1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eucreas® 50 mg/850 mg Filmtabletten
Eucreas® 50 mg/1000 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eucreas 50 mg/850 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 50 mg Vildagliptin und 850 mg Metforminhydrochlorid (entsprechend 660 mg Metformin).

Eucreas 50 mg/1000 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 50 mg Vildagliptin und 1000 mg Metforminhydrochlorid (entsprechend 780 mg Metformin).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Eucreas 50 mg/850 mg Filmtabletten

Gelbe, ovale Filmtablette mit abgeschrägter Kante, auf einer Seite ist „NVR“ und auf der anderen Seite „SEH“ eingeprägt.

Eucreas 50 mg/1000 mg Filmtabletten

Dunkelgelbe, ovale Filmtablette mit abgeschrägter Kante, auf einer Seite ist „NVR“ und auf der anderen Seite „FLO“ eingeprägt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Eucreas wird angewendet bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes-mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle:

- bei Patienten, die mit Metforminhydrochlorid allein unzureichend eingestellt sind.
- bei Patienten, die bereits mit einer Kombination von Vildagliptin und Metforminhydrochlorid als separate Tabletten behandelt werden.
- in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes, einschließlich Insulin, wenn diese zu keiner ausreichenden glykämischen Kontrolle führen (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für verfügbare Daten zu verschiedenen Kombinationen).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene mit normaler Nierenfunktion (GFR ≥ 90 ml/min)

Die Dosierung der antihyperglykämischen Therapie mit Eucreas sollte individualisiert auf Basis des gegenwärtigen Therapieregimes, der Wirksamkeit und Verträglichkeit für den Patienten erfolgen, ohne die empfohlene Tageshöchstdosis von 100 mg Vildagliptin zu überschreiten. Die Therapie mit Eucreas kann entweder mit der 50 mg/850 mg oder der 50 mg/1000 mg Tablettenstärke zweimal täglich begonnen werden, wobei eine Tablette morgens und die andere abends eingenommen wird.

– Patienten, die mit der für sie maximal verträglichen Dosis einer Metformin-Monotherapie nicht adäquat eingestellt sind:

Die Startdosis von Eucreas sollte Vildagliptin 50 mg zweimal täglich (100 mg Tagesdosis) und die bisher eingenommene Dosis von Metformin beinhalten.

– Patienten, die von der Einnahme von Vildagliptin und Metformin als separate Tabletten umgestellt werden:

Eucreas sollte mit der Dosierung von Vildagliptin und Metformin initiiert werden, wie sie auch bisher eingenommen wurde.

– Patienten, die mit einer Zweifachkombination aus Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt sind:

Die Dosierung von Eucreas sollte Vildagliptin 50 mg zweimal täglich (100 mg Tagesdosis) und eine Dosis von Metformin ähnlich der bisher eingenommenen Dosis beinhalten. Bei Kombination von Eucreas mit einem Sulfonylharnstoff kann eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffs in Betracht gezogen werden, um das Risiko von Hypoglykämien zu reduzieren.

– Patienten, die mit einer Zweifachkombinationstherapie mit Insulin und der maximal verträglichen Dosis von Metformin nicht ausreichend eingestellt sind:

Die Dosierung von Eucreas sollte Vildagliptin 50 mg zweimal täglich (100 mg Tagesdosis) und eine Dosis von Metformin ähnlich der bisher eingenommenen Dosis beinhalten.

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer oralen Dreifachtherapie von Vildagliptin und Metformin in Kombination mit einem Thiazolidindion wurden nicht ermittelt.

Bestimmte Patientengruppen
Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Da Metformin über die Nieren ausgeschieden wird und ältere Patienten zu Einschränkungen der Nierenfunktion neigen, sollte bei älteren Patienten, die Eucreas einnehmen, regelmäßig die Nierenfunktion überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Vor Beginn der Behandlung mit metforminhaltigen Arzneimitteln und danach mindestens einmal jährlich sollte die GFR ermittelt werden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer weiteren Progression der Nierenfunktionsstörung und bei älteren Patienten sollte die Nierenfunktion häufiger, z. B. alle 3 bis 6 Monate, kontrolliert werden.

Die maximale Tagesdosis von Metformin sollte möglichst auf 2 bis 3 Dosen pro Tag aufgeteilt werden. Bevor die Einleitung einer Behandlung mit Metformin bei Patienten mit einer GFR < 60 ml/min erwogen wird, sollten Faktoren, die das Risiko einer Laktatazidose erhöhen können (siehe Abschnitt 4.4), überprüft werden.

Falls keine angemessene Stärke von Eucreas erhältlich ist, sollten statt der Fixdosiskombination die Einzelsubstanzen angewendet werden.

Siehe Tabelle unten

Eingeschränkte Funktion der Leber

Eucreas sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht angewendet werden. Dies schließt Patienten ein, die bereits vor der Behandlung einen Anstieg von Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) auf mehr als das 3-Fache der Obergrenze des Normbereichs (ULN) hatten (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8).

Kinder und Jugendliche

Eucreas wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eucreas bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.
Die Einnahme von Eucreas zu oder kurz nach einer Mahlzeit kann gastrointestinale Symptome reduzieren, die mit Metformin assoziiert sind (siehe auch Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Jede Art von akuter metabolischer Azidose (z. B. Laktatazidose, diabetische Ketoazidose)
- Diabetisches Präkoma
- Schwere Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min) (siehe Abschnitt 4.4)
- Akute Zustände, die potenziell mit einer Veränderung der Nierenfunktion einhergehen, wie:
  - Dehydratation,
  - schwere Infektionen,
  - Schockzustände,
  - intravaskuläre Gabe jodhaltiger Kontrastmittel (siehe Abschnitt 4.4).
- Akute oder chronische Erkrankungen, die eine Gewebshypoxie hervorrufen können, wie:
  - kardiale oder respiratorische Insuffizienz,
  - ein frischer Myokardinfarkt,

GFR ml/min	Metformin	Vildagliptin
60 – 89	Die maximale Tagesdosis beträgt 3000 mg. Eine Dosisreduktion kann in Abhängigkeit von der Abnahme der Nierenfunktion in Betracht gezogen werden.	Keine Dosisanpassung.
45 – 59	Die maximale Tagesdosis beträgt 2000 mg. Die Anfangsdosis beträgt höchstens die Hälfte der Maximaldosis.	Die tägliche Maximaldosis ist 50 mg.
30 – 44	Die maximale Tagesdosis beträgt 1000 mg. Die Anfangsdosis beträgt höchstens die Hälfte der Maximaldosis.	
< 30	Metformin ist kontraindiziert.	

– Schockzustand.
– Einschränkung der Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8)
– Akute Alkoholintoxikation, Alkoholismus
– Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Eucreas ist kein Ersatz für Insulin bei insulinbedürftigen Patienten und darf bei Patienten mit Typ-1-Diabetes nicht angewendet werden.

Laktatazidose

Laktatazidose, eine sehr seltene, aber schwerwiegende metabolische Komplikation, tritt am häufigsten bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion oder kardiorespiratorischer Erkrankung oder Sepsis auf. Bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion kommt es zur Kumulation von Metformin, die das Risiko einer Laktatazidose erhöht.

In Fällen von Dehydratation (schwerer Diarrhö oder Erbrechen, Fieber oder verminderter Flüssigkeitsaufnahme) sollte Metformin vorübergehend abgesetzt und möglichst Kontakt mit einem Arzt aufgenommen werden.

Eine Behandlung mit Arzneimitteln, die die Nierenfunktion akut beeinträchtigen können (wie z. B. Antihypertonika, Diuretika und NSARs) sollte bei mit Metformin behandelten Patienten mit Vorsicht eingeleitet werden. Weitere Risikofaktoren für eine Laktatazidose sind übermäßiger Alkoholkonsum, Leberfunktionsstörung, schlecht eingestellter Diabetes, Ketose, langes Fasten und alle mit Hypoxie assoziierten Erkrankungen sowie die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die eine Laktatazidose verursachen können (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Patienten und/oder ihre Betreuer sollten auf das Risiko einer Laktatazidose hingewiesen werden. Eine Laktatazidose ist gekennzeichnet durch azidotische Dyspnoe, Abdominalschmerzen, Muskelkrämpfe, Asthenie und Hypothermie, gefolgt von Koma. Bei vermuteten Symptomen muss der Patient die Einnahme von Metformin beenden und umgehend einen Arzt aufsuchen. Diagnostische Laborwerte sind ein verringerter pH-Wert des Blutes (< 7,35), erhöhte Laktatplasmaspiegel (> 5 mmol/l) sowie eine Erhöhung der Anionenlücke und des Laktat/Pyruvat-Quotienten.

Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel

Die intravaskuläre Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel kann zu einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie führen. Dies kann eine Metformin-Kumulation zur Folge haben und das Risiko einer Laktatazidose erhöhen. Die Behandlung mit Metformin muss im Vorfeld oder zum Zeitpunkt des bildgebenden Verfahrens unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Patienten mit bekannter oder vermuteter mitochondrialer Erkrankung

Bei Patienten mit bekannter mitochondrialer Erkrankung wie Mitochondrialer Enzephalomyopathie mit Laktatazidose und schlaganfallähnlichen Episoden (MELAS-Syndrom) und maternal vererbter Diabetes mit Hörverlust (MIDD) wird die Anwendung von Metformin nicht empfohlen, da das Risiko einer Exazerbation der Laktatazidose und neurologischer Komplikationen besteht, was zu einer Verschlechterung der Krankheit führen könnte.

Treten nach der Einnahme von Metformin Anzeichen und Symptome auf, die auf MELAS-Syndrom oder MIDD hindeuten, ist die Behandlung mit Metformin unverzüglich abzusetzen und eine sofortige diagnostische Untersuchung einzuleiten.

Nierenfunktion

Die GFR sollte vor Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen ermittelt werden (siehe Abschnitt 4.2). Metformin darf bei Patienten mit einer GFR < 30 ml/min nicht angewendet und sollte in Situationen, die die Nierenfunktion verändern, vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Begleitmedikamente, die die Nierenfunktion beeinflussen, zu signifikanten hämodynamischen Veränderungen führen oder die renalen Transportwege hemmen und die systemische Metformin-Exposition erhöhen können, sollten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Leberfunktionsstörung

Patienten mit Leberfunktionsstörungen dürfen nicht mit Eucreas behandelt werden. Dies schließt Patienten ein, die bereits vor der Behandlung einen Anstieg von ALT oder AST auf mehr als das 3-Fache der Obergrenze des Normbereichs (ULN) hatten (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.8).

Monitoring der Leberenzyme

Es wurden seltene Fälle von Leberfunktionsstörung (einschließlich Hepatitis) unter Vildagliptin berichtet. In diesen Fällen waren die Patienten im Allgemeinen asymptomatisch, zeigten keine klinischen Folgeerscheinungen und die Leberfunktion normalisierte sich nach Absetzen der Behandlung. Vor Beginn der Behandlung mit Eucreas ist eine Bestimmung der Leberfunktionswerte durchzuführen, um die Ausgangswerte des Patienten zu ermitteln. Während der Behandlung mit Eucreas sind die Leberfunktionswerte im ersten Jahr alle drei Monate und danach in regelmäßigen Abständen zu überprüfen. Bei Patienten, die erhöhte Transaminasespiegel entwickeln, sollte der Befund ein zweites Mal überprüft werden, um das Ergebnis zu bestätigen. Bis zur Normalisierung der/des abnormen Werte(s) sollten die Leberenzyme dieser Patienten häufig kontrolliert werden. Bei einem Anstieg von AST oder ALT auf das 3-Fache der Obergrenze des Normbereichs oder darüber hinaus wird empfohlen, Eucreas abzusetzen. Patienten, die Gelbsucht oder andere Symptome entwickeln, die auf eine Leberfunktionsstörung hindeuten, müssen Eucreas absetzen. Nach Absetzen der Behandlung mit Eucreas und Normalisierung der Leberfunktionswerte darf die Behandlung mit Eucreas nicht wieder begonnen werden.

Hauterkrankungen

In nicht klinischen toxikologischen Studien wurden unter Vildagliptin Hautläsionen wie Blasenbildung und Ulzera an Extremitäten von Affen berichtet (siehe Abschnitt 5.3). Obwohl in klinischen Studien keine erhöhte Inzidenz von Hautläsionen beobachtet wurde, gibt es nur begrenzte Erfahrung bei Patienten mit diabetischen Hautkomplikationen. Des Weiteren wurden nach der Markteinführung bullöse und exfoliative Hautläsionen berichtet. Daher wird eine Überwachung von Hauterkrankungen hinsichtlich Blasenbildung und Ulzera, wie es bei diabetischen Patienten Routine ist, empfohlen.

Akute Pankreatitis

Die Anwendung von Vildagliptin wurde mit dem Risiko in Verbindung gebracht, eine akute Pankreatitis zu entwickeln. Die Patienten sollten deshalb über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden.

Bei Verdacht auf eine Pankreatitis sollte Vildagliptin abgesetzt werden; ist eine akute Pankreatitis bestätigt, sollte Vildagliptin nicht wieder eingenommen werden. Bei Patienten mit einer akuten Pankreatitis in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.

Hypoglykämien

Sulfonylharnstoffe sind als Ursache von Hypoglykämie bekannt. Patienten, die Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff erhalten, sind möglicherweise einem Hypoglykämierisiko ausgesetzt. Daher kann eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffs in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu reduzieren.

Chirurgische Eingriffe

Metformin muss zur Zeit einer Operation unter Allgemein-, Spinal- oder Epiduralanästhesie abgesetzt werden. Die Therapie darf nicht früher als 48 Stunden nach der Operation oder nach Wiederaufnahme der oralen Ernährung und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien für Eucreas durchgeführt. Die folgenden Aussagen geben die Informationen wieder, die zu den einzelnen Wirkstoffen bekannt sind.

Vildagliptin

Vildagliptin hat ein geringes Wechselwirkungspotenzial mit gleichzeitig angewendeten anderen Arzneimitteln. Da Vildagliptin kein Substrat für das Enzym Cytochrom P (CYP) 450 ist und CYP-450-Enzyme weder hemmt noch induziert, ist eine Interaktion mit gleichzeitig gegebenen Arzneimitteln, die über dieses System verstoffwechselt

werden, es hemmen oder induzieren, nicht wahrscheinlich.

Die Ergebnisse aus klinischen Studien, die mit den oralen Antidiabetika Pioglitazon, Metformin und Glibenclamid in Kombination mit Vildagliptin durchgeführt wurden, zeigten keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen in der Zielpopulation.

Arzneimittelinteraktionsstudien mit Digoxin (P-Glycoprotein-Substrat) und Warfarin (CYP2C9-Substrat) an gesunden Probanden zeigten keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Gabe mit Vildagliptin.

Mit Amlodipin, Ramipril, Valsartan oder Simvastatin wurden Arzneimittelinteraktionsstudien an gesunden Probanden durchgeführt. In diesen Studien beobachtete man keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen nach gleichzeitiger Anwendung mit Vildagliptin. Dies wurde jedoch nicht in der Zielpopulation nachgewiesen.

Kombination mit ACE-Hemmern
Bei Patienten, die gleichzeitig ACE-Hemmer einnehmen, kann das Risiko eines Angioödems erhöht sein (siehe Abschnitt 4.8).

Wie auch bei anderen oralen Antidiabetika könnte die blutzuckersenkende Wirkung von Vildagliptin durch bestimmte Wirkstoffe, einschließlich Thiaziden, Kortikosteroiden, Schilddrüsenarzneimitteln und Sympathomimetika, verringert werden.

Metformin

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen
Alkohol
Alkoholvergiftung ist mit einem erhöhten Risiko für eine Laktatazidose assoziiert, insbesondere in Zusammenhang mit Fasten, Mangelernährung oder Leberfunktionsstörung.

Jodhaltige Kontrastmittel
Die Behandlung mit Metformin muss im Vorfeld oder zum Zeitpunkt des bildgebenden Verfahrens unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kombinationen, bei deren Anwendung Vorsicht geboten ist
Einige Arzneimittel können die Nierenfunktion ungünstig beeinflussen und dadurch das Risiko einer Laktatazidose erhöhen, wie z. B. NSARs einschließlich selektiver Cyclooxygenase(COX)-2-Hemmer, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und Diuretika, insbesondere Schleifendiuretika. Zu Beginn der Behandlung mit solchen Arzneimitteln oder bei ihrer Anwendung in Kombination mit Metformin ist eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.

Glukokortikoide, Beta-2-Agonisten und Diuretika besitzen eine intrinsische hyperglykämische Aktivität. Informieren Sie den Patienten darüber, und messen Sie seinen Blutzuckerspiegel vor allem zu Beginn der Therapie in kürzeren Abständen. Passen Sie die Dosierung von Eucreas sofern notwendig während der gleichzeitigen Anwendung mit einem dieser Arzneimittel sowie nach dessen Absetzen an.

Angiotensin-Conversions-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) können zu einer Senkung des Blutzuckerspiegels führen. Die Dosierung des Antidiabetikums sollte, sofern notwendig, während der Therapie mit dem anderen Arzneimittel sowie nach dessen Absetzen angepasst werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die in gängige renale tubuläre Transportsysteme eingreifen, die an der renalen Elimination von Metformin beteiligt sind (z. B. organische kationische Transporter-2 [OCT2]/Multidrug and Toxin Extrusion [MATE]-Inhibitoren wie Ranolazin, Vandetanib, Dolutegravir und Cimetidin), könnte die systemische Exposition gegenüber Metformin erhöhen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Eucreas bei Schwangeren vor. Für Vildagliptin haben tierexperimentelle Studien bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Für Metformin haben tierexperimentelle Studien keine Reproduktionstoxizität gezeigt. Tierexperimentelle Studien mit Vildagliptin und Metformin zeigten keine Teratogenität, jedoch fetotoxische Effekte in Dosen, die für das Muttertier toxisch waren (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Eucreas sollte nicht während der Schwangerschaft verwendet werden.

Stillzeit

Tierexperimentelle Studien zeigten, dass sowohl Vildagliptin als auch Metformin in die Muttermilch ausgeschieden werden. Es ist nicht bekannt, ob Vildagliptin beim Menschen in die Muttermilch übergeht, allerdings wird Metformin in geringen Dosen in die menschliche Muttermilch sezerniert. Wegen des potenziellen Risikos für eine Hypoglykämie beim Neugeborenen im Zusammenhang mit Metformin und aufgrund fehlender Daten beim Menschen hinsichtlich Vildagliptin sollte Eucreas nicht bei stillenden Frauen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Auswirkung von Eucreas auf die menschliche Fruchtbarkeit durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Patienten, bei denen Schwindel als Nebenwirkung auftritt, sollten kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Sicherheitsdaten wurden von insgesamt 6 197 Patienten erhalten, die in randomisierten, placebokontrollierten Studien Vildagliptin/Metformin erhalten hatten. Von diesen Patienten erhielten 3 698 Patienten Vildagliptin/Metformin und 2 499 Patienten Placebo/Metformin.

Es wurden keine therapeutischen klinischen Studien mit Eucreas durchgeführt. Allerdings wurde die Bioäquivalenz von Eucreas mit gleichzeitig gegebenem Vildagliptin und Metformin nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.2).

Die meisten Nebenwirkungen in diesen Studien waren leicht und vorübergehend; ein Absetzen des Arzneimittels war nicht erforderlich. Es wurde kein Zusammenhang zwischen Nebenwirkungen und Alter, ethnischer Zugehörigkeit, Expositionsdauer oder Tagesdosis festgestellt. Die Anwendung von Vildagliptin ist mit dem Risiko der Entwicklung einer Pankreatitis verbunden. Nach der Einnahme von Metformin wurde über eine Laktatazidose berichtet, insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in doppelblinden klinischen Studien von Patienten berichtet wurden, die Vildagliptin als Monotherapie und Add-on-Therapien erhielten, sind im Folgenden nach Organsystemklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Bei der Bewertung wurden folgende Häufigkeitsklassen zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 4

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Vildagliptin
Leberfunktionsstörung
Es wurden seltene Fälle von Leberfunktionsstörung (einschließlich Hepatitis) unter Vildagliptin berichtet. In diesen Fällen waren die Patienten im Allgemeinen asymptomatisch, zeigten keine klinischen Folgeerscheinungen und die Leberfunktion normalisierte sich nach Absetzen der Behandlung. In kontrollierten Monotherapie- und Kombinationsstudien mit einer Dauer bis zu 24 Wochen betrug die Inzidenz von ALT- oder AST-Erhöhungen das 3-Fache der Obergrenze des Normbereichs und darüber hinaus (Nachweis bei mindestens zwei aufeinanderfolgenden Messungen oder bei der letzten Visite während der Behandlung) unter 50 mg Vildagliptin einmal täglich 0,2 %, unter Vildagliptin 50 mg zweimal täglich 0,3 % und unter allen Vergleichswirkstoffen 0,2 %. Diese Erhöhungen der Transaminasen waren im Allgemeinen asymptomatisch, nicht progredient und nicht mit Cholestase oder Gelbsucht assoziiert.

Tabelle 1 Nebenwirkungen bei Patienten, die Vildagliptin und Metformin (als Einzelkomponenten oder als fixe Dosiskombination) erhielten, oder in Kombination mit anderen antidiabetischen Behandlungen, in klinischen Studien und nach Markteinführung

Systemorganklasse – Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Infektionen der oberen Atemwege	Häufig
Nasopharyngitis	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Hypoglykämie	Gelegentlich
Appetitverlust	Gelegentlich
Abnahme der Vitamin-B_{12}-Resorption und Laktatazidose	Sehr selten*
Erkrankungen des Nervensystems	
Schwindel	Häufig
Kopfschmerzen	Häufig
Tremor	Häufig
Metallischer Geschmack	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Erbrechen	Häufig
Diarrhö	Häufig
Übelkeit	Häufig
Refluxösophagitis	Häufig
Flatulenz	Häufig
Obstipation	Häufig
Abdominelle Schmerzen einschließlich Oberbauch	Häufig
Pankreatitis	Gelegentlich
Leber- und Gallenerkrankungen	
Hepatitis	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Hyperhidrose	Häufig
Pruritus	Häufig
Ausschlag	Häufig
Dermatitis	Häufig
Erythem	Gelegentlich
Urtikaria	Gelegentlich
Exfoliative und bullöse Hautläsionen, einschließlich bullösem Pemphigoid	Nicht bekannt†
Kutane Vaskulitis	Nicht bekannt†
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Arthralgie	Häufig
Myalgie	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Asthenie	Häufig
Fatigue	Gelegentlich
Schüttelfrost	Gelegentlich
Periphere Ödeme	Gelegentlich
Untersuchungen	
Anormale Leberfunktionstests	Gelegentlich

* Nebenwirkungen bei Patienten, die Metformin als Monotherapie erhielten und die nicht beobachtet wurden bei Patienten, die Vildagliptin+Metformin in einer Fixkombination erhielten. Weitere Informationen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Metformin.
† Basierend auf Spontanmeldungen nach Markteinführung.

Angioödem
Unter Vildagliptin wurden seltene Fälle von Angioödemen berichtet, ähnlich der Zahl in der Kontrollgruppe. Über eine größere Anzahl von Fällen wurde bei gleichzeitiger Gabe von Vildagliptin mit ACE-Hemmern berichtet. Der Großteil der Ereignisse war schwach ausgeprägt und verschwand mit fortlaufender Vildagliptin-Behandlung.

Hypoglykämie
Eine Hypoglykämie trat gelegentlich auf, wenn Vildagliptin (0,4 %) als Monotherapie in vergleichenden kontrollierten Monotherapiestudien mit einem aktiven Komparator oder Placebo (0,2 %) verwendet wurde. Es wurden keine schweren oder schwerwiegenden Ereignisse einer Hypoglykämie berichtet. Bei Verwendung als Add-on zu Metformin trat eine Hypoglykämie bei 1 % der mit Vildagliptin behandelten Patienten und bei 0,4 % der mit Placebo behandelten Patienten auf. Wenn Pioglitazon hinzugefügt wurde, trat bei 0,6 % der mit Vildagliptin behandelten Patienten und bei 1,9 % der mit Placebo behandelten Patienten eine Hypoglykämie auf. Wenn Sulfonylharnstoff hinzugefügt wurde, trat bei 1,2 % der mit Vildagliptin behandelten Patienten und bei 0,6 % der mit Placebo behandelten Patienten eine Hypoglykämie auf. Wenn Sulfonylharnstoff und Metformin hinzugefügt wurden, trat bei 5,1 % der mit Vildagliptin behandelten Patienten und bei 1,9 % der mit Placebo behandelten Patienten eine Hypoglykämie auf. Bei Patienten, die Vildagliptin in Kombination mit Insulin erhielten, betrug die Inzidenz einer Hypoglykämie 14 % für Vildagliptin und 16 % für Placebo.

Metformin
Verminderte Vitamin-B_{12}-Aufnahme
Eine verminderte Vitamin-B_{12}-Aufnahme mit Abnahme des Serumgehaltes wurde sehr selten bei Patienten beobachtet, die mit Metformin über eine lange Zeit behandelt wurden. Es wird empfohlen, diese Ätiologie in Betracht zu ziehen, wenn ein Patient eine megaloblastische Anämie aufweist.

Leberfunktion
Vereinzelte Fälle von anormalen Leberfunktionstests oder Hepatitis wurden berichtet, die nach Absetzen von Metformin reversibel waren.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes
Gastrointestinale Nebenwirkungen treten am häufigsten zu Beginn der Therapie auf und klingen in den meisten Fällen spontan ab. Um sie zu vermeiden, wird empfohlen, Metformin in 2 Tagesdosen während oder nach den Mahlzeiten einzunehmen. Eine langsame Erhöhung der Dosis kann auch die gastrointestinale Verträglichkeit verbessern.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Daten zu Überdosierungen mit Eucreas vor.

Vildagliptin

Informationen zu Überdosierungen mit Vildagliptin sind begrenzt.

Symptome

Informationen über die wahrscheinlichen Symptome einer Überdosierung stammen aus einer Verträglichkeitsstudie mit gesunden Probanden, die 10 Tage lang Vildagliptin mit ansteigender Dosierung erhielten. Bei 400 mg traten in drei Fällen Muskelschmerzen auf sowie in Einzelfällen leichte und vorübergehende Parästhesien, Fieber, Ödeme und ein vorübergehender Anstieg der Lipasespiegel. Bei 600 mg hatte ein Proband Ödeme an Füßen und Händen und einen Anstieg der Kreatinphosphokinase (CPK), der AST, des C-reaktiven Proteins (CRP) und der Myoglobinspiegel. Drei weitere Probanden hatten Ödeme der Füße, zwei von ihnen mit Parästhesien. Alle Symptome und abnormalen Laborwerte waren nach Absetzen der Studienmedikation reversibel.

Metformin

Eine starke Überdosierung von Metformin (oder ein gleichzeitig bestehendes Laktatazidose-Risiko) kann zum Auftreten einer Laktatazidose führen. Dabei handelt es sich um einen medizinischen Notfall, der im Krankenhaus behandelt werden muss.

Behandlung
Die wirksamste Methode zur Entfernung von Metformin ist die Hämodialyse. Im Gegensatz dazu kann Vildagliptin durch Hämodialyse nicht entfernt werden, jedoch der durch Hydrolyse entstehende Hauptmetabolit (LAY 151). Supportive Behandlungsmaßnahmen werden empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Kombinationen mit oralen Antidiabetika, ATC-Code: A10BD08

Wirkmechanismus

Eucreas kombiniert zwei Antidiabetika mit komplementären Wirkmechanismen, die bei Patienten mit Typ-2-Diabetes die Blutzuckerregulation verbessern: Vildagliptin, das zur Klasse der Inkretin-Verstärker gehört, und Metforminhydrochlorid, das zur Klasse der Biguanide gehört.

Vildagliptin gehört zur Klasse der Substanzen, die die Inselzellfunktion verstärken, und ist ein potenter und selektiv wirkender Dipeptidylpeptidase-4-(DPP-4-)Inhibitor. Metformin wirkt im Wesentlichen über die Hemmung der hepatischen Gluconeogenese.

Pharmakodynamische Wirkungen

Vildagliptin
Vildagliptin wirkt im Wesentlichen über die Hemmung der Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4), dem Enzym, das für den Abbau der Inkretin-Hormone GLP-1 (glucagon-like peptide-1) und GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) verantwortlich ist.

Die Gabe von Vildagliptin führt zu einer raschen und vollständigen Hemmung der DPP-4-Aktivität, die sowohl nüchtern als auch postprandial zu erhöhten endogenen Konzentrationen der Inkretinhormone GLP-1 und GIP führt.

Durch Erhöhung der endogenen Konzentrationen dieser Inkretinhormone steigert Vildagliptin die Sensitivität der Betazellen gegenüber Glucose und verbessert dadurch die glucoseabhängige Insulinsekretion. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes unter Behandlung mit täglich 50 – 100 mg Vildagliptin besserten sich bei Testmahlzeiten signifikant die Marker der Beta-Zellfunktion einschließlich HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), das Verhältnis Proinsulin zu Insulin sowie die Beta-Zell-Antwort. Bei Nichtdiabetikern (normoglykämischen Personen) stimuliert Vildagliptin weder die Insulinsekretion noch senkt es den Glucosespiegel.

Durch die Steigerung der endogenen GLP-1-Konzentrationen verstärkt Vildagliptin auch die Sensitivität der Alphazellen gegenüber Glucose und führt so zu einer verbesserten bedarfsgerechten Glucagonsekretion.

Das durch erhöhte Inkretinhormone vermittelte stärkere Ansteigen des Insulin/Glucagon-Quotienten während der Hyperglykämie führt zu einer Verminderung der hepatischen Glucoseproduktion, sowohl nüchtern als auch postprandial, und damit zu einer geringeren Glykämie.

Der für erhöhte GLP-1-Konzentrationen bekannte Effekt einer verzögerten Magenentleerung wird bei der Behandlung mit Vildagliptin nicht beobachtet.

Metformin
Metformin ist ein Biguanid mit blutzuckersenkender Wirkung, es senkt sowohl den basalen als auch den postprandialen Blutzuckerspiegel. Es stimuliert nicht die Insulinsekretion und führt daher nicht zu Hypoglykämie oder Gewichtszunahme.

Die Glucose-senkende Wirkung von Metformin beruht wahrscheinlich auf drei Mechanismen:
- Senkung der Glucoseproduktion in der Leber durch Hemmung der Gluconeogenese und Glykogenolyse;
- Mäßiges Erhöhen der Insulinempfindlichkeit in der Muskulatur und damit Verbesserung der peripheren Glucoseaufnahme und -verwertung;
- Hemmung der intestinalen Glucoseresorption.

Metformin stimuliert die intrazelluläre Glykogensynthese durch seine Wirkung auf die Glykogensynthase und erhöht die Transportkapazität von spezifischen membranständigen Transportproteinen für Glucose (GLUT-1 und GLUT-4).

Beim Menschen besitzt Metformin unabhängig von seiner Wirkung auf den Blutzuckerspiegel günstige Wirkung auf den Fettstoffwechsel. Dies wurde in therapeutischer Dosierung in kontrollierten, mittel- oder langfristigen klinischen Studien nachgewiesen: Metformin senkt die Serumspiegel des Gesamtcholesterins, des LDL-Cholesterins und der Triglyzeride.

In der prospektiven, randomisierten UKPDS-(UK Prospective Diabetes Study-)Studie wurde der langfristige Nutzen einer intensiven Kontrolle der Einstellung des Blutzuckerspiegels bei Typ-2-Diabetikern nachgewiesen. Die Analyse der Ergebnisse übergewichtiger Patienten, die nach Versagen einer Diät ausschließlich mit Metformin behandelt wurden, zeigte:
- eine signifikante Senkung des absoluten Risikos aller diabetesabhängigen Komplikationen in der Metformin-Gruppe (29,8 Ereignisse/1 000 Patientenjahre) gegenüber der Gruppe mit Diät allein (43,3 Ereignisse/1 000 Patientenjahre), p = 0,0023, sowie gegenüber der kombinierten Gruppen, behandelt mit Sulfonylharnstoff- und Insulin in Monotherapie (40,1 Ereignisse/1 000 Patientenjahre), p = 0,0034;
- eine signifikante Senkung des absoluten Risikos für die diabetesbedingte Mortalität: Metformin: 7,5 Ereignisse/1 000 Patientenjahre gegenüber Diät allein 12,7 Ereignisse/1 000 Patientenjahre, p = 0,017;
- eine signifikante Senkung des absoluten Risikos für die Gesamtmortalität: Metformin 13,5 Ereignisse/1 000 Patientenjahre gegenüber Diät allein 20,6 Ereignisse/ 1 000 Patientenjahre (p = 0,011) sowie gegenüber der kombinierten Gruppen, behandelt mit Sulfonylharnstoff und Insulin in Monotherapie 18,9 Ereignisse/1 000 Patientenjahre (p = 0,021);
- eine signifikante Senkung des absoluten Risikos für Myokardinfarkt: Metformin 11 Ereignisse/1 000 Patientenjahre, Diät allein 18 Ereignisse/1 000 Patientenjahre (p = 0,01).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Bei Patienten, deren Blutzucker unter Metformin-Monotherapie unzureichend eingestellt war, wurde durch die zusätzliche Gabe von Vildagliptin nach 6 Monaten Therapie eine statistisch signifikante Reduktion des HbA_{1c}-Wertes gegenüber Placebo nachgewiesen (Differenz zwischen den Gruppen von –0,7 % bis –1,1 % für 50 mg bzw. 100 mg Vildagliptin). Der Anteil der Patienten, die eine Senkung des HbA_{1c}-Wertes von ≥ 0,7 % im Vergleich zum Ausgangswert erzielten, war in beiden Gruppen Vildagliptin plus Metformin (46 % bzw. 60 %) statistisch signifikant höher als in der Gruppe Metformin plus Placebo (20 %).

In einer Studie über 24 Wochen wurde bei Patienten, die unzureichend mit Metformin eingestellt waren (mittlere Tagesdosis: 2020 mg), Vildagliptin (50 mg zweimal täglich) mit Pioglitazon (30 mg einmal täglich) verglichen. Die mittleren Reduktionen eines Ausgangs-HbA_{1c} von 8,4 % betrugen unter Vildagliptin zusätzlich zu Metformin –0,9 % und –1,0 % unter Pioglitazon zusätzlich zur Metformingabe. Bei Patienten, die Pioglitazon zusätzlich zu Metformin erhielten, wurde eine mittlere Gewichtszunahme von +1,9 kg beobachtet, während Patienten, die Vildagliptin zusätzlich zu Metformin erhielten, eine mittlere Gewichtszunahme von +0,3 kg aufwiesen.

In einer klinischen Studie mit zweijähriger Dauer wurde bei Patienten, die mit Metformin (mittlere Tagesdosis: 1894 mg) behandelt wurden, Vildagliptin (50 mg zweimal täglich) mit Glimepirid (bis zu 6 mg/Tag – durchschnittliche Dosis über 2 Jahre: 4,6 mg) verglichen. Nach einem Jahr betrugen die mittleren Reduktionen des HbA_{1c} –0,4 % unter Vildagliptin zusätzlich zu Metformin und –0,5 % unter Glimepirid zusätz-

lich zu Metformin, bei einem mittleren Ausgangswert des HbA_{1c} von 7,3 %. Die Änderung des Körpergewichts betrug unter Vildagliptin –0,2 kg versus +1,6 kg unter Glimepirid. Die Inzidenz von Hypoglykämien war in der Vildagliptin Gruppe signifikant niedriger (1,7 %) als in der Glimepirid Gruppe (16,2 %). Am Studienendpunkt (2 Jahre) war in beiden Behandlungsgruppen der HbA_{1c} ähnlich dem Ausgangswert und die Unterschiede im Körpergewicht und Hypoglykämien blieben erhalten.

In einer Studie über 52 Wochen wurde Vildagliptin (50 mg zweimal täglich) mit Gliclazid (durchschnittliche Tagesdosis 229,5 mg) an Patienten verglichen, die unzureichend auf Metformin (Metformin-Ausgangsdosis 1928 mg/Tag) eingestellt waren. Nach einem Jahr betrug die mittlere Reduktion des HbA_{1c} –0,81 % bei Gabe von Vildagliptin zusätzlich zu Metformin (mittlerer Ausgangswert des HbA_{1c} 8,4 %) und –0,85 % bei Gabe von Gliclazid zusätzlich zu Metformin (mittlerer Ausgangswert des HbA_{1c} 8,5 %) wobei statistische Nicht-Unterlegenheit erreicht wurde (95%-Konfidenzintervall –0,11 – 0,20). Die Veränderung des Körpergewichtes betrug unter Vildagliptin +0,1 kg verglichen mit +1,4 kg unter Gliclazid.

In einer Studie über 24 Wochen wurde die Wirksamkeit der Fixdosis-Kombination von Vildagliptin und Metformin (schrittweise titriert auf eine Dosis von 50 mg/500 mg zweimal täglich oder 50 mg/1000 mg zweimal täglich) als Anfangstherapie bei Wirkstoff-naiven Patienten evaluiert. Der durchschnittliche Ausgangswert des HbA_{1c} von 8,6 % wurde durch die zweimal tägliche Gabe von 50 mg/1000 mg Vildagliptin/Metformin um –1,82 %, durch zweimal täglich 50 mg/500 mg Vildagliptin/Metformin um –1,61 %, durch zweimal täglich 1000 mg Metformin um –1,36 % und durch zweimal täglich 50 mg Vildagliptin um –1,09 % gesenkt. Die Abnahme des HbA_{1c} bei Patienten mit einem mittleren Ausgangswert von ≥ 10 % war höher.

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie über 24 Wochen wurde mit 318 Patienten durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Vildagliptin (50 mg zweimal täglich) in Kombination mit Metformin (≥ 1500 mg täglich) und Glimepirid (≥ 4 mg täglich) zu untersuchen. Vildagliptin in Kombination mit Metformin und Glimepirid senkte den HbA_{1c} signifikant im Vergleich zu Placebo. Die Placebo-adjustierte Reduktion des vor Behandlungsbeginn mittleren HbA_{1c}-Ausgangswertes von 8,8 % betrug im Durchschnitt –0,76 %.

In einer fünfjährigen multizentrischen, randomisierten Doppelblindstudie (VERIFY) wurde bei neu diagnostizierten Patienten mit Typ-2-Diabetes die Wirkung einer frühen Kombinationstherapie mit Vildagliptin und Metformin (N = 998) gegenüber einer standardmäßigen initialen Metformin-Monotherapie mit anschließender Kombination mit Vildagliptin (sequenzielle Behandlungsgruppe) (N = 1 003) untersucht. Eine Kombinationsbehandlung mit Vildagliptin 50 mg zweimal täglich plus Metformin führte zu einer statistisch und klinisch signifikanten relativen Reduktion des Risikos für die „Zeit bis zum bestätigten initialen Therapieversagen“ (HbA_{1c}-Wert ≥ 7 %) im Vergleich zur Metformin-Monotherapie bei therapienaiven Patienten mit Typ-2-Diabetes über die 5-jährige Studiendauer (HR [95%-KI]: 0,51 [0,45 – 0,58]; p < 0,001). Die Inzidenz des initialen Therapieversagens (HbA_{1c}-Wert ≥ 7 %) lag bei 429 (43,6 %) Patienten in der Gruppe der Kombinationstherapie und bei 614 (62,1 %) Patienten in der Gruppe der sequenziellen Behandlung.

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie über 24 Wochen wurde mit 449 Patienten durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Vildagliptin (50 mg zweimal täglich) in Kombination mit einer stabilen Dosis von Basal-Insulin oder Mischinsulin (mittlere tägliche Dosis von 41 Einheiten) zu untersuchen, mit gleichzeitiger Einnahme von Metformin (N = 276) oder ohne gleichzeitige Einnahme von Metformin (N = 173). Vildagliptin in Kombination mit Insulin senkte den HbA_{1c} signifikant im Vergleich zu Placebo. In der Gesamtpopulation betrug die Placebo-adjustierte Reduktion des mittleren HbA_{1c}-Ausgangswertes von 8,8 % im Durchschnitt –0,72 %. In den Untergruppen, die mit Insulin mit oder ohne gleichzeitige Einnahme von Metformin behandelt wurden, betrug die Placebo-adjustierte mittlere Reduktion des HbA_{1c} –0,63 % bzw. –0,84 %. Die Inzidenz von Hypoglykämie in der Gesamtpopulation betrug 8,4 % und 7,2 % in den Vildagliptin- bzw. Placebo-Gruppen. Patienten, die Vildagliptin erhielten, zeigten keine Gewichtszunahme (+0,2 kg), während die Patienten, die Placebo erhielten, eine Gewichtsabnahme zeigten (–0,7 kg).

In einer anderen Studie über 24 Wochen mit Patienten mit weiter fortgeschrittenem Typ-2-Diabetes, die nicht adäquat mit Insulin (kurz und länger wirksam, durchschnittliche Insulindosis von 80 I.E./Tag) eingestellt waren, war die mittlere Reduktion des HbA_{1c} bei zusätzlicher Gabe von Vildagliptin (50 mg zweimal täglich) zu Insulin signifikant höher als unter Placebo plus Insulin (0,5 % vs. 0,2 %). Die Inzidenz von Hypoglykämie war in der Vildagliptin-Gruppe niedriger als in der Placebo-Gruppe (22,9 % vs. 29,6 %).

Kardiovaskuläres Risiko

Eine Metaanalyse von unabhängig und prospektiv bewerteten kardiovaskulären Ereignissen aus 37 klinischen Phase-III- und IV-Monotherapie- und Kombinationstherapie-Studien mit einer Dauer von bis zu mehr als 2 Jahren (durchschnittliche Exposition von 50 Wochen für Vildagliptin und 49 Wochen für Komparatoren) zeigte, dass Vildagliptin im Vergleich zu Komparatoren nicht mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert war. Der kombinierte Endpunkt der bewerteten schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignisse (MACE) einschließlich akutem Herzinfarkt, Schlaganfall oder Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses war für Vildagliptin und die kombinierten Wirkstoff- und Placebo-Komparatoren vergleichbar (Risikoverhältnis nach Mantel–Haenszel (M-H RR) 0,82 [95%-KI 0,61 – 1,11]). Ein MACE ereignete sich bei 83 von 9 599 (0,86 %) mit Vildagliptin behandelten Patienten und bei 85 von 7 102 (1,20 %) mit Komparatoren behandelten Patienten. Die Beurteilung jeder einzelnen MACE-Komponente zeigte kein erhöhtes Risiko (ähnliches M-H RR). Bestätigte Herzinsuffizienz-Ereignisse definiert als Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder neues Auftreten von Herzinsuffizienz wurden in 41 (0,43 %) der mit Vildagliptin behandelten Patienten und in 32 (0,45 %) der mit Komparator behandelten Patienten mit einer M-H RR von 1,08 (95%-KI 0,68 – 1,70) berichtet.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Vildagliptin in Kombination mit Metformin eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in Typ-2-Diabetes mellitus gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eucreas

Resorption

Für drei Dosisstärken von Eucreas (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg und 50 mg/1000 mg) wurde die Bioäquivalenz im Vergleich zu den entsprechenden Dosierungen der freien Kombinationen aus Vildagliptin- und Metforminhydrochlorid-Tabletten nachgewiesen.

Nahrung hat keinen Einfluss auf Umfang und Geschwindigkeit der Resorption von Vildagliptin aus Eucreas. Umfang und Geschwindigkeit der Resorption von Metformin aus Eucreas 50 mg/1000 mg wurden bei der Anwendung mit Nahrungsmitteln verringert, was sich in einer Abnahme der C_{max} um 26 % und der AUC um 7 % und einer Verzögerung der T_{max} (2,0 bis 4,0 h) zeigte.

Die folgenden Angaben spiegeln die pharmakokinetischen Eigenschaften der einzelnen Wirkstoffe von Eucreas wider.

Vildagliptin

Resorption

Nach oraler Anwendung im nüchternen Zustand wird Vildagliptin rasch resorbiert und erreicht Plasmaspitzenkonzentrationen nach 1,7 Stunden. Bei Gabe mit Nahrungsmitteln verlängert sich die Zeit bis zum Erreichen der Plasmaspitzenkonzentration geringfügig auf 2,5 Stunden, die Gesamtexposition (AUC) ändert sich jedoch nicht. Die Gabe von Vildagliptin mit Nahrungsmitteln führte zu einem geringeren C_{max}-Wert (19 %) im Vergleich zur Anwendung im nüchternen Zustand. Die Größe der Veränderung ist jedoch klinisch nicht relevant, so dass Vildagliptin mit oder ohne Nahrung gegeben werden kann. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt 85 %.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Vildagliptin ist gering (9,3 %) und Vildagliptin verteilt sich zu gleichen Teilen auf Plasma und rote Blutkörperchen. Das mittlere Verteilungsvolumen von Vildagliptin im Steady-State nach intravenöser Anwendung (V_{ss}) beträgt 71 Liter, was auf eine extravaskuläre Verteilung hinweist.

Biotransformation
Die Metabolisierung von 69 % einer Dosis ist beim Menschen der wichtigste Eliminationsweg für Vildagliptin. Der Hauptmetabolit (LAY 151) ist pharmakologisch inaktiv. Er ist das Hydrolyseprodukt des Cyano-Restes und steht für 57 % der Dosis. Es folgt das Produkt der Amidhydrolyse (4 % der Dosis). *In-vitro*-Daten humaner Nieren-Mikrosomen weisen darauf hin, dass die Niere eines der Hauptorgane ist, das Vildagliptin zu seinem inaktiven Hauptmetaboliten, LAY 151, hydrolysiert. Wie eine *In-vivo*-Studie mit DPP-4-defizienten Ratten zeigte, trägt DPP-4 teilweise zur Hydrolyse von Vildagliptin bei. Vildagliptin wird nicht von CYP-450-Enzymen in einem quantifizierbaren Ausmaß verstoffwechselt. Daher geht man davon aus, dass die metabolische Clearance von Vildagliptin nicht durch gleichzeitig gegebene Arzneimittel beeinflusst wird, die CYP-450 hemmen oder induzieren. *In-vitro*-Studien zeigten, dass Vildagliptin die CYP-450-Enzyme nicht hemmt/induziert. Deshalb hat Vildagliptin wahrscheinlich keinen Einfluss auf die metabolische Clearance gleichzeitig gegebener Arzneimittel, die über CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 oder CYP 3A4/5 verstoffwechselt werden.

Elimination
Nach oraler Anwendung von [^{14}C]-Vildagliptin wurden etwa 85 % der Dosis im Urin ausgeschieden und 15 % der Dosis fanden sich in den Fäzes wieder. Nach oraler Anwendung wurden 23 % der Dosis unverändert über die Nieren ausgeschieden. Die Gesamtplasma-Clearance und die renale Clearance von Vildagliptin betrugen bei gesunden Probanden nach intravenöser Anwendung 41 bzw. 13 l/h. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit beträgt nach intravenöser Anwendung etwa 2 Stunden, nach oraler Anwendung etwa 3 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität
Im Bereich therapeutischer Dosierungen stiegen die C_{max} und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) für Vildagliptin annähernd proportional zur Dosis.

Besondere Patientengruppen
Geschlecht: Zwischen männlichen und weiblichen gesunden Probanden wurden über einen weiten Bereich von Alter und Body-Mass-Index (BMI) keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Vildagliptin beobachtet. Die Vildagliptin-vermittelte Hemmung von DPP-4 ist geschlechtsunabhängig.

Alter: Bei gesunden älteren Probanden (≥ 70 Jahre) war im Vergleich zu gesunden jungen Probanden (18 – 40 Jahre) die Vildagliptin-Gesamtexposition (100 mg täglich) um 32 % und die Plasmaspitzenkonzentration um 18 % erhöht. Diese Veränderungen werden jedoch nicht als klinisch relevant angesehen. Die Vildagliptin-vermittelte Hemmung von DPP-4 ist altersunabhängig.

Eingeschränkte Leberfunktion: Bei Patienten mit einer leichten, mittelschweren oder schweren Funktionsstörung der Leber (Child-Pugh A-C) traten nach Anwendung von Vildagliptin keine klinisch signifikanten Veränderungen (maximal ~30 %) auf.

Eingeschränkte Nierenfunktion: Verglichen mit Probanden mit normaler Nierenfunktion war bei Patienten mit einer leichten, mittelschweren oder schweren Funktionsstörung der Niere die systemische Vildagliptin-Exposition erhöht (C_{max} 8 – 66 %; AUC 32 – 134 %) und die totale Körper-Clearance war reduziert.

Ethnische Gruppe: Die begrenzten Daten weisen darauf hin, dass die ethnische Zugehörigkeit keinen großen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Vildagliptin hat.

Metformin

Resorption
Nach oraler Anwendung von Metformin wird die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) nach etwa 2,5 h erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit einer 500 mg Metformin-Tablette ist bei gesunden Probanden etwa 50 – 60 %. Nach oraler Anwendung beträgt der nicht resorbierte, in den Fäzes ausgeschiedene Anteil 20 – 30 %.

Die Resorption von Metformin ist nach oraler Anwendung unvollständig und zeigt Sättigungscharakter. Man nimmt an, dass die Pharmakokinetik der Metformin-Resorption nicht linear ist. Unter den üblichen Metformin-Dosen und Behandlungsschemata werden Steady-State-Plasmakonzentrationen innerhalb von 24 – 48 h erreicht und betragen im Allgemeinen unter 1 µg/ml. In kontrollierten klinischen Studien lagen die maximalen Metformin-Plasmaspiegel (C_{max}) auch unter maximalen Dosen nicht über 4 µg/ml.

Durch die Aufnahme von Nahrung wird die Resorption von Metformin verringert und leicht verzögert. Nach Gabe einer Dosis von 850 mg war die maximale Plasmakonzentration um 40 % niedriger, die AUC um 25 % reduziert und die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration um 35 Minuten verlängert. Die klinische Relevanz dieser Abnahme ist unbekannt.

Verteilung
Die Bindung an Plasmaproteine ist zu vernachlässigen. Metformin geht in Erythrozyten über. Das mittlere Verteilungsvolumen (V_d) schwankt zwischen 63 – 276 Liter.

Biotransformation
Metformin wird in unveränderter Form im Urin ausgeschieden. Beim Menschen wurden bisher keine Abbauprodukte identifiziert.

Elimination
Metformin wird über die Niere ausgeschieden. Die renale Clearance von Metformin beträgt > 400 ml/min, was darauf hinweist, dass Metformin über eine glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion eliminiert wird. Nach einer oralen Dosis beträgt die scheinbar terminale Eliminationshalbwertzeit etwa 6,5 h. Bei eingeschränkter Nierenfunktion sinkt die renale Clearance proportional zur Kreatinin-Clearance, so dass die Eliminationshalbwertzeit entsprechend verlängert ist, was zu einem erhöhten Metformin-Plasmaspiegel führt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit der Wirkstoffkombination in Eucreas wurden tierexperimentelle Studien mit einer Dauer von bis zu 13 Wochen durchgeführt. Es wurden keine neuen Toxizitäten im Zusammenhang mit der Kombination festgestellt. Die folgenden Angaben sind Studienergebnisse bei individueller Anwendung von Vildagliptin oder Metformin.

Vildagliptin

Bei Hunden wurde eine verzögerte Reizleitungsstörung des Herzens beobachtet. Die *No-Effect*-Dosis war 15 mg/kg (das 7-Fache der Exposition des Menschen, basierend auf C_{max}).

In der Lunge von Ratten und Mäusen wurde Akkumulation vakuolisierter alveolärer Makrophagen beobachtet. Die *No-Effect*-Dosis bei Ratten war 25 mg/kg (das 5-Fache der Exposition des Menschen, basierend auf der AUC) und bei Mäusen 750 mg/kg (das 142-Fache der Exposition des Menschen).

Gastrointestinale Symptome, vor allem weiche Stühle, schleimige Stühle, Durchfall und bei höheren Dosen Blut im Stuhl wurden bei Hunden beobachtet. Eine *No-Effect*-Dosis konnte nicht bestimmt werden.

In konventionellen *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien zur Genotoxizität war Vildagliptin nicht mutagen.

Eine Studie mit Ratten zu Fertilität und früher Embryonalentwicklung ergab keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität, der Reproduktionsleistung oder der frühen Embryonalentwicklung durch Vildagliptin. Die embryo-fetale Toxizität wurde bei Ratten und Kaninchen untersucht. Verkrümmte Rippen traten bei Ratten mit erhöhter Inzidenz in Verbindung mit verminderten mütterlichen Körpergewicht-Parametern auf; die *No-Effect*-Dosis war 75 mg/kg (das 10-Fache der Exposition des Menschen). Bei Kaninchen wurden ein verringertes Gewicht der Feten und Skelettveränderungen, die auf eine verzögerte Entwicklung hinwiesen, nur bei schwerer maternaler Toxizität beobachtet; die *No-Effect*-Dosis war 50 mg/kg (das 9-Fache der Exposition des Menschen). Eine Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung wurde an Ratten durchgeführt. Befunde wurden nur im Zusammenhang mit maternal toxischen Dosen ≥ 150 mg/kg beobachtet, wie eine vorübergehende Abnahme des Körpergewichts und geringere motorische Aktivität der F1-Generation.

An Ratten wurde eine zweijährige Kanzerogenitätsstudie mit oralen Dosen von bis zu 900 mg/kg (etwa das 200-Fache der Exposition des Menschen bei der empfohlenen Höchstdosis) durchgeführt. Es wurde kein Anstieg der Tumorinzidenz beobachtet, der auf Vildagliptin zurückzuführen war. Eine weitere zweijährige Kanzerogenitätsstudie wurde an Mäusen durchgeführt, die orale Dosen von bis zu 1000 mg/kg erhielten. Adenokarzinome der Mamma und Hämangiosarkome wurden mit erhöhter Inzidenz beobachtet; die *No-Effect*-Dosis war 500 mg/kg (das 59-Fache der Exposition des Menschen) bzw. 100 mg/kg (das 16-Fache der Exposition des Menschen). Die erhöhte Inzidenz dieser Tumore bei Mäusen wird nicht als Hinweis auf ein signifikantes Risiko für den Menschen gewertet, da Vildagliptin und sein Hauptmetabolit nicht genotoxisch wirken, die Tumore nur in

einer Spezies auftraten und die Tumore nur unter hoher systemischer Exposition beobachtet wurden.

In einer 13-wöchigen Studie zur Toxizität mit Cynomolgus-Affen wurden bei Dosen ≥ 5 mg/kg/Tag Hautläsionen beobachtet, die einheitlich an den Extremitäten lokalisiert waren (Hände, Füße, Ohren und Schwanz). Bei 5 mg/kg/Tag (etwa entsprechend der Exposition des Menschen nach der 100-mg-Dosis gemäß AUC) wurden nur Blasen beobachtet. Sie bildeten sich trotz Fortsetzung der Behandlung zurück und waren nicht mit histopathologischen Auffälligkeiten verbunden. Hautabschuppungen, Hautabschälungen, Schorfbildung und wunde Schwänze mit entsprechenden histopathologischen Veränderungen wurden bei Dosen ≥ 20 mg/kg/Tag (etwa das 3-Fache der Exposition des Menschen nach der 100-mg-Dosis gemäß AUC) festgestellt. Nekrotische Läsionen am Schwanz zeigten sich bei ≥ 80 mg/kg/Tag. Die Hautläsionen waren bei Affen, die 160 mg/kg/Tag erhalten hatten, während einer 4-wöchigen Erholungsphase nicht reversibel.

Metformin

Basierend auf den konventionellen Studien mit Metformin zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Hyprolose
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E 172)
Macrogol 4000
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

PA/Alu/PVC/Alu 2 Jahre
PCTFE/PVC/Alu 18 Monate
PVC/PE/PVDC/Alu 18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung (Blisterpackung) aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-(PA/Alu/PVC/Alu)-Blisterpackungen
Erhältlich in Packungen mit 10, 30, 60, 120, 180 oder 360 Filmtabletten und in Bündelpackungen mit 120 (2 Packungen mit 60), 180 (3 Packungen mit 60) oder 360 (6 Packungen mit 60) Filmtabletten.

Polychlortrifluorethylen (PCTFE/PVC/Alu)-Blisterpackungen
Erhältlich in Packungen mit 10, 30, 60, 120, 180 oder 360 Filmtabletten und in Bündelpackungen mit 120 (2 Packungen mit 60), 180 (3 Packungen mit 60) oder 360 (6 Packungen mit 60) Filmtabletten.

Polyvinylchlorid/Polyethylen/Polyvinylidenchlorid/Aluminium (PVC/PE/PVDC/Alu)-Blisterpackungen
Erhältlich in Packungen mit 10, 30, 60, 120, 180 oder 360 Filmtabletten und in Bündelpackungen mit 120 (2 Packungen mit 60), 180 (3 Packungen mit 60) oder 360 (6 Packungen mit 60) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen und Tablettenstärken in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Eucreas 50 mg/850 mg Filmtabletten

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

Eucreas 50 mg/1000 mg Filmtabletten

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
14. November 2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. Juli 2012

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

---

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0

Medizinischer InfoService
Telefon: (09 11) 273-12 100
Telefax: (09 11) 273-12 160
E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com

NOVARTIS

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt