

מאי 2014

רופא/ה נכבד/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

**הנדון: Eucreas 50/500mg, 50/850mg, 50/1000mg**  
**יקריאס 50/500 מ"ג, 50/850 מ"ג, 50/1000 מ"ג**

**אנו שמחים להודיעכם על אישור שתי התוויות נוספות לתכשיר Eucreas 50/500 mg.** התכשיר היה מאושר עד כה להתוויה הבאה:

Eucreas is indicated in the treatment of type 2 diabetes mellitus patients who are unable to achieve sufficient glycaemic control at their maximally tolerated dose of oral metformin alone or who are already treated with the combination of vildagliptin and metformin as separate tablets.

ההתוויות הנוספות שאושרו הינן:

Eucreas is indicated in triple combination therapy with insulin as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in patients when insulin at a stable dose and metformin alone do not provide adequate glycaemic control.

Eucreas is indicated in combination with a sulphonylurea (i.e. triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise in patients inadequately controlled with metformin and a sulphonylurea.

המרכיבים הפעילים:

Eucreas 50/500mg: Vildagliptin 50mg, Metformin hydrochloride 500mg  
Eucreas 50/850mg: Vildagliptin 50mg, Metformin hydrochloride 850mg  
Eucreas 50/1000mg: Vildagliptin 50mg, Metformin hydrochloride 1000mg

באפריל 2014 עודכנו העלון לרופא והעלון לצרן של התכשירים כדלקמן (קו תחתי – תוספת טקסט, קו חוצה – מחיקת טקסט):

**עלון לרופא:****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Eucreas<sup>®</sup> 50 mg/500 mg film-coated tablets

....

**2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

Each film-coated tablet contains 50 mg of vildagliptin and 500, 850 or 1000 mg of metformin hydrochloride (corresponding to 390, 660 or 780 mg of metformin, respectively).

....

**3. PHARMACEUTICAL FORM**

....

Eucreas 50 mg/500 mg: light yellow, ovaloid film-coated tablet, beveled edge, imprinted with "NVR" on one side and "LLO" on the other side.

....

**4. CLINICAL PARTICULARS**

....

**Novartis Pharma Services AG**  
**Israeli Branch**  
36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva  
P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel  
Tel: 972-3-9201111 Fax: 972-3-9229230

נוברטיס פארמה סרוויסס איי ג'י  
סניף ישראל  
רח'י שחם 36 רמת סיב פתח-תקוה  
ת.ד. 7759 פתח-תקוה 49250  
טלפון: 03-9201111 פקס: 03-9229230

## 4.2 Posology and method of administration

....

Adults

....

~~Taking Eucreas with or just after food may reduce gastrointestinal symptoms associated with metformin (see also section 5.2).~~

Additional information on special populations

....

*Elderly ( $\geq 65$  years)*

As metformin is excreted via the kidney, and elderly patients have a tendency to decreased renal function, elderly patients taking Eucreas should have their renal function monitored regularly (see section 4.4 and 5.2). ~~Eucreas has not been studied in patients older than 75 years. Therefore the use of Eucreas is not recommended in this population.~~

*Pediatric population ( $< 18$  years)*

Eucreas is not recommended for use in children and adolescents ( $< 18$  years) due to a lack of data on safety and efficacy.

Method of administration

Oral use.

Taking Eucreas with or just after food may reduce gastrointestinal symptoms associated with metformin (see also section 5.2).

## 4.3 Contraindications

-Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1

....

-Renal failure or renal dysfunction defined as creatinine clearance  $< 60$  ml/min (because metformin is contraindicated in this patient population; (also see section 4.4))

....

-Acute or chronic disease which may cause tissue hypoxia, such as:

- cardiac failure (metformin is contraindicated in patients with heart failure; therefore Eucreas is contraindicated in this patient population).

—or— respiratory failure,

....

## 4.4 Special warnings and precautions for use

....

Heart Failure

~~Vildagliptin is generally not recommended in patients with NYHA Class III unless the benefits outweigh the potential risks: A clinical trial of vildagliptin in patients with NYHA functional class I-III showed that treatment with vildagliptin was not associated with a change in left-ventricular function or worsening of pre-existing CHF versus placebo. Rates of reported cardiac adverse events were slightly higher in patients with NYHA functional class III treated with vildagliptin than with placebo, though a baseline imbalance in CV risk favoring the placebo arm and small numbers of patients in the NYHA class III sub-group preclude firm conclusions (see section 5.1 Pharmacodynamic properties).~~

~~There is no experience of vildagliptin use in clinical trials in patients with NYHA functional class IV and therefore use is not recommended in these patients.~~

**Novartis Pharma Services AG  
Israeli Branch**

36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva  
P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel  
Tel: 972-3-9201111 Fax: 972-3-9229230

נוברטיס פארמה סרוויסס איי ג'י  
סניף ישראל

רח'י שחם 36 רמת סיב פתח-תקוה  
ת.ד. 7759 פתח-תקוה 49250  
טלפון : 03-9201111 פקס : 03-9229230

Metformin is contraindicated in patients with heart failure, therefore Eucreas is contraindicated in this patient population (see section 4.3).

....

#### Hypoglycaemia

Sulphonylureas are known to cause hypoglycaemia. Patients receiving vildagliptin in combination with a sulphonylurea may be at risk for hypoglycaemia. Therefore, a lower dose of sulphonylurea may be considered to reduce the risk of hypoglycaemia.

....

#### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

....

#### Fertility

No studies on the effect on human fertility have been conducted for Eucreas (see section 5.3).

#### **4.8 Undesirable effects**

....

#### **Combination with a sulfonylurea**

**Table 2 Adverse reactions reported in patients who received vildagliptin 50 mg twice daily in combination with metformin and a sulfonylurea (N=157)**

#### **Metabolism and nutritional disorders**

Common Hypoglycaemia

....

**Table 4 Adverse reactions reported in patients who received vildagliptin 100 mg daily as monotherapy in double-blind studies (N=1855)**

....

#### **Vascular disorders**

Uncommon Edema Oedema peripheral

....

#### **Post-marketing experience**

#### **Table 6 Post-marketing adverse reactions**

#### **Gastrointestinal disorders**

Not known

Pancreatitis

#### **Hepatobiliary disorders**

Not known

Hepatitis (reversible upon discontinuation of the medicinal product)  
Abnormal liver function tests (reversible upon discontinuation of the medicinal product)

#### **Skin and subcutaneous tissue disorders**

Not known

Urticaria  
Bullous or exfoliative skin lesions

During post-marketing experience the following additional adverse drug reactions have been reported:

Rare cases of hepatitis reversible upon drug discontinuation (see also section 4.4 Special warnings and precautions for use)

Frequency not known\*: urticaria, pancreatitis, localized exfoliation or blisters.

....

## 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### 5.1 Pharmacodynamic properties

....

#### Vildagliptin

....

A 52-week multi-center, randomized, double-blind trial was conducted in patients with type 2 diabetes and congestive heart failure (NYHA class I–III) to evaluate the effect of vildagliptin 50 mg bid (N=128) compared to placebo (N=126) on left ventricular ejection function (LVEF). Vildagliptin was not associated with a change in left ventricular function or worsening of pre-existing CHF. Adjudicated cardiovascular events were overall balanced. There were slightly more cardiac events in vildagliptin treated patients with NYHA class III heart failure compared to placebo. However there were imbalances in baseline CV risk favoring placebo and the number of events was low, precluding firm conclusions. Vildagliptin significantly decreased HbA1c compared with placebo (difference of 0.6%) from a mean baseline of 7.8%. The incidence of hypoglycemia in the overall population was 4.7% and 5.6% in the vildagliptin and placebo groups, respectively.

#### Cardiovascular risk

....

The composite endpoint of -adjudicated cardio-and cerebrovascular CCV events [acute coronary syndrome (ACS), transient ischaemic attack (with imaging evidence of infarction)<sup>1</sup>, stroke or CCV death], was similar for vildagliptin versus combined active and placebo comparators [Mantel–Haenszel risk ratio 0.84 (95% confidence interval 0.63-1.12)] supporting the cardiovascular safety of vildagliptin.

....

Renal impairment:

....

Based on the evaluation of safety, tolerability, and effectiveness of vildagliptin in patients enrolled in clinical trials whose GFR values were <60 mL/min, no dosage adjustment is required in patients with mild renal impairment. In patients with moderate or severe renal impairment or in patients with ESRD on hemodialysis, the recommended dose of vildagliptin is 50 mg once daily.

....

## 6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

### 6.1 List of excipients

....

*Film-coating:*

....

Iron oxide, red (E 172) (50/500 mg only)

....

### 6.5 Nature and contents of container

....

Available in packs containing: 40, 30, 60, 120, 180 or 360 film-coated tablets and in multi-packs containing 120 (2x60), 180 (3x60) or 360 (6x60) film-coated tablets.

Eucreas 50/500mg – 30 or 60 film-coated tablets  
Eucreas 50/850mg, 50/1000mg – 10, 30 or 60 film-coated tablets

....

## עלון לצרכן:

עלון לצרכן לפי תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמי"ו - 1986  
 התרופה משווקת על פי מרשם רופא בלבד

<b>יוקריאס</b>	<b>יוקריאס</b>	<b>יוקריאס</b>
<b>50/1000 מ"ג</b>	<b>50/850 מ"ג</b>	<b>50/500 מ"ג</b>
טבליות מצופות	טבליות מצופות	טבליות מצופות

## הרכב:

כל טבליה מכילה:  
 יוקריאס 50/500 מ"ג: vildagliptin 50 mg and metformin hydrochloride 500 mg  
 וילדגליפטין 50 מ"ג ומטפורמין הידרוכלוריד 500 מ"ג.

....

## 2. לפני שימוש בתרופה

....

**במהלך הטיפול עם יוקריאס:  
 יש להפסיק ליטול יוקריאס, ולהיוועץ ברופא מיד**

....

- אם הנך חווה בחילה, הזעה, חולשה, סחרחורת, צמרמורות, כאב ראש (סימנים לרמת סוכר [גלוקוז] נמוכה בדם) שיכולים להיגרם עקב חוסר במזון, פעילות גופנית מאומצת ללא צריכה מספקת של מזון או שתיית אלכוהול מוגזמת (בדרך-כלל לא קורה בחולים הנוטלים יוקריאס בלבד).

....

## 3. כיצד יש להשתמש בתרופה?

....

**בדיקות ומעקב:  
 יש לערוך את הבדיקות הבאות:**

....

- במטופלים קשישים הנוטלים יוקריאס יש לבדוק את תפקוד הכליה באופן קבוע. יש לעשות זאת בתדירות גבוהה יותר במטופלים קשישים עם בעיות בכליות.

....

- במטופלים קשישים (בני 65-74 שנים) הנוטלים יוקריאס יש לבדוק את תפקודי הכליה באופן קבוע. יש לעשות זאת בתדירות גבוהה יותר במטופלים קשישים עם בעיות בכליות. יוקריאס לא מומלצת לקשישים בגיל 75 ומעלה.

....

## 4. תופעות לוואי

....

- **יש להפסיק לקחת יוקריאס ולפנות לרופא מיד** אם יש לך אחד או יותר מהתסמינים (מהסימפטומים) הבאים:  
 נפיחות של הפנים, הלשון או הגרון, קשיי בליעה, קשיי נשימה, הופעה פתאומית של פריחה או סרפדת (תסמינים סימפטומים של תגובה אלרגית חמורה הנקראת angioedema).
- תחושת התקררות וחוסר נוחות, כאב שרירים, עייפות, בחילה חמורה או הקאה, כאב בטן, סחרחורת, קצב לב לא סדיר או נשימה מהירה (סימנים לחמצת לקטית). ראה גם בפסק סעיף: "אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה".
- עור ו/או עיניים צהובים, בחילה, איבוד תיאבון, שתן כהה (תסמינים סימפטומים אפשריים של בעיות בכבד).

• אם יש לך תסמינים סימפטומים של דלקת לבלב חריפה (פנקראטיטיס), כגון כאב בטן קשה ומתמשך (לפעמים מקרין לגב), עם או ללא הקאות.

• אם הנך חווה בחילה, כאב ראש, נמנום, הזעה, חולשה, סחרחורת, בלבול, אי-שקט, רעב, קצב לב מהיר, הזעה, צמרמורות, כאב ראש, תחושת עצבנות (סימפטומים אפשריים לרמה נמוכה של סוכר (גלוקוז]) בדם הידועה כ"היפוגליקמיה") שיכולים להיגרם עקב חוסר במזון, פעילות גופנית מאומצת ללא צריכה מספקת של מזון, שתיית אלכוהול מוגזמת (בדרך-כלל לא קורה בחולים הנוטלים יוקריאס בלבד).

#### תופעות לוואי נוספות:

.....  
תופעות לוואי שכיחות (משפיעות על 1 עד 10 מכל 100 מטופלים): סחרחורת; כאב ראש; רעד לא רצוני; טעם מתכתי; רמת גלוקוז נמוכה בדם.

#### חולים מסוימים חוו את תופעות הלוואי הבאות בעת נטילת שילוב יוקריאס עם אינסולין:

תופעות לוואי שכיחות (משפיעות על 1 עד 10 מכל 100 מטופלים): כאבי ראש; צמרמורות; בחילה (הרגשת חולי); רמת גלוקוז סוכר נמוכה בדם, צרבת.

#### חולים מסוימים חוו את תופעות הלוואי הבאות בעת נטילת שילוב יוקריאס עם sulphonylurea סולפונילאוריא:

תופעות לוואי שכיחות (משפיעות על 1 עד 10 מכל 100 מטופלים): סחרחורת; רעד; חולשה; רמת גלוקוז נמוכה בדם; הזעה מוגברת.

#### 6 . מידע נוסף

בנוסף למרכיבים הפעילים, טבליות יוקריאס מכילות:

Hydroxypropylcellulose, Magnesium stearate, Hypromellose, Titanium dioxide (E 171), Iron oxide, yellow (E 172), Polyethylene glycol 4000, Talc, Iron oxide, red (E 172) (50/500 mg only).

**כיכד נראית התרופה ומה תוכן האריזה:**

יוקריאס 50/500 מ"ג: טבליות מצופות בפילם בצבע צהוב בהיר, אובאליות ובעלות שוליים משופעים עם הדפס NVR בצד

אחד ו- LLO בצד השני.

גדלי אריזה: 30 או 60 טבליות (יתכן שלא כל גדלי האריזה משווקים).

**מס' רישום התרופה בפנקס התרופות הממלכתי במשרד הבריאות:**

יוקריאס 50/500 מ"ג: 147 89 33623

יוקריאס 50/850 מ"ג: 143 88 32042 00

יוקריאס 50/1000 מ"ג: 147 90 33627 00

.....

העלונים לרופא ולצרכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על-ידי פניה לבעל הרישום.

בברכה,

אסנת מירון-עוזרי  
רוקחת ממונה