacjento-lat, sama dieta 18 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,01$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Eucreas

Wchłanianie

Wykazano biorównoważność pomiędzy produktem Eucreas w trzech dawkach (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg i 50 mg/1000 mg) a połączeniem tabletek wildagliptyny z metforminy chlorowodorkiem w analogicznych dawkach.

Pokarm nie wpływa na zakres i tempo wchłaniania wildagliptyny z produktu Eucreas. Zakres i szybkość wchłaniania metforminy z produktu Eucreas 50 mg/1000 mg były zmniejszone, gdy lek podawano z pokarmem, co znalazło odzwierciedlenie w zmniejszeniu wartości C_{max} o 26%, AUC – o 7% i opóźnieniu czasu T_{max} (2 do 4 h).

Poniższe informacje odzwierciedlają właściwości farmakokinetyczne substancji czynnych wchodzących w skład produktu Eucreas.

Wildagliptyna

Wchłanianie

Po podaniu doustnym na czczo wildagliptyna jest szybko wchłaniana, a maksymalne stężenia w osoczu obserwuje się po 1,7 h. Spożycie pokarmu opóźnia nieznacznie czas uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu - do 2,5 h, jednak nie zmienia całkowitej ekspozycji na lek (AUC). Podanie wildagliptyny z pokarmem powodowało zmniejszenie wartości C_{max} (19%) w porównaniu do dawkowania na czczo. Nasilenie tych zmian nie ma jednak znaczenia klinicznego, więc wildagliptynę można podawać niezależnie od posiłków. Całkowita biodostępność wynosi 85%.

Dystrybucja

Wildagliptyna w niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza (9,3%) i jest równomiernie rozmieszczana w osoczu i krwinkach czerwonych. Średnia objętość dystrybucji wildagliptyny w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym (V_{ss}) wynosi 71 litrów, co sugeruje dystrybucję poza naczynia.

Biotransformacja

U ludzi znaczna część dawki wildagliptyny, 69%, jest metabolizowana. Główny metabolit (LAY 151) jest farmakologicznie nieaktywny i jest on produktem hydrolizy grupy cyjanowej. Metabolit ten stanowi 57% dawki, a kolejnym metabolitem jest produkt hydrolizy amidu (4% dawki). Na podstawie badania *in vivo* na szczurach z niedoborem DPP-4 stwierdzono, że peptydaza dipeptydylowa IV (DPP-4) częściowo przyczynia się do hydrolizy wildagliptyny. Wildagliptyna nie jest metabolizowana za pośrednictwem enzymów CYP 450 w wymiernych ilościach. Dlatego należy oczekiwać, że klirens metaboliczny wildagliptyny nie będzie zależał od jednocześnie przyjmowanych leków będących inhibitorami i (lub) induktorami CYP 450. Badania *in vitro* wykazały, że wildagliptyna nie hamuje i nie indukuje aktywności enzymów CYP 450. Dlatego istnieje małe prawdopodobieństwo, by wildagliptyna miała wpływ na klirens metaboliczny jednocześnie przyjmowanych leków metabolizowanych przez CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 i CYP 3A4/5.

Wydalenie

Po podaniu doustnym wildagliptyny znakowanej ^{14}C , około 85% dawki było wydalone z moczem, a 15% - z kałem. Po podaniu doustnym 23% dawki wildagliptyny w postaci niezmienionej jest wydalone przez nerki. Po dożylnym podaniu wildagliptyny osobom zdrowym, całkowity klirens osoczowy i nerkowy wyniósł odpowiednio 41 i 13 l/h. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu dożylnym wynosi w przybliżeniu 2 godziny. Okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu doustnym wynosi w przybliżeniu 3 godziny.

Liniowość / Nieliniowość

Wartości C_{max} oraz pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) zwiększały się w sposób w przybliżeniu proporcjonalny do dawki w zakresie dawek terapeutycznych.

Charakterystyka pacjentów

Płeć: Nie obserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce wildagliptyny pomiędzy zdrowymi kobietami a mężczyznami w szerokim zakresie wieku i wskaźnika masy ciała (BMI). Hamowanie aktywności DPP-4 przez wildagliptynę nie zależy od płci.

Wiek: U zdrowych osób w podeszłym wieku (≥ 70 lat) całkowite pole pod krzywą (AUC) dla wildagliptyny (w dawce 100 mg na dobę) było większe o 32%, przy 18% zwiększeniu maksymalnego stężenia w osoczu niż u zdrowych młodych osób (w wieku 18-40 lat). Uważa się jednak, że zmiany te nie są klinicznie istotne. Hamowanie aktywności DPP-4 przez wildagliptynę nie zależy od wieku.

Zaburzenia czynności wątroby: U pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh A-C) nie występowały klinicznie istotne zmiany (maksimum ~30%) w ekspozycji na wildagliptynę.

Zaburzenia czynności nerek: U pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, całkowity wpływ wildagliptyny na organizm zwiększał się (C_{max} 8-66%; AUC

32-134%), a całkowity klirens ogólnoustrojowy był mniejszy w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Grupy etniczne: Ograniczone dane wskazują, iż rasa nie ma znacznego wpływu na farmakokinetykę wildagliptyny.

Metformina

Wchłanianie

Po doustnym podaniu metforminy, maksymalne stężenie w osoczu krwi ($C_{\max}$) osiągane jest po upływie około 2,5 h. Bezwzględna biodostępność metforminy z tabletki 500 mg wynosi około 50-60% u osób zdrowych. Po podaniu dawki doustnej, zawartość nie wchłoniętej frakcji w kale wynosiła 20-30%.

Po podaniu doustnym absorpcja metforminy jest wysycalna i niepełna. Uznaje się, że farmakokinetyka wchłaniania metforminy jest nieliniowa. Po podaniu zazwyczaj stosowanych dawek i schematów dawkowania metforminy stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane są w ciągu 24-48 h i zazwyczaj wynoszą mniej niż 1 µg/ml. W kontrolowanych badaniach klinicznych, maksymalne stężenie metforminy w osoczu ($C_{\max}$) nie przekraczało 4 µg/ml, nawet po podaniu maksymalnych dawek.

Spożycie pokarmu nieznacznie opóźnia i zmniejsza wchłanianie metforminy. Po podaniu dawki 850 mg maksymalne stężenie w osoczu było o 40% mniejsze, AUC zmniejszało się o 25% a czas uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu był wydłużony o 35 minut. Znaczenie kliniczne zmniejszenia tych wartości nie jest znane.

Dystrybucja

Metformina w znikomym stopniu wiąże się z białkami osocza. Metformina przenika do erytrocytów. Średnie wartości objętości dystrybucji (V_d) wahały się od 63 do 276 litrów.

Metabolizm

Metformina jest wydalana w postaci niezmienionej z moczem. U ludzi nie zidentyfikowano żadnych metabolitów metforminy.

Wydalanie

Metformina jest wydalana na drodze wydzielania nerkowego. Klirens nerkowy metforminy przekracza 400 ml/min, co wskazuje na wydalanie metforminy drogą przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego. Po podaniu doustnej dawki leku, okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 6,5 h. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek klirens nerkowy jest zmniejszony proporcjonalnie do klirensu kreatyniny, a zatem okres półtrwania w fazie eliminacji ulega wydłużeniu, powodując zwiększenie stężenia metforminy w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Połączenie substancji czynnych w produkcie Eucreas było przedmiotem badań na zwierzętach trwających do 13 tygodni. Nie stwierdzono nowych działań toksycznych związanych z podawaniem tych substancji w postaci produktu złożonego. Poniższe dane pochodzą z badań przeprowadzonych osobno dla wildagliptyny i metforminy.

Wildagliptyna

U psów obserwowano opóźnienia wewnątrzsercowego przewodzenia impulsów, a dawka po podaniu której nie występowało takie działanie leku wynosiła 15 mg/kg mc. (7 razy więcej od całkowitego wpływu leku na organizm u ludzi na podstawie $C_{\max}$).

U szczurów i myszy obserwowano gromadzenie się piankowatych makrofagów pęcherzykowych w płucach. U szczurów dawka nie wywołująca niekorzystnego działania leku wynosiła 25 mg/kg mc. (5 razy więcej niż całkowity wpływ leku na organizm u ludzi, na podstawie AUC), a u myszy – 750 mg/kg mc. (142 razy więcej niż całkowity wpływ leku na organizm u ludzi).

U psów obserwowano objawy ze strony przewodu pokarmowego, szczególnie miękkie stolce, śluzowate stolce, biegunkę, a po podaniu większych dawek obecność krwi w kale. Nie ustalono wielkości dawki nie powodującej tych działań.

Wildagliptyna nie wykazywała działania mutagennego w konwencjonalnych badaniach genotoksyczności *in vitro* i *in vivo*.

Badania wpływu na płodność i wczesny rozwój zarodka szczurów nie dostarczyły dowodów, potwierdzających zaburzenia płodności, zdolności do reprodukcji lub wczesnego rozwoju zarodka spowodowanych wildagliptyną. Toksyczne działanie na zarodek i płód oceniano u szczurów i królików. U szczurów stwierdzono większą częstość występowania falistych żeber w związku ze zmniejszeniem parametrów masy ciała matki, a dawka nie powodująca niekorzystnego działania wynosiła 75 mg/kg mc. (10 razy więcej niż całkowity wpływ leku na organizm u ludzi). U królików, zmniejszenie masy ciała płodu i zmiany kośćca wskazujące na opóźnienia rozwoju obserwowano jedynie wtedy, gdy występowały ciężkie działania toksyczne u matki, a dawka nie powodująca niekorzystnego działania wynosiła 50 mg/kg mc. (9 razy więcej niż całkowity wpływ leku na organizm u ludzi). Badanie rozwoju przed- i pourodzeniowego przeprowadzono na szczurach. Toksyczne działanie, w tym przemijające zmniejszenie masy ciała i zmniejszoną aktywność ruchową w pokoleniu F1, obserwowano jedynie w związku z toksycznym działaniem na matkę po podaniu leku w dawce ≥ 150 mg/kg mc.

Przeprowadzono dwuletnie badanie rakotwórczości na szczurach, którym podawano dawki doustne do 900 mg/kg mc. (około 200 razy większe od całkowitego wpływu leku na organizm u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki). Nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania guzów w związku ze stosowaniem wildagliptyny. W innym dwuletnim badaniu rakotwórczość oceniano u myszy, którym podawano doustne dawki do 1000 mg/kg mc. Obserwowano zwiększoną częstość występowania gruczolakoraka sutków i naczyniakomięsaka krwionośnego, a dawka nie powodująca niekorzystnego działania wynosiła odpowiednio 500 mg/kg mc. (59 razy więcej niż całkowity wpływ leku na organizm u ludzi) i 100 mg/kg mc. (16 razy więcej niż całkowity wpływ leku na organizm u ludzi). Uważa się, że zwiększona częstość występowania tych guzów u myszy nie stanowi istotnego ryzyka dla ludzi. Stwierdzono to na podstawie braku działań genotoksycznych wildagliptyny i jej głównego metabolitu, występowania guzów tylko u jednego gatunku i dużej ekspozycji na lek, przy której obserwowano guzy.

W 13-tygodniowym badaniu toksykologicznym na małpach cynomolgus, odnotowano zmiany skórne po zastosowaniu dawek ≥ 5 mg/kg mc./dobę. Zmiany te były zlokalizowane na kończynach (dłoniach, stopach, uszach i ogonie). Stosując dawkę 5 mg/kg mc./dobę (ekspozycja na lek w przybliżeniu równa AUC u ludzi po podaniu dawki 100 mg) obserwowano jedynie pęcherzyki na skórze. Znikały one pomimo kontynuowania leczenia i nie powodowały nieprawidłowości histopatologicznych. Łuszczenie się skóry płatami lub drobnymi fragmentami, strupy i rany na ogonie z odpowiadającymi im zmianami w badaniu histopatologicznym odnotowano po stosowaniu dawek ≥ 20 mg/kg mc./dobę (w przybliżeniu 3 razy większych od AUC u ludzi po podaniu dawki 100 mg). Zmiany martwicze ogona stwierdzano po zastosowaniu dawki ≥ 80 mg/kg mc./dobę. Zmiany skórne były nieodwracalne w 4-tygodniowym okresie zdrowienia u małp leczonych dawkami 160 mg/kg mc./dobę.

Metformina

Dane niekliniczne dla metforminy nie wykazują szczególnego zagrożenia dla ludzi na podstawie konwencjonalnych badań bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych, genotoksyczności, działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na reprodukcję.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Hydroksypropyloceluloza
Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Makrogol 4000
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu (blister) w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z aluminium/aluminium (PA/Al/PVC/Al).

Lek jest dostępny w opakowaniach zawierających 10, 30, 60, 120, 180 lub 360 tabletek powlekanych. Opakowania zawierające 120 (2x60), 180 (3x60) lub 360 (6x60) tabletek powlekanych są opakowaniami zbiorczymi.

Nie wszystkie rodzaje opakowań i nie wszystkie dawki muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Niemcy

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nie dotyczy

• INNE WARUNKI

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania leków

Przed wprowadzeniem i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, podmiot odpowiedzialny musi zapewnić prawidłowe funkcjonowanie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania leku, który został opisany w Module 1.8.1. wniosku o udzielenie Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w wersji 2.00 (z dnia 4 czerwca 2007).

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i podjęcia dodatkowych czynności związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem stosowania leku, określonych w Planie Nadzoru nad Bezpieczeństwem Stosowania Produktu, zgodnie z ustaleniami zawartymi w Planie Zarządzania Ryzykiem (RMP), wersja 2.2 z 14 września 2007, która przedstawiona została w Module 1.8.2. wniosku o udzielenie Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz we wszystkich kolejnych aktualizacjach RMP zatwierdzonych przez Komitet Naukowy ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP).

Zgodnie z wytyczną Komitetu Naukowego ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) dotyczącą Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (ang. Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use), uaktualniony RMP powinien zostać złożony w tym samym czasie co Okresowy Raport dotyczący Bezpieczeństwa Stosowania (PSUR).

Ponadto, uaktualniony RMP powinien zostać złożony

- w przypadku otrzymania nowych informacji, które mogą wpłynąć na dotychczasową Specyfikację Bezpieczeństwa Stosowania, Plan Nadzoru nad Bezpieczeństwem Stosowania Produktu lub działania związane ze zmniejszeniem ryzyka
- w ciągu 60 dni od pozyskania znaczących informacji (dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych lub zmniejszenia ryzyka)
- na prośbę Europejskiej Agencji Leków (EMA)

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO SKŁADANE DLA OPAKOWAŃ JEDNOSTKOWYCH****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Eucreas 50 mg/850 mg tabletki powlekane
wildagliptyna/metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 50 mg wildagliptyny i 850 mg metforminy chlorowodoru (co odpowiada 660 mg metforminy).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

10 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
120 tabletek powlekanych
180 tabletek powlekanych
360 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu (blister) w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/0/00/000/000	10 tabletek powlekanych
EU/0/00/000/000	30 tabletek powlekanych
EU/0/00/000/000	60 tabletek powlekanych
EU/0/00/000/000	120 tabletek powlekanych
EU/0/00/000/000	180 tabletek powlekanych
EU/0/00/000/000	360 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Eucreas 50 mg/850 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eucreas 50 mg/850 mg tabletki powlekane
wildagliptyna/metforminy chlorowodorek

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTONOWE PUDEŁKO POŚREDNIE DLA OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (BEZ BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Eucreas 50 mg/850 mg tabletki powlekane
wildagliptyna/metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 50 mg wildagliptyny i 850 mg metforminy chlorowodoru (co odpowiada 660 mg metforminy).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

60 tabletek powlekanych

Składowa opakowania zbiorczego składającego się z 2 opakowań, z których każde zawiera 60 tabletek.

60 tabletek powlekanych

Składowa opakowania zbiorczego składającego się z 3 opakowań, z których każde zawiera 60 tabletek.

60 tabletek powlekanych

Składowa opakowania zbiorczego składającego się z 6 opakowań, z których każde zawiera 60 tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu (blister) w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/0/00/000/000	120 tabletek powlekanych
EU/0/00/000/000	180 tabletek powlekanych
EU/0/00/000/000	360 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Eucreas 50 mg/850 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO KARTONOWE DLA OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH
(ZAWIERAJĄCE BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Eucreas 50 mg/850 mg tabletki powlekane
wildagliptyna/metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 50 mg wildagliptyny i 850 mg metforminy chlorowodoru (co odpowiada 660 mg metforminy).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

120 tabletek powlekanych
Opakowanie zbiorcze składające się z 2 opakowań, z których każde zawiera 60 tabletek.
180 tabletek powlekanych
Opakowanie zbiorcze składające się z 3 opakowań, z których każde zawiera 60 tabletek.
360 tabletek powlekanych
Opakowanie zbiorcze składające się z 6 opakowań, z których każde zawiera 60 tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu (blister) w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/0/00/000/000	120 tabletek powlekanych
EU/0/00/000/000	180 tabletek powlekanych
EU/0/00/000/000	360 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Eucreas 50 mg/850 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO SKŁADANE DLA OPAKOWAŃ JEDNOSTKOWYCH****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Eucreas 50 mg/1000 mg tabletki powlekane
wildagliptyna/metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 50 mg wildagliptyny i 1000 mg metforminy chlorowodoru (co odpowiada 780 mg metforminy).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

10 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
120 tabletek powlekanych
180 tabletek powlekanych
360 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu (blister) w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/0/00/000/000	10 tabletek powlekanych
EU/0/00/000/000	30 tabletek powlekanych
EU/0/00/000/000	60 tabletek powlekanych
EU/0/00/000/000	120 tabletek powlekanych
EU/0/00/000/000	180 tabletek powlekanych
EU/0/00/000/000	360 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Eucreas 50 mg/1000 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eucreas 50 mg/1000 mg tabletki powlekane
wildagliptyna/metforminy chlorowodorek

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTONOWE PUDEŁKO POŚREDNIE DLA OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (BEZ BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Eucreas 50 mg/1000 mg tabletki powlekane
wildagliptyna/metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 50 mg wildagliptyny i 1000 mg metforminy chlorowodorku (co odpowiada 780 mg metforminy).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

60 tabletek powlekanych

Składowa opakowania zbiorczego składającego się z 2 opakowań, z których każde zawiera 60 tabletek.

60 tabletek powlekanych

Składowa opakowania zbiorczego składającego się z 3 opakowań, z których każde zawiera 60 tabletek.

60 tabletek powlekanych

Składowa opakowania zbiorczego składającego się z 6 opakowań, z których każde zawiera 60 tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu (blister) w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/0/00/000/000	120 tabletek powlekanych
EU/0/00/000/000	180 tabletek powlekanych
EU/0/00/000/000	360 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Eucreas 50 mg/1000 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO KARTONOWE DLA OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH
(ZAWIERAJĄCE BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Eucreas 50 mg/1000 mg tabletki powlekane
wildagliptyna/metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 50 mg wildagliptyny i 1000 mg metforminy chlorowodorku (co odpowiada 780 mg metforminy).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

120 tabletek powlekanych
Opakowanie zbiorcze składające się z 2 opakowań, z których każde zawiera 60 tabletek.
180 tabletek powlekanych
Opakowanie zbiorcze składające się z 3 opakowań, z których każde zawiera 60 tabletek.
360 tabletek powlekanych
Opakowanie zbiorcze składające się z 6 opakowań, z których każde zawiera 60 tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu (blister) w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/0/00/000/000	120 tabletek powlekanych
EU/0/00/000/000	180 tabletek powlekanych
EU/0/00/000/000	360 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Eucreas 50 mg/1000 mg

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Eucreas 50 mg/850 mg tabletki powlekane
Eucreas 50 mg/1000 mg tabletki powlekane

wildagliptyna/metforminy chlorowodorek

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy przekazywać go innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet, jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Eucreas i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Eucreas
3. Jak stosować lek Eucreas
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Eucreas
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK EUCREAS I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Substancje czynne wchodzące w skład leku Eucreas, należą do leków z grupy doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Lek Eucreas jest stosowany w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2. Ten rodzaj cukrzycy jest również zwany cukrzycą insulinoniezależną.

Cukrzyca typu 2 jest chorobą, w której organizm nie wytwarza wystarczającej ilości insuliny, bądź insulina wytwarzana przez organizm nie działa tak jak powinna. Cukrzyca typu 2 może również występować, gdy organizm wytwarza zbyt dużą ilość glukagonu.

Zarówno insulina, jak i glukagon są wytwarzane w trzustce. Insulina pomaga zmniejszać stężenie cukru we krwi, szczególnie po posiłku. Glukagon jest substancją pobudzającą wytwarzanie cukru w wątrobie i powoduje zwiększenie stężenia cukru we krwi.

Lek Eucreas zawiera dwie substancje czynne – wildagliptynę i metforminę. Obie te substancje pomagają kontrolować stężenie cukru we krwi. Działanie wildagliptyny polega na pobudzaniu trzustki do wytwarzania insuliny i zmniejszenia wytwarzania glukagonu. Metformina natomiast, pomaga organizmowi lepiej wykorzystać insulinę.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU EUCREAS

Kiedy nie stosować leku Eucreas:

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na wildagliptynę, metforminę lub którykolwiek z pozostałych składników leku Eucreas (wymienionych w punkcie 6). Jeśli pacjent uważa, że może być uczulony na którykolwiek z tych składników, powinien powiedzieć o tym lekarzowi przed zastosowaniem leku Eucreas.

- jeśli u pacjenta występują lub występowały poważne powikłania cukrzycy takie jak cukrzycowa kwasica ketonowa (powikłanie cukrzycy z szybką utratą masy ciała, nudnościami i (lub) wymiotami) lub śpiączka cukrzycowa.
- jeśli pacjent w ostatnim czasie miał zawał serca lub jeśli u pacjenta występuje niewydolność serca bądź ciężkie zaburzenia krążenia krwi lub problemy z oddychaniem, które mogą być objawem niewydolności serca.
- jeśli u pacjenta występują choroby nerek.
- jeśli u pacjenta występuje ciężkie zakażenie lub pacjent jest silnie odwodniony (utracił dużo wody z organizmu).
- jeśli pacjent ma być poddany kontrastowemu badaniu radiologicznemu (szczególnemu rodzajowi badania wymagającego wstrzyknięcia środka kontrastowego). Odnośnie informacji na ten temat, patrz też punkt „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Eucreas”.
- jeśli u pacjenta występują choroby wątroby.
- jeśli pacjent spożywa nadmierne ilości alkoholu (zarówno codziennie jak i od czasu do czasu).
- jeśli pacjentka karmi piersią (patrz także punkt „Cięża i karmienie piersią”).

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Eucreas

Należy przerwać przyjmowanie tego leku i porozmawiać z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpi jeden lub więcej z podanych niżej objawów, które mogą być związane ze schorzeniem nazywanym „kwasica mleczanową”:

- uczucie zimna lub dyskomfortu
- ból mięśni
- silne nudności lub wymioty
- ból żołądka lub ból w okolicy żołądka (ból brzucha)
- senność lub zawroty głowy
- przyspieszony oddech

Cukrzycowe zmiany skórne są częstym powikłaniem cukrzycy. Należy stosować się do zaleceń lekarza lub pielęgniarki dotyczących pielęgnacji skóry i stóp. Zaleca się również aby pacjent zwracał szczególną uwagę na występowanie nowych pęcherzy lub owrzodzeń w czasie przyjmowania leku Eucreas. W przypadku ich wystąpienia, pacjent powinien szybko porozmawiać o tym z lekarzem prowadzącym.

W przypadku przerwania stosowania leku Eucreas z powodu operacji (należy przerwać stosowanie leku przynajmniej 48 godzin przed planowaną operacją w znieczuleniu ogólnym i nie należy stosować leku przez co najmniej 48 godzin po zabiegu) lub badania radiologicznego z wstrzyknięciem środka kontrastowego, należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym przed ponownym przyjęciem leku Eucreas.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Eucreas i w czasie jego stosowania, należy wykonać badania określające czynność wątroby. Dzięki temu objawy zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych mogą być wykryte tak szybko, jak tylko jest to możliwe.

U pacjentów w podeszłym wieku (w wieku 65-74 lata) należy regularnie kontrolować czynność nerek. Pacjenci z niewydolnością nerek będą częściej monitorowani. Lek Eucreas nie jest zalecany u pacjentów w wieku 75 lat i starszych.

Stosowanie leku Eucreas z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty. Jest to szczególnie ważne, jeśli pacjent już przyjmuje jakiegokolwiek leki na serce lub leki stosowane w zaburzeniach stężenia cukru we krwi, zaburzeniach czynności nerek lub ciśnienia, takie jak leki zawierające:

- glikokortykosteroidy stosowane zazwyczaj w leczeniu stanów zapalnych
- leki z grupy agonistów receptorów beta-2-adrenergicznych, stosowane zazwyczaj w leczeniu zaburzeń oddychania
- inne leki stosowane w leczeniu cukrzycy
- leki moczopędne

- inhibitory ACE stosowane zazwyczaj w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi
- pewne leki wpływające na tarczycę, lub
- pewne leki wpływające na układ nerwowy.

Stosowanie leku Eucreas z jedzeniem i piciem

Tabletki należy przyjmować w trakcie posiłku lub tuż po nim. Takie postępowanie zmniejszy ryzyko zaburzeń żołądkowych.

Podczas stosowania leku Eucreas należy unikać spożywania alkoholu, ponieważ alkohol może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz też punkt „Możliwe działania niepożądane”).

Ciąża i karmienie piersią

- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka jest w ciąży, podejrzewa, że może być w ciąży lub planuje zajść w ciążę. Lekarz omówi z pacjentką możliwe ryzyko związane z przyjmowaniem leku Eucreas w czasie ciąży.
- Nie należy stosować leku Eucreas w czasie karmienia piersią.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Jeśli u pacjenta wystąpią zawroty głowy podczas przyjmowania leku Eucreas, nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych ani obsługiwać urządzeń mechanicznych.

3. JAK STOSOWAĆ LEK EUCREAS

Należy zawsze stosować lek Eucreas zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Jaką dawkę leku przyjmować

Ilość leku Eucreas, która ma być przyjmowana przez pacjentów, zależy od stanu ich zdrowia. Lekarz ustali dokładnie dawkę leku Eucreas, którą należy przyjmować.

Kiedy i jak przyjmować lek Eucreas

- Tabletki należy połykać w całości popijając szklanką wody.
- Należy przyjmować jedną tabletkę rano i jedną wieczorem z posiłkiem lub tuż po posiłku. Przyjmowanie tabletki zaraz po posiłku pozwoli zmniejszyć ryzyko zaburzeń żołądkowych.

Należy nadal stosować się do wszelkich zaleceń lekarza dotyczących diety. Stosowanie diety podczas przyjmowania leku Eucreas jest szczególnie ważne, gdy pacjent stosuje dietę kontrolującą masę ciała.

Co najmniej raz w roku lekarz wykona badania oceniające czynność nerek. Lekarz będzie regularnie oceniał stężenie cukru we krwi i w moczu.

Zażycie większej niż zalecana dawki leku Eucreas

W razie przypadkowego zażycia zbyt wielu tabletek leku Eucreas lub jeśli ktoś inny zażył te tabletki, należy natychmiast poinformować o tym lekarza lub farmaceutę. Pacjent może wymagać opieki medycznej. Jeśli konieczne jest zgłoszenie się do lekarza lub szpitala, należy zabrać ze sobą opakowanie leku i ulotkę.

Pominięcie zażycia leku Eucreas

Jeśli pacjent zapomni przyjąć tabletkę, należy przyjąć ją podczas następnego posiłku, chyba, że jest już pora zażycia kolejnej tabletki. Nie należy stosować dawki podwójnej (dwóch tabletek na raz) w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Przerwanie stosowania leku Eucreas

Nie należy przerywać stosowania leku Eucreas bez zalecenia lekarza. W przypadku pytań, jak długo przyjmować lek Eucreas, należy zwrócić się do lekarza.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, lek Eucreas może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre objawy wymagają natychmiastowej pomocy medycznej

Należy natychmiast zgłosić się do lekarza, w razie wystąpienia któregokolwiek z wymienionych niżej objawów, które mogą wskazywać na wystąpienia reakcji zwanej „obrzękiem naczynioruchowym”:

- obrzęk twarzy, języka lub gardła
- trudności w przełykaniu
- trudności w oddychaniu
- nagłe pojawienie się wysypki lub pokrzywki.

Inne działania niepożądane

U niektórych pacjentów podczas przyjmowania leku Eucreas wystąpiły wymienione niżej działania niepożądane:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- nudności
- wymioty
- biegunka
- ból żołądka lub w okolicy żołądka (ból brzucha)
- utrata apetytu.

Często (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 pacjentów):

- zawroty głowy
- ból głowy
- niekontrolowane drżenie
- metaliczny posmak w ustach
- małe stężenie glukozy we krwi.

Niezbyt często (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 pacjentów):

- ból stawów
- zmęczenie
- zaparcie
- opuchnięcie dłoni, kostek lub stóp (obrzęki).

Bardzo rzadko (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów):

- suchość błony śluzowej gardła, katar, gorączka.
- objawy dużego stężenia kwasu mlekowego we krwi (zwane kwasicą mleczanową) takie jak senność lub zawroty głowy, ciężkie nudności lub wymioty, ból brzucha, nieregularne bicie serca lub pogłębiony, przyspieszony oddech.
- objawy choroby wątroby (zapalenie wątroby) takie jak żółte zabarwienie skóry i oczu, nudności, utrata apetytu lub ciemne zabarwienie moczu.
- zaczerwienienie skóry, swędzenie.
- zmniejszone stężenie witaminy B12 (bładość, zmęczenie, objawy psychiczne, takie jak stany splątania lub zaburzenia pamięci).

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK EUCREAS

- Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

- Nie stosować leku Eucreas po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze lub pudełku kartonowym. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu (blister) w celu ochrony przed wilgocią.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Eucreas

- Substancjami czynnymi są wildagliptyna i chlorowodorek metforminy.
- Każda tabletki powlekana leku Eucreas 50 mg/850 mg zawiera 50 mg wildagliptyny i 850 mg metforminy chlorowodoru (co odpowiada 660 mg metforminy).
- Każda tabletki powlekana leku Eucreas 50 mg/1000 mg zawiera 50 mg wildagliptyny i 1000 mg metforminy chlorowodoru (co odpowiada 780 mg metforminy).
- Inne składniki to hydroksypropyloceluloza, magnezu stearynian, hypromeloza, tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek żółty (E 172), makrogol 4000 i talk.

Jak wygląda lek Eucreas i co zawiera opakowanie

Tabletki leku Eucreas 50 mg/850 mg tabletki powlekane są owalne, żółte, z napisem „NVR” po jednej stronie i „SEH” po przeciwnej stronie tabletki.

Tabletki leku Eucreas 50 mg/1000 mg tabletki powlekane są owalne, ciemno żółte, z napisem „NVR” po jednej stronie i „FLO” po przeciwnej stronie tabletki podłużne.

Lek Eucreas jest dostępny w opakowaniach zawierających 10, 30, 60, 120, 180 lub 360 tabletek powlekanych. Opakowania zawierające 120 (2x60), 180 (3x60) lub 360 (6x60) tabletek powlekanych są opakowaniami zbiorczymi. Nie wszystkie rodzaje opakowań i dawki muszą znajdować się w obrocie w danym kraju.

Podmiot odpowiedzialny

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

Wytwórca

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

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

Nederland

Novartis Pharma B.V.

Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH

Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +372 60 62 400

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

Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS

Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH

Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 550 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

Data zatwierdzenia ulotki: