

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Eucreas 50 mg/850 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg vildagliptine en 850 mg metforminehydrochloride (dit komt overeen met 660 mg metformine).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet

Gele, ovale filmomhulde tablet met schuine rand, met de inscriptie “NVR” aan de ene zijde en “SEH” aan de andere zijde.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Eucreas is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met type 2-diabetes mellitus bij wie onvoldoende glykemische controle wordt verkregen met oraal metformine alleen met de maximaal verdraagbare dosis of die al behandeld worden met de combinatie vildagliptine en metformine als afzonderlijke tabletten.

### **4.2 Dosis en wijze van toediening**

#### Volwassenen

Afhankelijk van de huidige dosis metformine die de patiënt neemt, kan het gebruik van Eucreas gestart worden met de tabletsterkte 50 mg/850 mg of 50 mg/1000 mg tweemaal daags, één tablet 's ochtends en de andere 's avonds. De aanbevolen dagelijkse dosis is 100 mg vildagliptine plus 2000 mg metforminehydrochloride.

Patiënten die vildagliptine en metformine in afzonderlijke tabletten gebruiken, kunnen worden overgeschakeld op Eucreas met daarin dezelfde doses van beide componenten.

Hogere doses dan 100 mg vildagliptine worden niet aanbevolen.

Er is geen klinische ervaring opgedaan met vildagliptine en metformine als drievoudige combinatie met andere antidiabetische geneesmiddelen.

Inname van Eucreas tijdens of onmiddellijk na de maaltijd kan de gastrointestinale symptomen geassocieerd met metformine verminderen (zie rubriek 5.2).

#### Aanvullende informatie voor speciale populaties

##### *Nierfunctiestoornis*

Eucreas mag niet worden gebruikt bij patiënten met een creatinineklaring < 60 ml/min (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

##### *Leverfunctiestoornis*

Eucreas mag niet worden gebruikt bij patiënten met een leverfunctiestoornis, waaronder patiënten met een alanineaminotransferase (ALT) of aspartaataminotransferase (AST) > 3x de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) voorafgaand aan de behandeling (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.8).

#### *Ouderen (≥ 65 jaar)*

Aangezien metformine via de nieren wordt uitgescheiden en bij ouderen de nierfunctie vaak verzwakt is, wordt aangeraden bij ouderen die Eucreas innemen de nierfunctie regelmatig te controleren (zie rubriek 4.4). Eucreas is niet onderzocht voor het gebruik bij patiënten ouder dan 75 jaar. Het gebruik van Eucreas bij deze populatie wordt daarom niet aanbevolen.

#### *Kinderen (< 18 jaar)*

Eucreas wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en adolescenten vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor één van de hulpstoffen
- Diabetische ketoacidose of precoma diabeticum
- Nierfalen of nierfunctiestoornissen, gedefinieerd als een creatinineklaring < 60 ml/min (zie rubriek 4.4)
- Acute aandoeningen die de nierfunctie kunnen aantasten, bijvoorbeeld:
  - dehydratie,
  - ernstige infecties,
  - shock,
  - intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen (zie rubriek 4.4).
- Acute of chronische ziekten die weefselhypoxie kunnen veroorzaken, bijvoorbeeld:
  - hartfalen of respiratoir falen,
  - recent myocardinfarct,
  - shock.
- Leverfunctiestoornissen (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8)
- Acute alcoholvergiftiging, alcoholisme
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6)

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Algemeen

Eucreas is geen vervanger van insuline bij insulineafhankelijke patiënten en mag niet worden gebruikt bij patiënten met type 1-diabetes.

#### Melkzuuracidose

Melkzuuracidose komt zeer zelden voor, maar is een ernstige stofwisselingscomplicatie die kan ontstaan als gevolg van een metformineaccumulatie. Gerapporteerde gevallen van melkzuuracidose bij patiënten die metformine gebruiken, kwamen voornamelijk voor bij diabetische patiënten met significant nierfalen. Bij patiënten met verstoorde leverfunctie kan de klaring van lactaat beperkt zijn. De incidentie van melkzuuracidose kan en moet worden verminderd waarbij ook de andere geassocieerde risicofactoren moeten worden geëvalueerd, bijvoorbeeld slecht gecontroleerde diabetes, ketose, langdurig vasten, overmatig alcoholgebruik, leverfunctiestoornissen en alle omstandigheden die verband houden met hypoxie (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

#### *Diagnose van melkzuuracidose*

Melkzuuracidose wordt gekenmerkt door acidotische dyspneu, buikpijn en hypothermie gevolgd door coma. De laboratoriumdiagnostiek laat een verlaagde bloed-pH, plasmalactaatspiegels hoger dan 5 mmol/l en verhoogde anion gap en lactaat/pyruvaat-ratio zien. Als metabole acidose wordt vermoed,

dient de behandeling met het geneesmiddel te worden stopgezet en moet de patiënt onmiddellijk in het ziekenhuis worden opgenomen (zie rubriek 4.9).

#### Nierfunctiestoornissen

Aangezien metformine wordt uitgescheiden door de nieren, moeten de serumcreatinineconcentraties regelmatig worden gecontroleerd:

- tenminste eenmaal per jaar bij patiënten met een normale nierfunctie.
- tenminste twee tot vier maal per jaar bij patiënten met serumcreatininespiegels die tegen de bovengrens van de normaalwaarde zitten en bij oudere patiënten.

Nierfunctiestoornissen bij ouderen komen frequent voor en zijn asymptomatisch. Extra voorzichtigheid is geboden in die gevallen waar de nierfunctie gestoord zou kunnen raken, bijvoorbeeld bij het starten van een anti-hypertensiebehandeling, een diuretische behandeling of een behandeling met een NSAID.

#### Leverfunctiestoornissen

Patiënten met leverfunctiestoornissen, waaronder patiënten met ALT of AST > 3x ULN voorafgaand aan de behandeling, mogen niet met Eucras behandeld worden (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.8).

#### *Leverenzymcontrole*

Zeldzame gevallen van leverdysfunctie (waaronder hepatitis) zijn gemeld met vildagliptine. In deze gevallen waren de patiënten over het algemeen asymptomatisch zonder klinische gevolgen en de testresultaten van de leverfunctie bereikten weer normale waarden na het staken van de behandeling. Leverfunctietests (LFTs) dienen uitgevoerd te worden voordat wordt gestart met de behandeling met Eucras om de uitgangswaarde van de patiënt te bepalen. De leverfunctie moet gevolgd worden tijdens de behandeling met Eucras, met een interval van drie maanden, gedurende het eerste jaar en periodiek daarna. Bij patiënten die verhoogde transaminasespiegels ontwikkelen, dient een tweede leverfunctietest te worden uitgevoerd voor een bevestiging van het resultaat en daarna moeten regelmatig LFTs worden uitgevoerd totdat de afwijkingen weer zijn genormaliseerd. Indien een AST- of ALT- verhoging van driemaal ULN of hoger aanhoudt, wordt aanbevolen de behandeling met Eucras stop te zetten. Patiënten die geelzucht of andere tekenen die kunnen wijzen op leverdysfunctie ontwikkelen, dienen de behandeling met Eucras te staken.

Na het stoppen van de behandeling met Eucras en LFT-normalisatie mag de behandeling met Eucras niet herstart worden.

#### Hartfalen

De ervaring met vildagliptinebehandeling bij patiënten met congestief hartfalen volgens de functionele klasse I-II van de New York Heart Association (NYHA) is beperkt en daarom moet vildagliptine bij dit type patiënten met voorzichtigheid worden gebruikt. Er is geen ervaring met het gebruik van vildagliptine in klinische onderzoeken voor de functionele klasse III-IV van de NYHA en daarom wordt het gebruik van vildagliptine bij deze patiënten niet aanbevolen.

Aangezien metformine gecontraïndiceerd is bij patiënten met hartfalen, is Eucras gecontraïndiceerd in deze patiëntenpopulatie (zie rubriek 4.3).

#### Huidaandoeningen

In niet-klinisch toxicologisch onderzoek met vildagliptine zijn bij apen huidlesies, waaronder blaarvorming en ulceratie in de extremiteiten, gemeld (zie rubriek 5.3). Hoewel in klinisch onderzoek bij mensen geen hogere incidentie van huidlesies is waargenomen, is slechts beperkt ervaring opgedaan bij patiënten met diabetische huidcomplicaties. Daarom wordt controle op huidaandoeningen, zoals blaarvorming en ulceratie, aanbevolen in lijn met de standaardzorg voor de diabetespatiënt.

#### Chirurgie

Omdat Eucreas metformine bevat, moet de behandeling gedurende 48 uur vóór electieve chirurgie met algehele anesthesie, worden gestaakt en mag deze gewoonlijk niet worden hervat binnen 48 uur na de operatie.

#### Toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen

Intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen voor radiologisch onderzoek kan leiden tot nierfalen. Daarom moet, vanwege de actieve stof metformine, de behandeling met Eucreas worden gestaakt vóór of tijdens de test en mag deze niet binnen 48 uur na het onderzoek opnieuw worden ingezet. De behandeling mag pas worden hervat wanneer bij een nieuwe beoordeling de nierfunctie normaal is bevonden (zie rubriek 4.5).

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er zijn geen officiële interactieonderzoeken uitgevoerd met Eucreas. De volgende paragrafen zijn gebaseerd op informatie die beschikbaar is over de afzonderlijke werkzame bestanddelen.

#### Vildagliptine

Vildagliptine geeft een lage kans op interacties met gelijktijdig toegediende geneesmiddelen. Aangezien vildagliptine geen substraat van het cytochroom P (CYP) 450-enzym is en CYP450-enzymen niet remt of induceert, is interactie onwaarschijnlijk met actieve stoffen die substraten, remmers of induceerders van deze enzymen zijn.

De resultaten van klinische onderzoeken uitgevoerd met de orale antidiabetica pioglitazon, metformine en glyburide in combinatie met vildagliptine, toonden geen klinisch relevante farmacokinetische interacties in de doelgroep.

Geneesmiddeleninteractieonderzoeken met digoxine (P-glycoproteïne substraat) en warfarine (CYP2C9 substraat) bij gezonde proefpersonen toonden geen klinisch relevante farmacokinetische interacties na gelijktijdige toediening met vildagliptine.

Er zijn geneesmiddeleninteractieonderzoeken met amlodipine, ramipril, valsartan en simvastatine bij gezonde proefpersonen uitgevoerd. In deze onderzoeken zijn geen klinisch relevante farmacokinetische interacties waargenomen na gelijktijdige toediening met vildagliptine. Dit is echter niet voor de doelgroep vastgesteld.

Zoals ook voor andere orale antidiabetica geldt, kan de hypoglykemische werking van vildagliptine verminderd worden door bepaalde actieve bestanddelen waaronder thiaziden, corticosteroïden, schildkliermiddelen en sympathicomimetica.

#### Metformine

*Deze combinaties worden niet aanbevolen*

Er bestaat een verhoogd risico op melkzuuracidose bij acute alcoholintoxicatie (met name in het geval van vasten, slechte voeding of leverinsufficiëntie) vanwege het actieve bestanddeel metformine in Eucreas (zie rubriek 4.4). Het gebruik van alcohol en van geneesmiddelen die alcohol bevatten, moet vermeden worden.

Kationische actieve bestanddelen die worden geëlimineerd door renale tubulaire secretie (bijvoorbeeld cimetidine) kunnen interactie met metformine vertonen door competitie voor de gemeenschappelijke renale tubulaire transportsystemen en daardoor de eliminatie van metformine vertragen, wat het risico op melkzuuracidose kan vergroten. Een onderzoek bij gezonde vrijwilligers liet zien dat cimetidine, toegediend als tweemaal daags 400 mg, de systemische blootstelling van metformine (AUC) met 50% deed stijgen. Daarom moeten een nauwkeurige bewaking van de glykemische controle, dosisaanpassing binnen het aanbevolen schema en wijzigingen van de diabetische behandeling worden overwogen, wanneer kationische geneesmiddelen die worden geëlimineerd door middel van renale tubulaire secretie tegelijk worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen kan leiden tot nierfalen, resulterend in accumulatie van metformine en een risico op melkzuuracidose. Metformine moet vóór of op het moment van de test worden onderbroken en mag niet binnen 48 uur na het onderzoek opnieuw worden ingezet. De behandeling mag pas worden hervat wanneer bij een nieuw onderzoek de nierfunctie normaal is bevonden.

*Combinaties waarvoor bepaalde voorzorgen bij gebruik vereist zijn*

Glucocorticoïden, bèta-2-agonisten en diuretica hebben een intrinsieke hyperglykemische activiteit. De patiënt moet geïnformeerd worden en de bloedglucosecontrole moet frequenter worden uitgevoerd, in het bijzonder aan het begin van de behandeling. Indien nodig kan de dosis van Eucreas worden aangepast gedurende de gelijktijdige therapie en na het staken van de behandeling met Eucreas.

“Angiotensin convertende enzymen”-remmers (ACE-remmers) kunnen de bloedglucosespiegel verlagen. Als dit nodig is, moet de dosis van het antihyperglykemisch geneesmiddel worden aangepast tijdens de behandeling met het andere geneesmiddel en na het staken hiervan.

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van Eucreas bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek met vildagliptine bij dieren is bij hoge doses reproductietoxiciteit gebleken. Uit experimenteel onderzoek met metformine bij dieren is geen reproductietoxiciteit gebleken. Bij experimenteel onderzoek naar vildagliptine en metformine bij dieren zijn geen aanwijzingen gevonden voor teratogeniciteit, maar wel foetotoxische effecten bij maternotoxische doses (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Eucreas dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt.

In dierexperimentele onderzoeken is uitscheiding van zowel metformine als vildagliptine in de melk waargenomen. Het is niet bekend of vildagliptine wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Het is wel bekend dat metformine in de moedermelk bij de mens in kleine hoeveelheden wordt uitgescheiden. Vanwege zowel het potentiële risico op hypoglykemie bij neonaten, gerelateerd aan metformine als het gebrek aan gegevens over vildagliptine bij de mens, dient Eucreas niet te worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding (zie rubriek 4.3).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die last van duizeligheid als bijwerking hebben, moeten afzien van autorijden of het bedienen van machines.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Er zijn geen therapeutische klinische onderzoeken uitgevoerd met Eucreas. Echter, de bio-equivalentie van Eucreas met gelijktijdig toegediend vildagliptine en metformine is aangetoond (zie rubriek 5.2). De gegevens die hier zijn voorgesteld, houden verband met de gelijktijdige toediening van vildagliptine en metformine, waarbij vildagliptine is toegevoegd aan metformine. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar metformine dat is toegevoegd aan vildagliptine.

Het merendeel van de bijwerkingen was mild en van voorbijgaande aard en stopzetting van de behandeling was niet noodzakelijk. Er werd geen relatie gevonden tussen bijwerkingen en leeftijd, etniciteit, duur van de blootstelling of dagelijkse dosis.

Zeldzame gevallen van leverdysfunctie (waaronder hepatitis) zijn gemeld met vildagliptine. In deze gevallen waren de patiënten over het algemeen asymptomatisch zonder klinische gevolgen en de testresultaten van de leverfunctie bereikten weer normale waarden na het staken van de behandeling.

Gegevens van gecontroleerde monotherapieonderzoeken en add-on therapieonderzoeken die tot 24 weken duurden, toonden een incidentie van ALT- of AST-verhogingen  $\geq 3x$  ULN (geclassificeerd als aanwezig bij ten minste 2 opeenvolgende metingen of bij het laatste bezoek tijdens de behandeling) van respectievelijk 0,2%, 0,3% en 0,2% voor vildagliptine 50 mg eenmaal daags, vildagliptine 50 mg tweemaal daags en alle comparatoren. Deze verhogingen in transaminasen waren over het algemeen asymptomatisch, niet-progressief van aard en gingen niet gepaard met cholestase of geelzucht.

Zeldzame gevallen van angiooedeem zijn gemeld met vildagliptine, met vergelijkbare frequentie als in de controlegroepen. Een hoger percentage van gevallen werd gemeld wanneer vildagliptine in combinatie met een ACE-remmer werd toegediend. Het merendeel van deze gevallen was mild van ernst en van voorbijgaande aard bij voortzetten van de behandeling met vildagliptine.

De bijwerkingen die zijn gemeld bij patiënten die vildagliptine kregen in dubbelblinde onderzoeken, toegevoegd aan een metforminebehandeling (tabel 1) en als monotherapie (tabel 2), worden hieronder gerangschikt volgens systeemorgaanklasse en absolute frequentie. De bijwerkingen in tabel 3 zijn gebaseerd op gegevens uit de Samenvatting van de productkenmerken van metformine die beschikbaar is in de EU. De frequenties zijn gedefinieerd als zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 1 Bijwerkingen, gemeld bij patiënten die dagelijks vildagliptine 100 mg kregen als aanvullende behandeling bij metformine, vergeleken met placebo plus metformine in dubbelblinde onderzoeken (N=208)**

<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Vaak	Tremor
Vaak	Hoofdpijn
Vaak	Duizeligheid
Soms	Vermoeidheid
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	
Vaak	Misselijkheid
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Vaak	Hypoglykemie

In gecontroleerde klinische onderzoeken naar de combinatie van vildagliptine 100 mg per dag plus metformine werden geen gevallen gemeld van stopzetten van de behandeling vanwege bijwerkingen, noch in de groep die vildagliptine 100 mg per dag plus metformine gebruikte, noch in de groep die een behandeling met placebo plus metformine kreeg.

In klinische onderzoeken kwam hypoglykemie vaak voor bij patiënten op vildagliptine in combinatie met metformine (1%) en soms bij patiënten die placebo + metformine (0,4%) kregen. Er werden geen ernstige hypoglykemische bijwerkingen gemeld in de vildagliptinearmen.

In klinische onderzoeken veranderde het gewicht niet ten opzichte van de uitgangswaarde wanneer dagelijks 100 mg vildagliptine werd toegevoegd aan metformine (respectievelijk +0,2 kg en -1,0 kg voor vildagliptine en placebo).

#### Bijkomende informatie over de afzonderlijke actieve bestanddelen van de vaste combinatie

##### *Vildagliptine*

**Tabel 2 Bijwerkingen die bij dubbelblind onderzoek (N=1.855) werden gemeld voor patiënten op een monotherapie van vildagliptine 100 mg per dag**

<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Vaak	Duizeligheid
Soms	Hoofdpijn
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	
Soms	Constipatie
<b>Skeletspiersletsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Soms	Artralgie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Soms	Hypoglykemie
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Zeer zelden	Infectie van de bovenste luchtwegen
Zeer zelden	Nasofaryngitis
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Soms	Perifeer oedeem

De totale incidentie van terugtrekking uit de gecontroleerde monotherapie-onderzoeken vanwege bijwerkingen was niet hoger bij patiënten die dagelijks 100 mg vildagliptine kregen (0,3%) dan bij patiënten die placebo (0,6%) of comparator-geneesmiddelen (0,5%) kregen.

In vergelijkende gecontroleerde monotherapie-onderzoeken werd soms hypoglykemie gemeld bij 0,4% (7 van de 1.855) van de patiënten die dagelijks werden behandeld met 100 mg vildagliptine, in vergelijking met 0,2% (2 van de 1.082) van de patiënten in de groepen die met een actieve comparator of placebo werden behandeld, zonder meldingen van ernstige bijwerkingen.

In klinische onderzoeken veranderde het gewicht niet ten opzichte van de uitgangswaarde wanneer dagelijks 100 mg vildagliptine werd toegediend als monotherapie (respectievelijk -0,3 kg en -1,3 kg voor vildagliptine en placebo).

### *Metformine*

**Tabel 3 Bekende bijwerkingen als gevolg van het bestanddeel metformine**

<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Zeer zelden	Daling van vitamine B <sub>12</sub> -absorptie en melkzuuracidose*
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Vaak	Metaalachtige smaak
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Misselijkheid, braken, diarree, buikpijn en verlies van eetlust
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Zeer zelden	Abnormale leverfunctietest of hepatitis**
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Zeer zelden	Huidreacties, zoals erythema, pruritus en urticaria

*\*Zeer zelden is een daling in de vitamine B<sub>12</sub>-absorptie in combinatie met een daling in de serumspiegels waargenomen bij patiënten die langdurig werden behandeld met metformine. Deze etiologie moet worden overwogen wanneer een patiënt zich presenteert met megaloblastische anemie.*

*\*\*Geïsoleerde gevallen van een afwijkende leverfunctietest of hepatitis die vanzelf verdwenen bij staking van de behandeling met metformine.*

Maagdarmsstelselaandoeningen komen het meest voor tijdens de start van de behandeling en verdwijnen spontaan in de meeste gevallen. Om deze te vermijden, wordt aanbevolen metformine in 2 dagelijkse doses in te nemen tijdens of na de maaltijd. Een langzame toename van de dosis kan ook de gastrointestinale verdraagbaarheid verbeteren.

## **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gevallen van overdosering met Eucreas beschikbaar.

### *Vildagliptine*

De informatie over overdosering met vildagliptine is beperkt.

De informatie over de mogelijke symptomen van overdosering met vildagliptine is afkomstig van een tolerantieonderzoek met toenemende dosis bij gezonde proefpersonen die gedurende 10 dagen vildagliptine kregen. Bij een dosis van 400 mg waren er drie gevallen van spierpijn en afzonderlijke gevallen van lichte en voorbijgaande paresthesie, koorts, oedeem en een tijdelijke verhoging van de lipasespiegels. Bij doses van 600 mg vertoonde één proefpersoon oedeem aan voeten en handen en een verhoging van creatinefosfokinase (CPK), AST, C-reactief proteïne (CRP) en myoglobinespiegels. Drie andere proefpersonen vertoonden oedeem in de voeten met in twee gevallen paresthesie. Alle symptomen en laboratoriumafwijkingen verdwenen zonder dat behandeling noodzakelijk was na het stopzetten van de onderzoeksmedicatie.

### *Metformine*

Een grote overdosering van metformine (of een co-existent risico van melkzuuracidose) kan leiden tot melkzuuracidose. Dit vormt een medische noodsituatie die behandeling in het ziekenhuis vereist.

### Therapie

De meest doeltreffende methode voor het verwijderen van metformine is hemodialyse. Vildagliptine kan echter niet worden verwijderd door middel van hemodialyse, hoewel het belangrijkste hydrolysemetaboliet (LAY 151) wel verwijderd kan worden. Ondersteunende therapie wordt aanbevolen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Combinaties van orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, ATC-code: A10BD08

Eucreas combineert twee antihyperglykemische geneesmiddelen met complementaire werkingsmechanismen ter verbetering van de glykemische controle voor patiënten met type 2- diabetes: vildagliptine behoort tot de categorie van eilandjesstimulatoren en metforminehydrochloride behoort tot de biguanidengroep.

Vildagliptine, behorend tot de groep van eilandjesstimulatoren, is een krachtige en selectieve dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) remmer. Metformine werkt voornamelijk door het verminderen van de endogene leverglucoseproductie.

Vildagliptine toegediend aan patiënten bij wie de glykemische controle ondanks behandeling met een metforminemonotherapie niet voldoende was, resulteerde na een behandeling van zes maanden in bijkomende, statistisch significante gemiddelde reducties van het HbA<sub>1c</sub> in vergelijking met de placebogroep (verschillen tussen de groepen van -0,7% tot -1,1% voor respectievelijk vildagliptine 50 mg en 100 mg). Het percentage patiënten die een daling in HbA<sub>1c</sub> van  $\geq 0,7\%$  bereikten ten opzichte van de uitgangswaarde was statistisch significant hoger in beide groepen die vildagliptine plus metformine gebruikten (respectievelijk 46% en 60%) ten opzichte van de groep die metformine plus placebo gebruikte (20%).

### Vildagliptine

Vildagliptine werkt voornamelijk door het remmen van DPP-4, het enzym dat verantwoordelijk is voor de degradatie van de incretinehormonen GLP-1 (glucagon-like peptide-1) en GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide).



De toediening van vildagliptine heeft een snelle en volledige remming van de activiteit van het DPP-4 enzym tot gevolg, resulterend in verhoogde nuchtere en postprandiale endogene spiegels van de incretinehormonen GLP-1 en GIP.

Door de endogene spiegels van deze incretinehormonen te verhogen, stimuleert vildagliptine de gevoeligheid van de bètacellen voor glucose. Hierdoor wordt een verbeterde afgifte van glucoseafhankelijke insuline verkregen. Behandeling met vildagliptine 50-100 mg per dag bij patiënten met type 2-diabetes verbeterde de markers van de bèta-celfunctie, waaronder HOMA- $\beta$  (Homeostasis Model Assessment- $\beta$ ), de pro-insuline tot insuline verhouding, en metingen van de bèta-celgevoeligheid uit de frequent uitgevoerde maaltijd-tolerantietest. Bij niet-diabetische (normale glykemische) personen stimuleert vildagliptine de afgifte van insuline niet en vermindert het de glucosespiegels niet.

Door de endogene GLP-1-spiegels te verhogen, stimuleert vildagliptine ook de gevoeligheid van de alfacellen voor glucose, hetgeen resulteert in een glucagonafscheiding die beter past bij de glucosespiegel.

De sterkere verhoging in de verhouding insuline/glucagon tijdens hyperglykemie als gevolg van verhoogde incretinehormoonspiegels, leidt tot een verlaagde nuchtere en postprandiale glucoseproductie door de lever, hetgeen tot verlaagde glykemie leidt.

Het bekende effect van de verhoging van de GLP-1-spiegels, vertraging van de maaglediging, is bij de behandeling met vildagliptine niet waargenomen.

### Metformine

Metformine is een biguanide met antihyperglykemische effecten en verlaagt zowel het basale als het postprandiale plasmagluucose. Het stimuleert de insulinesecretie niet en veroorzaakt dus geen hypoglykemie of gewichtstoename.

Metformine kan via drie verschillende mechanismen zijn glucoseverlagende effect uitoefenen:

- door vermindering van de leverglucoseproductie door middel van het remmen van gluconeogenese en glycogenolyse;
- in spierweefsel door de gevoeligheid voor insuline licht te verhogen, waarmee de perifere glucoseopname en het verbruik worden verbeterd;
- door de glucoseabsorptie in de darmen te vertragen.

Metformine stimuleert de intracellulaire glycogeensynthese door de glycogeensynthese te beïnvloeden, en het verhoogt de transportcapaciteit van specifieke typen glucosetransporters in de membraan (GLUT-1 en GLUT-4).

Bij de mens heeft metformine, onafhankelijk van haar werking op de glykemie, gunstige effecten op het lipidenmetabolisme. Dit is voor therapeutische doses in gecontroleerde, middellange of langdurige klinische onderzoeken aangetoond: metformine verlaagt de serumspiegels van totaal cholesterol, LDL-cholesterol en de triglyceridenspiegel.

Uit het prospectieve gerandomiseerde UKPDS-onderzoek (UK Prospective Diabetes Study) is het gunstige lange-termijn-voordeel gebleken van een intensieve bloedglucosecontrole bij type 2-diabetes. Een analyse van de resultaten van patiënten met overgewicht, behandeld met metformine na falen van alleen een dieet, heeft aangetoond:

- een significante vermindering van het absolute risico op een diabetesgerelateerde complicatie in de metforminegroep (29,8 voorvallen/1.000 patiëntjaren) versus alleen dieet (43,3 voorvallen/1.000 patiëntjaren),  $p=0,0023$  en versus de gecombineerde sulfonylureum- en insulinemonotherapie-groepen (40,1 voorvallen/1.000 patiëntjaren),  $p=0,0034$ ;
- een significante vermindering van het absolute risico op diabetesgerelateerde mortaliteit: metformine 7,5 voorvallen/1.000 patiëntjaren, alleen dieet 12,7 voorvallen/1.000 patiëntjaren,  $p=0,017$ ;

- een significante vermindering van het absolute risico op totale mortaliteit: metformine 13,5 voorvallen/1.000 patiëntjaren versus alleen dieet 20,6 voorvallen/1.000 patiëntjaren ( $p=0,011$ ) en versus de gecombineerde sulfonyleureum- en insulinemonotherapiegroepen 18,9 voorvallen/1.000 patiëntjaren ( $p=0,021$ );
- een significante vermindering van het absolute risico op een myocardinfarct: metformine 11 voorvallen/1.000 patiëntjaren, alleen dieet 18 voorvallen/1.000 patiëntjaren ( $p=0,01$ ).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Eucreas

#### Absorptie

Bio-equivalentie is aangetoond tussen Eucreas in drie doses (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg en 50 mg/1000 mg) ten opzichte van de vrije combinatie vildagliptine en metformine-hydrochloride-tabletten in overeenkomende doses.

Voedsel heeft geen invloed op de mate en snelheid van de absorptie van vildagliptine uit Eucreas. De snelheid en de mate van absorptie van metformine uit Eucreas 50 mg/1000 mg daalden wanneer het met voedsel werd gegeven. Dit werd weerspiegeld in een daling van  $C_{max}$  met 26%, AUC met 7% en in een vertraagde  $T_{max}$  (2,0 tot 4,0 uur).

De farmacokinetische eigenschappen van de afzonderlijke actieve bestanddelen van Eucreas zijn als volgt:

### Vildagliptine

#### Absorptie

Na orale toediening in nuchtere toestand wordt vildagliptine snel geabsorbeerd waarbij de piekplasmaconcentraties na 1,7 uur optraden. Voedsel vertraagt de tijd tot de piekplasmaconcentratie enigszins tot 2,5 uur, maar verandert niet de totale blootstelling (AUC). Toediening van vildagliptine met voedsel resulteerde in een verlaagde  $C_{max}$  (19%) vergeleken met het doseren in nuchtere toestand. De grootte van deze verandering was echter niet klinisch significant en vildagliptine kan dus zowel met als zonder voedsel worden ingenomen. De absolute biologische beschikbaarheid is 85%.

#### Verdeling

De plasmaeiwitbinding van vildagliptine is laag (9,3%) en vildagliptine wordt gelijkmatig verdeeld over het plasma en de rode bloedcellen. Het gemiddelde verdelingsvolume van vildagliptine in "steady state" na intraveneuze toediening ( $V_{ss}$ ) is 71 liter, hetgeen wijst op een extravasculaire verdeling.

#### Biotransformatie

Metabolisme is de voornaamste eliminatieroute voor vildagliptine bij de mens (69% van de dosis). De voornaamste metaboliet (LAY 151) is farmacologisch inactief en is het hydrolyseproduct van de cyaanogroep (57% van de dosis), gevolgd door het amidehydrolyseproduct (4% van de dosis). DPP-4 draagt gedeeltelijk bij aan de hydrolyse van vildagliptine op basis van een *in vivo* onderzoek bij DPP-4 deficiënte ratten. Vildagliptine wordt niet door CYP 450-enzymen kwantificeerbaar omgezet. Men verwacht daarom niet dat de metabolische klaring van vildagliptine beïnvloed wordt door gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die het CYP 450-enzym remmen en/of induceren. Uit *in vitro* onderzoeken is gebleken dat vildagliptine de CYP 450-enzymen niet remt of induceert. Daarom is het niet waarschijnlijk dat vildagliptine de metabolische klaring beïnvloedt van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die door CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 of CYP 3A4/5 worden gemetaboliseerd.

#### Eliminatie

Na orale toediening van [ $^{14}C$ ]-gemerkt vildagliptine wordt ongeveer 85% van de dosis in de urine uitgescheiden en 15% van de dosis in de feces aangetroffen. Renale uitscheiding van het onveranderd vildagliptine vormt 23% van de dosis na orale toediening. Na intraveneuze toediening aan gezonde proefpersonen zijn de totale plasma- en renale klaring van vildagliptine respectievelijk 41 en 13 l/uur.

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd na intraveneuze toediening is ongeveer 2 uur. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd na orale toediening is ongeveer 3 uur.

#### *Lineariteit/niet-lineariteit*

De  $C_{max}$  voor vildagliptine en het gebied onder de plasmaconcentratie-versus tijdcurve (AUC) namen op een ongeveer dosisproportionele wijze toe over het therapeutische dosisbereik.

#### *Kenmerken bij patiënten*

**Geslacht:** Er zijn geen klinisch significante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van vildagliptine tussen gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen over een brede leeftijdsschaal en lichaamsmassa-index (BMI). De DPP-4 remming door vildagliptine wordt niet beïnvloed door het geslacht.

**Leeftijd:** Bij gezonde oudere proefpersonen ( $\geq 70$  jaar) is een verhoging waargenomen van de totale blootstelling aan vildagliptine (100 mg eenmaaldaags) met 32%, met een toename van 18% in de piekplasmaconcentratie in vergelijking met gezonde jongere proefpersonen (18-40 jaar). Deze veranderingen worden echter niet klinisch relevant geacht. De DPP-4 remming door vildagliptine wordt niet beïnvloed door leeftijd.

**Leverfunctiestoornissen:** Bij proefpersonen met lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh A-C) zijn er geen klinisch significante veranderingen (maximum ~30%) in de blootstelling aan vildagliptine waargenomen.

**Nierfunctiestoornissen:** Bij proefpersonen met lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornissen werd een verhoging in de systemische blootstelling aan vildagliptine waargenomen ( $C_{max}$  8-66%; AUC 32-134%) en een verlaging van de totale lichaamsklaring in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie.

**Etniciteit:** Beperkte gegevens suggereren dat etniciteit niet van invloed is op de farmacokinetiek van vildagliptine.

#### Metformine

##### *Absorptie*

Na een orale dosis metformine werd de maximale plasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) bereikt na ongeveer 2,5 uur. De absolute biologische beschikbaarheid van een 500 mg metforminetablet is bij gezonde proefpersonen ongeveer 50-60%. Na een orale dosis was de niet-geabsorbeerde fractie die in de feces werd teruggevonden 20-30%.

Na orale toediening blijkt de absorptie van metformine verzadigbaar en onvolledig. Verondersteld wordt dat de farmacokinetiek van de absorptie van metformine niet lineair is. Bij normale metforminedoses en dosisschema's worden de steady state-plasmaconcentraties binnen 24-48 uur bereikt. Deze zijn in het algemeen lager dan 1  $\mu\text{g/ml}$ . In gecontroleerde klinische onderzoeken bleken de maximale metformineplasmaconcentraties ( $C_{max}$ ) niet hoger te worden dan 4  $\mu\text{g/ml}$ , zelfs niet bij maximale doses.

Als gevolg van voedsel wordt de mate van metformineabsorptie enigszins vertraagd en gereduceerd. Na toediening van een dosis van 850 mg was de plasmapijkconcentratie 40% lager, de AUC was afgenomen met 25% en de tijdsduur tot de piekplasmaconcentratie was met 35 minuten verlengd. De klinische relevantie van deze afname is niet bekend.

##### *Verdeling*

De plasmaeiwitbinding is verwaarloosbaar. Metformine wordt over de erythrocyten verdeeld. Het gemiddelde verdelingsvolume ( $V_d$ ) had een bereik tussen 63-276 liter.

##### *Metabolisme*

Metformine wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. Bij mensen zijn geen metabolieten geïdentificeerd.

### *Eliminatie*

Metformine wordt geëlimineerd door middel van uitscheiding via de nieren. De nierklaring van metformine is > 400 ml/min, hetgeen betekent dat metformine wordt geëlimineerd door middel van glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. Na een orale dosis is de schijnbare terminale eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 6,5 uur. Wanneer de nierfunctie verminderd is, neemt de nierklaring evenredig aan die van creatinine af en zodoende wordt de eliminatiehalfwaardetijd verlengd, hetgeen leidt tot verhoogde spiegels van metformine in plasma.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Dierexperimenteel onderzoek van maximaal 13 weken is uitgevoerd met de gecombineerde bestanddelen van Eucreas. Er zijn in verband met deze combinatie geen nieuwe toxiciteiten aangetroffen. De volgende gegevens zijn bevindingen van onderzoeken die met vildagliptine en metformine afzonderlijk zijn uitgevoerd.

#### Vildagliptine

Vertragingen van intracardiale impulsgeleiding zijn bij honden waargenomen met een geen-effectdosis van 15 mg/kg (7-voudige menselijke blootstelling gebaseerd op  $C_{max}$ ).

Accumulatie van alveolaire schuimmacrofagen in de long werd waargenomen bij ratten en muizen. De geen-effectdosis bij ratten was 25 mg/kg (5-voudige menselijke blootstelling gebaseerd op AUC) en 750 mg/kg bij muizen (142-voudige menselijke blootstelling).

Gastrointestinale symptomen, in het bijzonder zachte feces, slijmerige feces, diarree en bij hogere doses bloed in de feces, zijn waargenomen bij honden. Een geen-effectniveau, is niet vastgesteld.

Vildagliptine bleek niet mutageen in conventionele *in vitro* en *in vivo* testen voor genotoxiciteit.

In een onderzoek naar fertiliteit en vroege embryonale ontwikkeling bij ratten werd geen bewijs gevonden van verminderde vruchtbaarheid, reproductieve vermogen of vroege embryonale ontwikkeling als gevolg van vildagliptine. Embryofoetale toxiciteit is onderzocht bij ratten en konijnen. Een verhoogde incidentie van misvormingen aan de ribben (wavy ribs) is waargenomen bij ratten in samenhang met verminderde maternale lichaamsgewichtparameters, bij een geen-effectdosis van 75 mg/kg (10-voudige menselijke blootstelling). Bij konijnen werden een verminderd foetaal gewicht en skeletafwijkingen, kenmerkend voor vertragingen in de ontwikkeling, alleen waargenomen bij ernstige maternale toxiciteit bij een geen-effectdosis van 50 mg/kg (9-voudige menselijke blootstelling). Er is onderzoek verricht naar de pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten. Bij een dosis van meer dan 150 mg/kg trad maternale toxiciteit op, waaronder een voorbijgaande daling van het lichaamsgewicht en een verminderde motorische activiteit in de F1-generatie.

Een twee jaar durend carcinogeniciteitsonderzoek werd uitgevoerd bij ratten bij orale doses tot 900 mg/kg (ongeveer 200 maal de menselijke blootstelling bij de maximaal aanbevolen dosis). Er werd geen toename in tumoren waargenomen die aan vildagliptine kon worden toegeschreven. Een ander tweejarig onderzoek naar carcinogeniciteit is uitgevoerd bij muizen met orale doses tot 1000 mg/kg. Er is een verhoging in de incidentie van mammaire adenocarcinomen en hemangiosarcomen waargenomen bij een geen-effectdosis van respectievelijk 500 mg/kg (59-voudige menselijke blootstelling) en 100 mg/kg (16-voudige menselijke blootstelling). De verhoging in de incidentie van deze tumoren bij muizen wordt verondersteld geen significant risico voor de mens te vormen. Dit is vanwege de niet-genotoxiciteit van vildagliptine en de belangrijkste metaboliet, het voorkomen van tumoren bij alleen één diersoort, en de hoge systemische blootstellingsverhoudingen waarbij de tumoren zijn waargenomen.

In een toxicologisch onderzoek gedurende 13 weken bij cynomolgus apen werden huidletsels gemeld bij doses  $\geq 5$  mg/kg/dag. Deze werden consequent aangetroffen ter hoogte van de extremiteiten (handen, voeten, oren en staart). Bij 5 mg/kg/dag (ongeveer equivalent aan de menselijke AUC-blootstelling bij de 100 mg dosis) werden alleen blaren waargenomen. Deze waren omkeerbaar ondanks het voorzetten van

de behandeling en werden niet in verband gebracht met histopathologische afwijkingen. Schilferende, vervellende huid, korstjes en zweren op de staart met gecorreleerde histopathologische veranderingen werden waargenomen bij doses  $\geq 20$  mg/kg/dag (ongeveer 3 keer de menselijke AUC-blootstelling bij de 100 mg dosis). Necrotische wonden op de staart werden waargenomen bij een dosis van  $\geq 80$  mg/kg/dag. Huidlesies waren niet omkeerbaar bij apen die waren behandeld met een dosis van 160 mg/kg/dag gedurende een herstelperiode van vier weken.

#### Metformine

Uit niet-klinische gegevens over metformine blijkt geen speciaal risico voor mensen op basis van conventioneel onderzoek naar veiligheidsfarmacologie, herhaalde-dosis-toxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### *Tabletkern:*

Hydroxypropylcellulose  
Magnesiumstearaat

#### *Filmomhulling:*

Hypromellose  
Titaniumdioxide (E 171)  
IJzeroxide, geel (E 172)  
Macrogol 4000  
Talk

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

18 maanden

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking (blisterverpakking) ter bescherming tegen vocht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Aluminium/Aluminium (PA/Al/PVC//Al) blisterverpakking  
Verkrijgbaar in verpakkingen met 10, 30, 60, 120, 180 of 360 filmomhulde tabletten en in multi-verpakkingen met 120 (2x60), 180 (3x60) of 360 (6x60) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten en tabletsterktes worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Verenigd Koninkrijk

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/07/425/001–006

EU/1/07/425/013–015

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

14.11.2007

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

30.10.2008

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Eucreas 50 mg/1000 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg vildagliptine en 1000 mg metforminehydrochloride (dit komt overeen met 780 mg metformine).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet

Donkergele, ovale filmomhulde tablet met schuine rand, met de inscriptie “NVR” aan de ene zijde en “FLO” aan de andere zijde.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Eucreas is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met type 2-diabetes mellitus bij wie onvoldoende glykemische controle wordt verkregen met oraal metformine alleen met de maximaal verdraagbare dosis of die al behandeld worden met de combinatie vildagliptine en metformine als afzonderlijke tabletten.

### **4.2 Dosis en wijze van toediening**

#### Volwassenen

Afhankelijk van de huidige dosis metformine die de patiënt neemt, kan het gebruik van Eucreas gestart worden met de tabletsterkte 50 mg/850 mg of 50 mg/1000 mg tweemaal daags, één tablet ‘s ochtends en de andere ‘s avonds. De aanbevolen dagelijkse dosis is 100 mg vildagliptine plus 2000 mg metforminehydrochloride.

Patiënten die vildagliptine en metformine in afzonderlijke tabletten gebruiken, kunnen worden overgeschakeld op Eucreas met daarin dezelfde doses van beide componenten.

Hogere doses dan 100 mg vildagliptine worden niet aanbevolen.

Er is geen klinische ervaring opgedaan met vildagliptine en metformine als drievoudige combinatie met andere antidiabetische geneesmiddelen.

Inname van Eucreas tijdens of onmiddellijk na de maaltijd kan de gastrointestinale symptomen geassocieerd met metformine verminderen (zie rubriek 5.2).

#### Aanvullende informatie voor speciale populaties

##### *Nierfunctiestoornis*

Eucreas mag niet worden gebruikt bij patiënten met een creatinineklaring < 60 ml/min (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

##### *Leverfunctiestoornis*

Eucreas mag niet worden gebruikt bij patiënten met een leverfunctiestoornis, waaronder patiënten met een alanineaminotransferase (ALT) of aspartaataminotransferase (AST) > 3x de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) voorafgaand aan de behandeling (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.8).

#### *Ouderen (≥ 65 jaar)*

Aangezien metformine via de nieren wordt uitgescheiden en bij ouderen de nierfunctie vaak verzwakt is, wordt aangeraden bij ouderen die Eucreas innemen de nierfunctie regelmatig te controleren (zie rubriek 4.4). Eucreas is niet onderzocht voor het gebruik bij patiënten ouder dan 75 jaar. Het gebruik van Eucreas bij deze populatie wordt daarom niet aanbevolen.

#### *Kinderen (< 18 jaar)*

Eucreas wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en adolescenten vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor één van de hulpstoffen
- Diabetische ketoacidose of precoma diabeticum
- Nierfalen of nierfunctiestoornissen, gedefinieerd als een creatinineklaring < 60 ml/min (zie rubriek 4.4)
- Acute aandoeningen die de nierfunctie kunnen aantasten, bijvoorbeeld:
  - dehydratie,
  - ernstige infecties,
  - shock,
  - intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen (zie rubriek 4.4).
- Acute of chronische ziekten die weefselhypoxie kunnen veroorzaken, bijvoorbeeld:
  - hartfalen of respiratoir falen,
  - recent myocardinfarct,
  - shock.
- Leverfunctiestoornissen (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8)
- Acute alcoholvergiftiging, alcoholisme
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6)

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Algemeen

Eucreas is geen vervanger van insuline bij insulineafhankelijke patiënten en mag niet worden gebruikt bij patiënten met type 1-diabetes.

#### Melkzuuracidose

Melkzuuracidose komt zeer zelden voor, maar is een ernstige stofwisselingscomplicatie die kan ontstaan als gevolg van een metformineaccumulatie. Gerapporteerde gevallen van melkzuuracidose bij patiënten die metformine gebruiken, kwamen voornamelijk voor bij diabetische patiënten met significant nierfalen. Bij patiënten met verstoorde leverfunctie kan de klaring van lactaat beperkt zijn. De incidentie van melkzuuracidose kan en moet worden verminderd waarbij ook de andere geassocieerde risicofactoren moeten worden geëvalueerd, bijvoorbeeld slecht gecontroleerde diabetes, ketose, langdurig vasten, overmatig alcoholgebruik, leverfunctiestoornissen en alle omstandigheden die verband houden met hypoxie (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

#### *Diagnose van melkzuuracidose*

Melkzuuracidose wordt gekenmerkt door acidotische dyspneu, buikpijn en hypothermie gevolgd door coma. De laboratoriumdiagnostiek laat een verlaagde bloed-pH, plasmalactaatspiegels hoger dan 5 mmol/l en verhoogde anion gap en lactaat/pyruvaat-ratio zien. Als metabole acidose wordt vermoed,



dient de behandeling met het geneesmiddel te worden stopgezet en moet de patiënt onmiddellijk in het ziekenhuis worden opgenomen (zie rubriek 4.9).

#### Nierfunctiestoornissen

Aangezien metformine wordt uitgescheiden door de nieren, moeten de serumcreatinineconcentraties regelmatig worden gecontroleerd:

- tenminste eenmaal per jaar bij patiënten met een normale nierfunctie.
- tenminste twee tot vier maal per jaar bij patiënten met serumcreatininespiegels die tegen de bovengrens van de normaalwaarde zitten en bij oudere patiënten.

Nierfunctiestoornissen bij ouderen komen frequent voor en zijn asymptomatisch. Extra voorzichtigheid is geboden in die gevallen waar de nierfunctie gestoord zou kunnen raken, bijvoorbeeld bij het starten van een anti-hypertensiebehandeling, een diuretische behandeling of een behandeling met een NSAID.

#### Leverfunctiestoornissen

Patiënten met leverfunctiestoornissen, waaronder patiënten met ALT of AST > 3x ULN voorafgaand aan de behandeling, mogen niet met Eucras behandeld worden (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.8).

#### *Leverenzymcontrole*

Zeldzame gevallen van leverdysfunctie (waaronder hepatitis) zijn gemeld met vildagliptine. In deze gevallen waren de patiënten over het algemeen asymptomatisch zonder klinische gevolgen en de testresultaten van de leverfunctie bereikten weer normale waarden na het staken van de behandeling. Leverfunctietests (LFTs) dienen uitgevoerd te worden voordat wordt gestart met de behandeling met Eucras om de uitgangswaarde van de patiënt te bepalen. De leverfunctie moet gevolgd worden tijdens de behandeling met Eucras, met een interval van drie maanden, gedurende het eerste jaar en periodiek daarna. Bij patiënten die verhoogde transaminasespiegels ontwikkelen, dient een tweede leverfunctietest te worden uitgevoerd voor een bevestiging van het resultaat en daarna moeten regelmatig LFTs worden uitgevoerd totdat de afwijkingen weer zijn genormaliseerd. Indien een AST- of ALT- verhoging van driemaal ULN of hoger aanhoudt, wordt aanbevolen de behandeling met Eucras stop te zetten. Patiënten die geelzucht of andere tekenen die kunnen wijzen op leverdysfunctie ontwikkelen, dienen de behandeling met Eucras te staken.

Na het stoppen van de behandeling met Eucras en LFT-normalisatie mag de behandeling met Eucras niet herstart worden.

#### Hartfalen

De ervaring met vildagliptinebehandeling bij patiënten met congestief hartfalen volgens de functionele klasse I-II van de New York Heart Association (NYHA) is beperkt en daarom moet vildagliptine bij dit type patiënten met voorzichtigheid worden gebruikt. Er is geen ervaring met het gebruik van vildagliptine in klinische onderzoeken voor de functionele klasse III-IV van de NYHA en daarom wordt het gebruik van vildagliptine bij deze patiënten niet aanbevolen.

Aangezien metformine gecontraïndiceerd is bij patiënten met hartfalen, is Eucras gecontraïndiceerd in deze patiëntenpopulatie (zie rubriek 4.3).

#### Huidaandoeningen

In niet-klinisch toxicologisch onderzoek met vildagliptine zijn bij apen huidlesies, waaronder blaarvorming en ulceratie in de extremiteiten, gemeld (zie rubriek 5.3). Hoewel in klinisch onderzoek bij mensen geen hogere incidentie van huidlesies is waargenomen, is slechts beperkt ervaring opgedaan bij patiënten met diabetische huidcomplicaties. Daarom wordt controle op huidaandoeningen, zoals blaarvorming en ulceratie, aanbevolen in lijn met de standaardzorg voor de diabetespatiënt.

#### Chirurgie

Omdat Eucreas metformine bevat, moet de behandeling gedurende 48 uur vóór electieve chirurgie met algehele anesthesie, worden gestaakt en mag deze gewoonlijk niet worden hervat binnen 48 uur na de operatie.

#### Toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen

Intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen voor radiologisch onderzoek kan leiden tot nierfalen. Daarom moet, vanwege de actieve stof metformine, de behandeling met Eucreas worden gestaakt vóór of tijdens de test en mag deze niet binnen 48 uur na het onderzoek opnieuw worden ingezet. De behandeling mag pas worden hervat wanneer bij een nieuwe beoordeling de nierfunctie normaal is bevonden (zie rubriek 4.5).

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er zijn geen officiële interactieonderzoeken uitgevoerd met Eucreas. De volgende paragrafen zijn gebaseerd op informatie die beschikbaar is over de afzonderlijke werkzame bestanddelen.

#### Vildagliptine

Vildagliptine geeft een lage kans op interacties met gelijktijdig toegediende geneesmiddelen. Aangezien vildagliptine geen substraat van het cytochroom P (CYP) 450-enzym is en CYP450-enzymen niet remt of induceert, is interactie onwaarschijnlijk met actieve stoffen die substraten, remmers of induceerders van deze enzymen zijn.

De resultaten van klinische onderzoeken uitgevoerd met de orale antidiabetica pioglitazon, metformine en glyburide in combinatie met vildagliptine, toonden geen klinisch relevante farmacokinetische interacties in de doelgroep.

Geneesmiddeleninteractieonderzoeken met digoxine (P-glycoproteïne substraat) en warfarine (CYP2C9 substraat) bij gezonde proefpersonen toonden geen klinisch relevante farmacokinetische interacties na gelijktijdige toediening met vildagliptine.

Er zijn geneesmiddeleninteractieonderzoeken met amlodipine, ramipril, valsartan en simvastatine bij gezonde proefpersonen uitgevoerd. In deze onderzoeken zijn geen klinisch relevante farmacokinetische interacties waargenomen na gelijktijdige toediening met vildagliptine. Dit is echter niet voor de doelgroep vastgesteld.

Zoals ook voor andere orale antidiabetica geldt, kan de hypoglykemische werking van vildagliptine verminderd worden door bepaalde actieve bestanddelen waaronder thiaziden, corticosteroïden, schildkliermiddelen en sympathicomimetica.

#### Metformine

*Deze combinaties worden niet aanbevolen*

Er bestaat een verhoogd risico op melkzuuracidose bij acute alcoholintoxicatie (met name in het geval van vasten, slechte voeding of leverinsufficiëntie) vanwege het actieve bestanddeel metformine in Eucreas (zie rubriek 4.4). Het gebruik van alcohol en van geneesmiddelen die alcohol bevatten, moet vermeden worden.

Kationische actieve bestanddelen die worden geëlimineerd door renale tubulaire secretie (bijvoorbeeld cimetidine) kunnen interactie met metformine vertonen door competitie voor de gemeenschappelijke renale tubulaire transportsystemen en daardoor de eliminatie van metformine vertragen, wat het risico op melkzuuracidose kan vergroten. Een onderzoek bij gezonde vrijwilligers liet zien dat cimetidine, toegediend als tweemaal daags 400 mg, de systemische blootstelling van metformine (AUC) met 50% deed stijgen. Daarom moeten een nauwkeurige bewaking van de glykemische controle, dosisaanpassing binnen het aanbevolen schema en wijzigingen van de diabetische behandeling worden overwogen, wanneer kationische geneesmiddelen die worden geëlimineerd door middel van renale tubulaire secretie tegelijk worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen kan leiden tot nierfalen, resulterend in accumulatie van metformine en een risico op melkzuuracidose. Metformine moet vóór of op het moment van de test worden onderbroken en mag niet binnen 48 uur na het onderzoek opnieuw worden ingezet. De behandeling mag pas worden hervat wanneer bij een nieuw onderzoek de nierfunctie normaal is bevonden.

#### *Combinaties waarvoor bepaalde voorzorgen bij gebruik vereist zijn*

Glucocorticoïden, bèta-2-agonisten en diuretica hebben een intrinsieke hyperglykemische activiteit. De patiënt moet geïnformeerd worden en de bloedglucosecontrole moet frequenter worden uitgevoerd, in het bijzonder aan het begin van de behandeling. Indien nodig kan de dosis van Eucreas worden aangepast gedurende de gelijktijdige therapie en na het staken van de behandeling met Eucreas.

“Angiotensin convertende enzymen”-remmers (ACE-remmers) kunnen de bloedglucosespiegel verlagen. Als dit nodig is, moet de dosis van het antihyperglykemisch geneesmiddel worden aangepast tijdens de behandeling met het andere geneesmiddel en na het staken hiervan.

## **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van Eucreas bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek met vildagliptine bij dieren is bij hoge doses reproductietoxiciteit gebleken. Uit experimenteel onderzoek met metformine bij dieren is geen reproductietoxiciteit gebleken. Bij experimenteel onderzoek naar vildagliptine en metformine bij dieren zijn geen aanwijzingen gevonden voor teratogeniciteit, maar wel foetotoxische effecten bij maternotoxische doses (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Eucreas dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt.

In dierexperimentele onderzoeken is uitscheiding van zowel metformine als vildagliptine in de melk waargenomen. Het is niet bekend of vildagliptine wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Het is wel bekend dat metformine in de moedermelk bij de mens in kleine hoeveelheden wordt uitgescheiden. Vanwege zowel het potentiële risico op hypoglykemie bij neonaten, gerelateerd aan metformine als het gebrek aan gegevens over vildagliptine bij de mens, dient Eucreas niet te worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding (zie rubriek 4.3).

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die last van duizeligheid als bijwerking hebben, moeten afzien van autorijden of het bedienen van machines.

## **4.8 Bijwerkingen**

Er zijn geen therapeutische klinische onderzoeken uitgevoerd met Eucreas. Echter, de bio-equivalentie van Eucreas met gelijktijdig toegediend vildagliptine en metformine is aangetoond (zie rubriek 5.2). De gegevens die hier zijn voorgesteld, houden verband met de gelijktijdige toediening van vildagliptine en metformine, waarbij vildagliptine is toegevoegd aan metformine. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar metformine dat is toegevoegd aan vildagliptine.

Het merendeel van de bijwerkingen was mild en van voorbijgaande aard en stopzetting van de behandeling was niet noodzakelijk. Er werd geen relatie gevonden tussen bijwerkingen en leeftijd, etniciteit, duur van de blootstelling of dagelijkse dosis.

Zeldzame gevallen van leverdysfunctie (waaronder hepatitis) zijn gemeld met vildagliptine. In deze gevallen waren de patiënten over het algemeen asymptomatisch zonder klinische gevolgen en de testresultaten van de leverfunctie bereikten weer normale waarden na het staken van de behandeling.

Gegevens van gecontroleerde monotherapieonderzoeken en add-on therapieonderzoeken die tot 24 weken duurden, toonden een incidentie van ALT- of AST-verhogingen  $\geq 3x$  ULN (geclassificeerd als aanwezig bij ten minste 2 opeenvolgende metingen of bij het laatste bezoek tijdens de behandeling) van respectievelijk 0,2%, 0,3% en 0,2% voor vildagliptine 50 mg eenmaal daags, vildagliptine 50 mg tweemaal daags en alle comparatoren. Deze verhogingen in transaminasen waren over het algemeen asymptomatisch, niet-progressief van aard en gingen niet gepaard met cholestase of geelzucht.

Zeldzame gevallen van angiooedeem zijn gemeld met vildagliptine, met vergelijkbare frequentie als in de controlegroepen. Een hoger percentage van gevallen werd gemeld wanneer vildagliptine in combinatie met een ACE-remmer werd toegediend. Het merendeel van deze gevallen was mild van ernst en van voorbijgaande aard bij voortzetten van de behandeling met vildagliptine.

De bijwerkingen die zijn gemeld bij patiënten die vildagliptine kregen in dubbelblinde onderzoeken, toegevoegd aan een metforminebehandeling (tabel 1) en als monotherapie (tabel 2), worden hieronder gerangschikt volgens systeemorgaanklasse en absolute frequentie. De bijwerkingen in tabel 3 zijn gebaseerd op gegevens uit de Samenvatting van de productkenmerken van metformine die beschikbaar is in de EU. De frequenties zijn gedefinieerd als zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 1 Bijwerkingen, gemeld bij patiënten die dagelijks vildagliptine 100 mg kregen als aanvullende behandeling bij metformine, vergeleken met placebo plus metformine in dubbelblinde onderzoeken (N=208)**

<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Vaak	Tremor
Vaak	Hoofdpijn
Vaak	Duizeligheid
Soms	Vermoeidheid
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	
Vaak	Misselijkheid
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Vaak	Hypoglykemie

In gecontroleerde klinische onderzoeken naar de combinatie van vildagliptine 100 mg per dag plus metformine werden geen gevallen gemeld van stopzetten van de behandeling vanwege bijwerkingen, noch in de groep die vildagliptine 100 mg per dag plus metformine gebruikte, noch in de groep die een behandeling met placebo plus metformine kreeg.

In klinische onderzoeken kwam hypoglykemie vaak voor bij patiënten op vildagliptine in combinatie met metformine (1%) en soms bij patiënten die placebo + metformine (0,4%) kregen. Er werden geen ernstige hypoglykemische bijwerkingen gemeld in de vildagliptinearmen.

In klinische onderzoeken veranderde het gewicht niet ten opzichte van de uitgangswaarde wanneer dagelijks 100 mg vildagliptine werd toegevoegd aan metformine (respectievelijk +0,2 kg en -1,0 kg voor vildagliptine en placebo).

Bijkomende informatie over de afzonderlijke actieve bestanddelen van de vaste combinatie

#### *Vildagliptine*

**Tabel 2 Bijwerkingen die bij dubbelblind onderzoek (N=1.855) werden gemeld voor patiënten op een monotherapie van vildagliptine 100 mg per dag**

<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>
---------------------------------

Vaak	Duizeligheid
Soms	Hoofdpijn
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Soms	Constipatie
<b>Skeletspiersletsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Soms	Artralgie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Soms	Hypoglykemie
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Zeer zelden	Infectie van de bovenste luchtwegen
Zeer zelden	Nasofaryngitis
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Soms	Perifeer oedeem

De totale incidentie van terugtrekking uit de gecontroleerde monotherapie-onderzoeken vanwege bijwerkingen was niet hoger bij patiënten die dagelijks 100 mg vildagliptine kregen (0,3%) dan bij patiënten die placebo (0,6%) of comparator-geneesmiddelen (0,5%) kregen.

In vergelijkende gecontroleerde monotherapie-onderzoeken werd soms hypoglykemie gemeld bij 0,4% (7 van de 1.855) van de patiënten die dagelijks werden behandeld met 100 mg vildagliptine, in vergelijking met 0,2% (2 van de 1.082) van de patiënten in de groepen die met een actieve comparator of placebo werden behandeld, zonder meldingen van ernstige bijwerkingen.

In klinische onderzoeken veranderde het gewicht niet ten opzichte van de uitgangswaarde wanneer dagelijks 100 mg vildagliptine werd toegediend als monotherapie (respectievelijk -0,3 kg en -1,3 kg voor vildagliptine en placebo).

### *Metformine*

**Tabel 3 Bekende bijwerkingen als gevolg van het bestanddeel metformine**

<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Zeer zelden	Daling van vitamine B <sub>12</sub> -absorptie en melkzuuracidose*
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Vaak	Metaalachtige smaak
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Misselijkheid, braken, diarree, buikpijn en verlies van eetlust
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Zeer zelden	Abnormale leverfunctietest of hepatitis**
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Zeer zelden	Huidreacties, zoals erythema, pruritus en urticaria

*\*Zeer zelden is een daling in de vitamine B12-absorptie in combinatie met een daling in de serumspiegels waargenomen bij patiënten die langdurig werden behandeld met metformine. Deze etiologie moet worden overwogen wanneer een patiënt zich presenteert met megaloblastische anemie.*

*\*\*Geïsoleerde gevallen van een afwijkende leverfunctietest of hepatitis die vanzelf verdwenen bij staking van de behandeling met metformine.*

Maagdarmstelselaandoeningen komen het meest voor tijdens de start van de behandeling en verdwijnen spontaan in de meeste gevallen. Om deze te vermijden, wordt aanbevolen metformine in 2 dagelijkse doses in te nemen tijdens of na de maaltijd. Een langzame toename van de dosis kan ook de gastrointestinale verdraagbaarheid verbeteren.

## **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gevallen van overdosering met Eucreas beschikbaar.

### *Vildagliptine*

De informatie over overdosering met vildagliptine is beperkt.

De informatie over de mogelijke symptomen van overdosering met vildagliptine is afkomstig van een tolerantieonderzoek met toenemende dosis bij gezonde proefpersonen die gedurende 10 dagen vildagliptine kregen. Bij een dosis van 400 mg waren er drie gevallen van spierpijn en afzonderlijke gevallen van lichte en voorbijgaande paresthesie, koorts, oedeem en een tijdelijke verhoging van de lipasespiegels. Bij doses van 600 mg vertoonde één proefpersoon oedeem aan voeten en handen en een verhoging van creatinefosfokinase (CPK), AST, C-reactief proteïne (CRP) en myoglobinespiegels. Drie andere proefpersonen vertoonden oedeem in de voeten met in twee gevallen paresthesie. Alle symptomen en laboratoriumafwijkingen verdwenen zonder dat behandeling noodzakelijk was na het stopzetten van de onderzoeksmedicatie.

### *Metformine*

Een grote overdosering van metformine (of een co-existent risico van melkzuuracidose) kan leiden tot melkzuuracidose. Dit vormt een medische noodsituatie die behandeling in het ziekenhuis vereist.

### Therapie

De meest doeltreffende methode voor het verwijderen van metformine is hemodialyse. Vildagliptine kan echter niet worden verwijderd door middel van hemodialyse, hoewel het belangrijkste hydrolysemetaboliet (LAY 151) wel verwijderd kan worden. Ondersteunende therapie wordt aanbevolen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Combinaties van orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, ATC-code: A10BD08

Eucreas combineert twee antihyperglykemische geneesmiddelen met complementaire werkingsmechanismen ter verbetering van de glykemische controle voor patiënten met type 2- diabetes: vildagliptine behoort tot de categorie van eilandjesstimulatoren en metforminehydrochloride behoort tot de biguanidengroep.

Vildagliptine, behorend tot de groep van eilandjesstimulatoren, is een krachtige en selectieve dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) remmer. Metformine werkt voornamelijk door het verminderen van de endogene leverglucoseproductie.

Vildagliptine toegediend aan patiënten bij wie de glykemische controle ondanks behandeling met een metforminemonotherapie niet voldoende was, resulteerde na een behandeling van zes maanden in bijkomende, statistisch significante gemiddelde reducties van het HbA<sub>1c</sub> in vergelijking met de placebogroep (verschillen tussen de groepen van -0,7% tot -1,1% voor respectievelijk vildagliptine 50 mg en 100 mg). Het percentage patiënten die een daling in HbA<sub>1c</sub> van  $\geq 0,7\%$  bereikten ten opzichte van de uitgangswaarde was statistisch significant hoger in beide groepen die vildagliptine plus metformine gebruikten (respectievelijk 46% en 60%) ten opzichte van de groep die metformine plus placebo gebruikte (20%).

### Vildagliptine

Vildagliptine werkt voornamelijk door het remmen van DPP-4, het enzym dat verantwoordelijk is voor de degradatie van de incretinehormonen GLP-1 (glucagon-like peptide-1) en GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide).

De toediening van vildagliptine heeft een snelle en volledige remming van de activiteit van het DPP-4 enzym tot gevolg, resulterend in verhoogde nuchtere en postprandiale endogene spiegels van de incretinehormonen GLP-1 en GIP.

Door de endogene spiegels van deze incretinehormonen te verhogen, stimuleert vildagliptine de gevoeligheid van de bètacellen voor glucose. Hierdoor wordt een verbeterde afgifte van glucoseafhankelijke insuline verkregen. Behandeling met vildagliptine 50-100 mg per dag bij patiënten met type 2-diabetes verbeterde de markers van de bèta-celfunctie, waaronder HOMA- $\beta$  (Homeostasis Model Assessment- $\beta$ ), de pro-insuline tot insuline verhouding, en metingen van de bèta-celgevoeligheid uit de frequent uitgevoerde maaltijd-tolerantietest. Bij niet-diabetische (normale glykemische) personen stimuleert vildagliptine de afgifte van insuline niet en vermindert het de glucosespiegels niet.

Door de endogene GLP-1-spiegels te verhogen, stimuleert vildagliptine ook de gevoeligheid van de alfacellen voor glucose, hetgeen resulteert in een glucagonafscheiding die beter past bij de glucosespiegel.

De sterkere verhoging in de verhouding insuline/glucagon tijdens hyperglykemie als gevolg van verhoogde incretinehormoonspiegels, leidt tot een verlaagde nuchtere en postprandiale glucoseproductie door de lever, hetgeen tot verlaagde glykemie leidt.

Het bekende effect van de verhoging van de GLP-1-spiegels, vertraging van de maaglediging, is bij de behandeling met vildagliptine niet waargenomen.

### Metformine

Metformine is een biguanide met antihyperglykemische effecten en verlaagt zowel het basale als het postprandiale plasmagluucose. Het stimuleert de insulinesecretie niet en veroorzaakt dus geen hypoglykemie of gewichtstoename.

Metformine kan via drie verschillende mechanismen zijn glucoseverlagende effect uitoefenen:

- door vermindering van de leverglucoseproductie door middel van het remmen van gluconeogenese en glycogenolyse;
- in spierweefsel door de gevoeligheid voor insuline licht te verhogen, waarmee de perifere glucoseopname en het verbruik worden verbeterd;
- door de glucoseabsorptie in de darmen te vertragen.

Metformine stimuleert de intracellulaire glycogeensynthese door de glycogeensynthese te beïnvloeden, en het verhoogt de transportcapaciteit van specifieke typen glucosetransporters in de membraan (GLUT-1 en GLUT-4).

Bij de mens heeft metformine, onafhankelijk van haar werking op de glykemie, gunstige effecten op het lipidenmetabolisme. Dit is voor therapeutische doses in gecontroleerde, middellange of langdurige klinische onderzoeken aangetoond: metformine verlaagt de serumspiegels van totaal cholesterol, LDL-cholesterol en de triglyceridenspiegel.

Uit het prospectieve gerandomiseerde UKPDS-onderzoek (UK Prospective Diabetes Study) is het gunstige lange-termijn-voordeel gebleken van een intensieve bloedglucosecontrole bij type 2-diabetes. Een analyse van de resultaten van patiënten met overgewicht, behandeld met metformine na falen van alleen een dieet, heeft aangetoond:

- een significante vermindering van het absolute risico op een diabetesgerelateerde complicatie in de metforminegroep (29,8 voorvallen/1.000 patiëntjaren) versus alleen dieet (43,3 voorvallen/1.000 patiëntjaren),  $p=0,0023$  en versus de gecombineerde sulfonyleureum- en insulinemonotherapie-groepen (40,1 voorvallen/1.000 patiëntjaren),  $p=0,0034$ ;
- een significante vermindering van het absolute risico op diabetesgerelateerde mortaliteit: metformine 7,5 voorvallen/1.000 patiëntjaren, alleen dieet 12,7 voorvallen/1.000 patiëntjaren,  $p=0,017$ ;
- een significante vermindering van het absolute risico op totale mortaliteit: metformine 13,5 voorvallen/1.000 patiëntjaren versus alleen dieet 20,6 voorvallen/1.000 patiëntjaren

- ( $p=0,011$ ) en versus de gecombineerde sulfonyleureum- en insulinemonotherapiegroepen 18,9 voorvallen/1.000 patiëntjaren ( $p=0,021$ );
- een significante vermindering van het absolute risico op een myocardinfarct: metformine 11 voorvallen/1.000 patiëntjaren, alleen dieet 18 voorvallen/1.000 patiëntjaren ( $p=0,01$ ).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Eucreas

#### *Absorptie*

Bio-equivalentie is aangetoond tussen Eucreas in drie doses (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg en 50 mg/1000 mg) ten opzichte van de vrije combinatie vildagliptine en metformine-hydrochloride-tabletten in overeenkomende doses.

Voedsel heeft geen invloed op de mate en snelheid van de absorptie van vildagliptine uit Eucreas. De snelheid en de mate van absorptie van metformine uit Eucreas 50 mg/1000 mg daalden wanneer het met voedsel werd gegeven. Dit werd weerspiegeld in een daling van  $C_{max}$  met 26%, AUC met 7% en in een vertraagde  $T_{max}$  (2,0 tot 4,0 uur).

De farmacokinetische eigenschappen van de afzonderlijke actieve bestanddelen van Eucreas zijn als volgt:

### Vildagliptine

#### *Absorptie*

Na orale toediening in nuchtere toestand wordt vildagliptine snel geabsorbeerd waarbij de piekplasmaconcentraties na 1,7 uur optraden. Voedsel vertraagt de tijd tot de piekplasmaconcentratie enigszins tot 2,5 uur, maar verandert niet de totale blootstelling (AUC). Toediening van vildagliptine met voedsel resulteerde in een verlaagde  $C_{max}$  (19%) vergeleken met het doseren in nuchtere toestand. De grootte van deze verandering was echter niet klinisch significant en vildagliptine kan dus zowel met als zonder voedsel worden ingenomen. De absolute biologische beschikbaarheid is 85%.

#### *Verdeling*

De plasmaeiwitbinding van vildagliptine is laag (9,3%) en vildagliptine wordt gelijkelijk verdeeld over het plasma en de rode bloedcellen. Het gemiddelde verdelingsvolume van vildagliptine in "steady state" na intraveneuze toediening ( $V_{ss}$ ) is 71 liter, hetgeen wijst op een extravasculaire verdeling.

#### *Biotransformatie*

Metabolisme is de voornaamste eliminatieroute voor vildagliptine bij de mens (69% van de dosis). De voornaamste metaboliet (LAY 151) is farmacologisch inactief en is het hydrolyseproduct van de cyaangroep (57% van de dosis), gevolgd door het amidehydrolyseproduct (4% van de dosis). DPP-4 draagt gedeeltelijk bij aan de hydrolyse van vildagliptine op basis van een *in vivo* onderzoek bij DPP-4 deficiënte ratten. Vildagliptine wordt niet door CYP 450-enzymen kwantificeerbaar omgezet. Men verwacht daarom niet dat de metabolische klaring van vildagliptine beïnvloed wordt door gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die het CYP 450-enzym remmen en/of induceren. Uit *in vitro* onderzoeken is gebleken dat vildagliptine de CYP 450-enzymen niet remt of induceert. Daarom is het niet waarschijnlijk dat vildagliptine de metabolische klaring beïnvloedt van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die door CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 of CYP 3A4/5 worden gemetaboliseerd.

#### *Eliminatie*

Na orale toediening van [ $^{14}C$ ]-gemerkt vildagliptine wordt ongeveer 85% van de dosis in de urine uitgescheiden en 15% van de dosis in de feces aangetroffen. Renale uitscheiding van het onveranderd vildagliptine vormt 23% van de dosis na orale toediening. Na intraveneuze toediening aan gezonde proefpersonen zijn de totale plasma- en renale klaring van vildagliptine respectievelijk 41 en 13 l/uur. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd na intraveneuze toediening is ongeveer 2 uur. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd na orale toediening is ongeveer 3 uur.



### *Lineariteit/niet-lineariteit*

De  $C_{\max}$  voor vildagliptine en het gebied onder de plasmaconcentratie-versus tijdcurve (AUC) namen op een ongeveer dosisproportionele wijze toe over het therapeutische dosisbereik.

### *Kenmerken bij patiënten*

Geslacht: Er zijn geen klinisch significante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van vildagliptine tussen gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen over een brede leeftijdsschaal en lichaamsmassa-index (BMI). De DPP-4 remming door vildagliptine wordt niet beïnvloed door het geslacht.

Leeftijd: Bij gezonde oudere proefpersonen ( $\geq 70$  jaar) is een verhoging waargenomen van de totale blootstelling aan vildagliptine (100 mg eenmaaldaags) met 32%, met een toename van 18% in de piekplasmaconcentratie in vergelijking met gezonde jongere proefpersonen (18-40 jaar). Deze veranderingen worden echter niet klinisch relevant geacht. De DPP-4 remming door vildagliptine wordt niet beïnvloed door leeftijd.

Leverfunctiestoornissen: Bij proefpersonen met lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh A-C) zijn er geen klinisch significante veranderingen (maximum ~30%) in de blootstelling aan vildagliptine waargenomen.

Nierfunctiestoornissen: Bij proefpersonen met lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornissen werd een verhoging in de systemische blootstelling aan vildagliptine waargenomen ( $C_{\max}$  8-66%; AUC 32-134%) en een verlaging van de totale lichaamsklaring in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie.

Etniciteit: Beperkte gegevens suggereren dat etniciteit niet van invloed is op de farmacokinetiek van vildagliptine.

### Metformine

#### *Absorptie*

Na een orale dosis metformine werd de maximale plasmaconcentratie ( $C_{\max}$ ) bereikt na ongeveer 2,5 uur. De absolute biologische beschikbaarheid van een 500 mg metforminetablet is bij gezonde proefpersonen ongeveer 50-60%. Na een orale dosis was de niet-geabsorbeerde fractie die in de feces werd teruggevonden 20-30%.

Na orale toediening blijkt de absorptie van metformine verzadigbaar en onvolledig. Verondersteld wordt dat de farmacokinetiek van de absorptie van metformine niet lineair is. Bij normale metforminedoses en dosisschema's worden de steady state-plasmaconcentraties binnen 24-48 uur bereikt. Deze zijn in het algemeen lager dan 1  $\mu\text{g/ml}$ . In gecontroleerde klinische onderzoeken bleken de maximale metformineplasmaspiegels ( $C_{\max}$ ) niet hoger te worden dan 4  $\mu\text{g/ml}$ , zelfs niet bij maximale doses.

Als gevolg van voedsel wordt de mate van metformineabsorptie enigszins vertraagd en gereduceerd. Na toediening van een dosis van 850 mg was de plasmapiekconcentratie 40% lager, de AUC was afgenomen met 25% en de tijdsduur tot de piekplasmaconcentratie was met 35 minuten verlengd. De klinische relevantie van deze afname is niet bekend.

#### *Verdeling*

De plasmaeiwitbinding is verwaarloosbaar. Metformine wordt over de erythrocyten verdeeld. Het gemiddelde verdelingsvolume ( $V_d$ ) had een bereik tussen 63-276 liter.

#### *Metabolisme*

Metformine wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. Bij mensen zijn geen metabolieten geïdentificeerd.

#### *Eliminatie*

Metformine wordt geëlimineerd door middel van uitscheiding via de nieren. De nierklaring van metformine is  $> 400$  ml/min, hetgeen betekent dat metformine wordt geëlimineerd door middel van glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. Na een orale dosis is de schijnbare terminale eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 6,5 uur. Wanneer de nierfunctie verminderd is, neemt de nierklaring evenredig aan die van creatinine af en zodoende wordt de eliminatiehalfwaardetijd verlengd, hetgeen leidt tot verhoogde spiegels van metformine in plasma.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Dierexperimenteel onderzoek van maximaal 13 weken is uitgevoerd met de gecombineerde bestanddelen van Eucreas. Er zijn in verband met deze combinatie geen nieuwe toxiciteiten aangetroffen. De volgende gegevens zijn bevindingen van onderzoeken die met vildagliptine en metformine afzonderlijk zijn uitgevoerd.

#### Vildagliptine

Vertragingen van intracardiale impulsgeleiding zijn bij honden waargenomen met een geen-effectdosis van 15 mg/kg (7-voudige menselijke blootstelling gebaseerd op  $C_{max}$ ).

Accumulatie van alveolaire schuimmacrofagen in de long werd waargenomen bij ratten en muizen. De geen-effectdosis bij ratten was 25 mg/kg (5-voudige menselijke blootstelling gebaseerd op AUC) en 750 mg/kg bij muizen (142-voudige menselijke blootstelling).

Gastrointestinale symptomen, in het bijzonder zachte feces, slijmerige feces, diarree en bij hogere doses bloed in de feces, zijn waargenomen bij honden. Een geen-effectniveau, is niet vastgesteld.

Vildagliptine bleek niet mutageen in conventionele *in vitro* en *in vivo* testen voor genotoxiciteit.

In een onderzoek naar fertiliteit en vroege embryonale ontwikkeling bij ratten werd geen bewijs gevonden van verminderde vruchtbaarheid, reproductieve vermogen of vroege embryonale ontwikkeling als gevolg van vildagliptine. Embryofoetale toxiciteit is onderzocht bij ratten en konijnen. Een verhoogde incidentie van misvormingen aan de ribben (wavy ribs) is waargenomen bij ratten in samenhang met verminderde maternale lichaamsgewichtparameters, bij een geen-effectdosis van 75 mg/kg (10-voudige menselijke blootstelling). Bij konijnen werden een verminderd foetaal gewicht en skeletafwijkingen, kenmerkend voor vertragingen in de ontwikkeling, alleen waargenomen bij ernstige maternale toxiciteit bij een geen-effectdosis van 50 mg/kg (9-voudige menselijke blootstelling). Er is onderzoek verricht naar de pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten. Bij een dosis van meer dan 150 mg/kg trad maternale toxiciteit op, waaronder een voorbijgaande daling van het lichaamsgewicht en een verminderde motorische activiteit in de F1-generatie.

Een twee jaar durend carcinogeniciteitsonderzoek werd uitgevoerd bij ratten bij orale doses tot 900 mg/kg (ongeveer 200 maal de menselijke blootstelling bij de maximaal aanbevolen dosis). Er werd geen toename in tumoren waargenomen die aan vildagliptine kon worden toegeschreven. Een ander tweejarig onderzoek naar carcinogeniciteit is uitgevoerd bij muizen met orale doses tot 1000 mg/kg. Er is een verhoging in de incidentie van mammaire adenocarcinomen en hemangiosarcomen waargenomen bij een geen-effectdosis van respectievelijk 500 mg/kg (59-voudige menselijke blootstelling) en 100 mg/kg (16-voudige menselijke blootstelling). De verhoging in de incidentie van deze tumoren bij muizen wordt verondersteld geen significant risico voor de mens te vormen. Dit is vanwege de niet-genotoxiciteit van vildagliptine en de belangrijkste metaboliet, het voorkomen van tumoren bij alleen één diersoort, en de hoge systemische blootstellingsverhoudingen waarbij de tumoren zijn waargenomen.

In een toxicologisch onderzoek gedurende 13 weken bij cynomolgus apen werden huidletsels gemeld bij doses  $\geq 5$  mg/kg/dag. Deze werden consequent aangetroffen ter hoogte van de extremiteiten (handen, voeten, oren en staart). Bij 5 mg/kg/dag (ongeveer equivalent aan de menselijke AUC-blootstelling bij de 100 mg dosis) werden alleen blaren waargenomen. Deze waren omkeerbaar ondanks het voorzetten van de behandeling en werden niet in verband gebracht met histopathologische afwijkingen. Schilferende, vervellende huid, korstjes en zweren op de staart met gecorreleerde histopathologische veranderingen

werden waargenomen bij doses  $\geq 20$  mg/kg/dag (ongeveer 3 keer de menselijke AUC-blootstelling bij de 100 mg dosis). Necrotische wonden op de staart werden waargenomen bij een dosis van  $\geq 80$  mg/kg/dag. Huidlesies waren niet omkeerbaar bij apen die waren behandeld met een dosis van 160 mg/kg/dag gedurende een herstelperiode van vier weken.

### Metformine

Uit niet-klinische gegevens over metformine blijkt geen speciaal risico voor mensen op basis van conventioneel onderzoek naar veiligheidsfarmacologie, herhaalde-dosis-toxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

*Tabletkern:*

Hydroxypropylcellulose  
Magnesiumstearaat

*Filmomhulling:*

Hypromellose  
Titaniumdioxide (E 171)  
IJzeroxide, geel (E 172)  
Macrogol 4000  
Talk

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

18 maanden

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking (blisterverpakking) ter bescherming tegen vocht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Aluminium/Aluminium (PA/Al/PVC//Al) blisterverpakking  
Verkrijgbaar in verpakkingen met 10, 30, 60, 120, 180 of 360 filmomhulde tabletten en in multi-verpakkingen met 120 (2x60), 180 (3x60) of 360 (6x60) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten en tabletsterktes worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham

West Sussex, RH12 5AB  
Verenigd Koninkrijk

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/07/425/007-012

EU/1/07/425/016-018

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

14.11.2007

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

30.10.2008