

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

VIDAGLIN M

(Comprimés de vildagliptine et de chlorhydrate de metformine 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg)

1. NOM DU MÉDICAMENT

VIDAGLIN M

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient :

Vildagliptine50 mg

Chlorhydrate de metformine Ph. Eur.....500/850/1000 mg

Liste complète des excipients dans la section 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Description physique :

VIDAGLIN M 50/500 : Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, de forme ovale, portant l'inscription "VM3" sur une face et uni sur l'autre.

VIDAGLIN M 50/850 : Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, de forme ovale, portant l'inscription "VM2" sur une face et uni sur l'autre.

VIDAGLIN M 50/1000 : comprimés pelliculés de couleur blanche à blanc cassé, de forme ovale, portant l'inscription "VM1" sur une face et uni sur l'autre.

4. PARTICULARITÉS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Vildagliptine et chlorhydrate de metformine en comprimés est indiqué dans le traitement du diabète sucré de type 2 :

- Vildagliptine et comprimés de chlorhydrate de metformine est indiqué dans le traitement des patients adultes qui ne parviennent pas à obtenir un contrôle glycémique suffisant à la dose maximale tolérée de metformine orale seule ou qui sont déjà traités par l'association de vildagliptine et de metformine en comprimés séparés.
- Les comprimés de vildagliptine et de chlorhydrate de metformine sont indiqués en association avec une sulfonylurée (c'est-à-dire une trithérapie) comme complément au régime alimentaire et à l'exercice physique chez les patients adultes dont le contrôle glycémique est insuffisant avec la metformine et une sulfonylurée.
- Les comprimés de vildagliptine et de chlorhydrate de metformine sont indiqués en trithérapie avec l'insuline comme adjuvant au régime alimentaire et à l'exercice physique pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients adultes lorsque l'insuline à une dose stable et la metformine seule ne permettent pas un contrôle glycémique adéquat.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes ayant une fonction rénale normale [débit de filtration glomérulaire (DFG) $\geq$ 90 ml/min].

La dose du traitement antihyperglycémique par les comprimés de vildagliptine et de chlorhydrate de metformine doit être individualisée sur la base du régime actuel du patient, de son efficacité et de sa tolérance, sans dépasser la dose quotidienne maximale recommandée de 100 mg de vildagliptine. La metformine peut être initiée à la concentration de 50 mg/850 mg ou 50 mg/1000 mg en comprimés, deux fois par jour, un comprimé le matin et l'autre le soir.

Pour les patients insuffisamment contrôlés à leur dose maximale tolérée de metformine en monothérapie :

La dose initiale de Vildagliptine et Chlorhydrate de Metformine en comprimés doit apporter la vildagliptine à raison de 50 mg deux fois par jour (100 mg de dose quotidienne totale) plus la dose de metformine déjà prise.

Pour les patients qui passent de la co-administration de la vildagliptine et de la metformine en comprimés séparés :

Les comprimés de vildagliptine et de chlorhydrate de metformine doivent être initiés à la dose de vildagliptine et de metformine déjà prise.

Pour les patients insuffisamment contrôlés par une double association avec la metformine et une sulfonylurée :

Les doses de comprimés de vildagliptine et de chlorhydrate de metformine doivent apporter de la vildagliptine à raison de 50 mg deux fois par jour (100 mg de dose quotidienne totale) et une dose de metformine similaire à celle déjà prise. Lorsque l'association vildagliptine-chlorhydrate de metformine est utilisée en association avec une sulfonylurée, une dose plus faible de la sulfonylurée peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie.

Pour les patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie associant l'insuline et la dose maximale tolérée de metformine :

La dose de comprimés de vildagliptine et de chlorhydrate de metformine devrait fournir de la vildagliptine dosée à 50 mg deux fois par jour (100 mg de dose quotidienne totale) et une dose de metformine similaire à la dose déjà prise.

La sécurité et l'efficacité de la vildagliptine et de la metformine en tant que trithérapie orale en association avec une thiazolidinedione n'ont pas été établies.

Populations particulières

Personnes âgées ($\geq$ 65 ans)

Comme la metformine est excrétée par le rein et que les patients âgés ont tendance à avoir une fonction rénale diminuée, les patients âgés prenant l'association vildagliptine et chlorhydrate de metformine doivent faire l'objet d'une surveillance régulière de leur fonction rénale (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale

Un DFG doit être évalué avant l'initiation du traitement par des produits contenant de la metformine et au moins une fois par an par la suite. Chez les patients présentant un risque accru de progression de l'insuffisance rénale et chez les personnes âgées, la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment, par exemple tous les 3 à 6 mois.

La dose quotidienne maximale de metformine doit de préférence être divisée en 2 ou 3 doses quotidiennes. Les facteurs pouvant augmenter le risque d'acidose lactique (voir rubrique 4.4) doivent être examinés avant d'envisager l'initiation du traitement par la metformine chez les patients ayant un DFG < 60 ml/min.

Si aucun dosage adéquat de l'association de vildagliptine et de chlorhydrate de metformine n'est disponible, les monocomposants individuels doivent être utilisés à la place de l'association à dose fixe.

GFR ml/min	Metformine	Vildagliptine
60-89	La dose quotidienne maximale est de 3000 mg. Une réduction de la dose peut être envisagée en fonction du déclin de la fonction rénale. Pas d'ajustement de la dose.	
45-59	La dose quotidienne maximale est de 2000 mg. La dose initiale est au maximum la moitié de la dose maximale.	La dose quotidienne maximale est de 50 mg.
30-44	La dose quotidienne maximale est de 1000 mg. La dose de départ est au plus égale à la moitié de la dose maximale.	
<30	La metformine est contre-indiquée.	

Insuffisance hépatique

L'association de vildagliptine et de chlorhydrate de metformine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique, notamment ceux dont l'alanine aminotransférase (ALT) ou l'aspartate aminotransférase (AST) pré-traitement est > 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.8).

Population pédiatrique

L'association de vildagliptine et de chlorhydrate de metformine n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents (< 18 ans). La sécurité et l'efficacité de l'association de la vildagliptine et du chlorhydrate de metformine chez les enfants et les adolescents (< 18 ans) n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Utilisation orale.

La prise de comprimés de vildagliptine et de chlorhydrate de metformine avec ou juste après un repas peut réduire les symptômes gastro-intestinaux associés à la metformine (voir également rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Tout type d'acidose métabolique aiguë (telle que l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique).
- Pré-coma diabétique
- Insuffisance rénale sévère (GFR < 30 ml/min) (voir rubrique 4.4)
- Conditions aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que :
 - déshydratation,
 - infection sévère,
 - choc,
- administration intravasculaire de produits de contraste iodés (voir rubrique 4.4).
- Maladie aiguë ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que :

- insuffisance cardiaque ou respiratoire,
- infarctus du myocarde récent,
- choc.
- Insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8).
- Intoxication aiguë par l'alcool, alcoolisme
- Allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

L'association de vildagliptine et de chlorhydrate de metformine ne remplace pas l'insuline chez les patients insulino-dépendants et ne doit pas être utilisée chez les patients atteints de diabète de type 1.

Acidose lactique

L'acidose lactique, une complication métabolique très rare mais grave, survient le plus souvent lors d'une aggravation aiguë de la fonction rénale, d'une maladie cardiorespiratoire ou d'un sepsis. L'accumulation de metformine se produit en cas d'aggravation aiguë de la fonction rénale et augmente le risque d'acidose lactique.

En cas de déshydratation (diarrhée ou vomissements sévères, fièvre ou diminution de l'apport liquidien), la metformine doit être temporairement interrompue et il est recommandé de contacter un professionnel de santé.

Les médicaments pouvant altérer de façon aiguë la fonction rénale (tels que les antihypertenseurs, les diurétiques et les AINS) doivent être initiés avec prudence chez les patients traités par la metformine. Les autres facteurs de risque d'acidose lactique sont la consommation excessive d'alcool, l'insuffisance hépatique, un diabète mal contrôlé, la cétose, le jeûne prolongé et toute condition associée à l'hypoxie, ainsi que l'utilisation concomitante de médicaments pouvant provoquer une acidose lactique (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Les patients et/ou les soignants doivent être informés du risque d'acidose lactique. L'acidose lactique se caractérise par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales, des crampes musculaires, une asthénie et une hypothermie suivies d'un coma. En cas de symptômes suspects, le patient doit arrêter de prendre la metformine et consulter immédiatement un médecin. Les résultats de laboratoire diagnostiques sont une diminution du pH sanguin ($<7,35$), une augmentation des taux de lactate plasmatique (>5 mmol/l) et une augmentation du trou anionique et du rapport lactate/pyruvate.

Administration d'agents de contraste iodés

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut conduire à une néphropathie induite par le contraste, entraînant une accumulation de metformine et un risque accru d'acidose lactique. La metformine doit être arrêtée avant ou au moment de la procédure d'imagerie et ne doit pas être reprise avant au moins 48 heures après, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Fonction rénale

Le DFG doit être évalué avant l'initiation du traitement et régulièrement par la suite (voir rubrique 4.2). La metformine est contre-indiquée chez les patients ayant un DFG < 30 ml/min et doit être temporairement interrompue en présence de conditions altérant la fonction rénale (voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique

Les patients souffrant d'insuffisance hépatique, y compris ceux présentant une ALT ou une AST $> 3 \times$ ULN avant traitement, ne doivent pas être traités par l'association de vildagliptine et de chlorhydrate de metformine (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.8).

Surveillance des enzymes hépatiques

De rares cas de dysfonctionnement hépatique (y compris des hépatites) ont été rapportés avec la vildagliptine. Dans ces cas, les patients étaient généralement asymptomatiques sans séquelles cliniques et les tests de la fonction hépatique (TFL) sont revenus à la normale après l'arrêt du traitement. Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués avant l'initiation du traitement par l'association de vildagliptine et de chlorhydrate de metformine afin de connaître la valeur de base du patient. La fonction hépatique doit être surveillée pendant le traitement par l'association de vildagliptine et de chlorhydrate de metformine à intervalles de trois mois pendant la première année et périodiquement par la suite. Les patients qui développent une augmentation des taux de transaminases doivent être surveillés par une seconde évaluation de la fonction hépatique pour confirmer la découverte et être suivis par la suite par des LFT fréquents jusqu'à ce que l'anomalie ou les anomalies reviennent à la normale. Si une augmentation de l'AST ou de l'ALT de 3x ULN ou plus persiste, l'arrêt du traitement par l'association vildagliptine-chlorhydrate de metformine est recommandé. Les patients qui développent un ictère ou d'autres signes évocateurs d'un dysfonctionnement hépatique doivent arrêter l'association vildagliptine-chlorhydrate de metformine.

Après l'arrêt du traitement par l'association vildagliptine et chlorhydrate de metformine et la normalisation du TFL, le traitement par l'association vildagliptine et chlorhydrate de metformine ne doit pas être ré-initié.

Troubles cutanés

Des lésions cutanées, y compris des cloques et des ulcérations, ont été rapportées avec la vildagliptine sur les extrémités des singes dans des études de toxicologie non cliniques (voir rubrique 5.3). Bien que les lésions cutanées n'aient pas été rapportées à une incidence accrue dans les essais cliniques, l'expérience est limitée chez les patients présentant des complications cutanées diabétiques. En outre, des cas de lésions cutanées bulleuses et exfoliatives ont été signalés après la commercialisation du produit. Par conséquent, conformément aux soins de routine du patient diabétique, il est recommandé de surveiller les troubles cutanés, tels que la formation de cloques ou d'ulcérations.

Pancréatite aiguë

L'utilisation de la vildagliptine a été associée à un risque de développer une pancréatite aiguë. Les patients doivent être informés du symptôme caractéristique de la pancréatite aiguë. Si une pancréatite est suspectée, la vildagliptine doit être interrompue ; si la pancréatite aiguë est confirmée, la vildagliptine ne doit pas être reprise. La prudence s'impose chez les patients ayant des antécédents de pancréatite aiguë.

Hypoglycémie

Les sulfonylurées sont connues pour provoquer des hypoglycémies. Les patients recevant la vildagliptine en association avec une sulfonylurée peuvent présenter un risque d'hypoglycémie. Par conséquent, une dose plus faible de sulfonylurée peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie.

Chirurgie

La metformine doit être arrêtée au moment de l'intervention chirurgicale sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale. Le traitement peut être repris au plus tôt 48 heures après l'intervention chirurgicale ou la reprise de l'alimentation orale et à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude d'interaction formelle n'a été rapportée pour l'association de la vildagliptine et de la metformine. Les déclarations suivantes reflètent les informations disponibles sur les substances actives individuelles.

Vildagliptine

La vildagliptine présente un faible potentiel d'interactions avec les médicaments co-administrés. La vildagliptine n'étant pas un substrat enzymatique du cytochrome P (CYP) 450 et n'inhibant pas ou n'induisant pas les enzymes du CYP 450, elle n'est pas susceptible d'interagir avec des substances actives qui sont des substrats, des inhibiteurs ou des inducteurs de ces enzymes.

Les résultats des essais cliniques menés avec les antidiabétiques oraux pioglitazone, metformine et glyburide en association avec la vildagliptine n'ont montré aucune interaction pharmacocinétique cliniquement pertinente dans la population cible.

Les études d'interactions médicamenteuses rapportées avec la digoxine (substrat de la glycoprotéine P) et la warfarine (substrat du CYP2C9) chez des sujets sains n'ont montré aucune interaction pharmacocinétique cliniquement pertinente après l'administration conjointe avec la vildagliptine.

Des études d'interactions médicamenteuses rapportées chez des sujets sains ont été menées avec l'amlodipine, le ramipril, le valsartan et la simvastatine. Dans ces études rapportées, aucune interaction pharmacocinétique cliniquement pertinente n'a été observée après la co-administration avec la vildagliptine. Cependant, ceci n'a pas été établi dans la population cible.

Association avec des inhibiteurs de l'ECA

Il peut y avoir un risque accru d'angioedème chez les patients prenant de façon concomitante des inhibiteurs de l'ECA (voir rubrique 4.8). Comme pour les autres médicaments antidiabétiques oraux, l'effet hypoglycémiant de la vildagliptine peut être réduit par certaines substances actives, notamment les thiazidiques, les corticostéroïdes, les produits thyroïdiens et les sympathomimétiques.

Metformine

Combinaisons non recommandées

Alcool

L'intoxication alcoolique est associée à un risque accru d'acidose lactique, notamment en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique.

Agents de contraste iodés

La metformine doit être arrêtée avant ou au moment de la procédure d'imagerie et ne doit pas être reprise avant au moins 48 heures après, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Substances actives cationiques

Les substances actives cationiques qui sont éliminées par sécrétion tubulaire rénale (par exemple la cimétidine) peuvent interagir avec la metformine en entrant en compétition avec les systèmes de transport tubulaire rénal communs et ainsi retarder l'élimination de la metformine, ce qui peut augmenter le risque d'acidose lactique. Une étude rapportée chez des volontaires sains a montré que la cimétidine, administrée à raison de 400 mg deux fois par jour, augmentait l'exposition systémique (ASC) de la metformine de 50 %. Par conséquent, une surveillance étroite du contrôle glycémique, un ajustement de la dose dans le cadre de la posologie recommandée et des modifications du traitement diabétique doivent être envisagés en cas d'administration conjointe de médicaments cationiques éliminés par sécrétion tubulaire rénale (voir rubrique 4.4).

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Certains médicaments peuvent altérer la fonction rénale, ce qui peut augmenter le risque d'acidose lactique, par exemple les AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase (COX) II, les IEC, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse. Lors de l'initiation ou de l'utilisation de ces produits en association avec la metformine, une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire.

Les glucocorticoïdes, les bêta-2-agonistes et les diurétiques ont une activité hyperglycémiant intrinsèque. Le patient doit être informé et des contrôles glycémiques plus fréquents doivent être effectués, en particulier en début de traitement. Si nécessaire, la posologie de l'association de vildagliptine et de metformine devra être adaptée pendant le traitement concomitant et à son arrêt.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) peuvent diminuer la glycémie. Si nécessaire, la posologie du médicament antihyperglycémiant doit être adaptée pendant le traitement avec l'autre médicament et à son arrêt.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données adéquates rapportées de l'utilisation de l'association de vildagliptine et de chlorhydrate de metformine chez la femme enceinte. Pour la vildagliptine, les études rapportées chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction à des doses élevées. Pour la metformine, les études rapportées chez l'animal n'ont pas montré de toxicité sur la reproduction. Les études rapportées chez l'animal réalisées avec la vildagliptine et la metformine n'ont pas mis en évidence de tératogénicité, mais des effets foetotoxiques à des doses maternotoxiques (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'homme est inconnu. L'association de vildagliptine et de chlorhydrate de metformine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse.

Allaitement

Les études rapportées chez l'animal ont montré une excrétion de la metformine et de la vildagliptine dans le lait. On ne sait pas si la vildagliptine est excrétée dans le lait maternel, mais la metformine est excrétée dans le lait maternel en faibles quantités. En raison à la fois du risque potentiel d'hypoglycémie du nouveau-né lié à la metformine et du manque de données chez l'homme avec la vildagliptine, l'association vildagliptine et metformine ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Aucune étude sur l'effet sur la fertilité humaine n'a été réalisée pour l'association de vildagliptine et de chlorhydrate de metformine (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'a été rapportée. Les patients qui peuvent ressentir des vertiges comme effet indésirable doivent éviter de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Aucun essai clinique thérapeutique n'a été rapporté avec l'association de la vildagliptine et du chlorhydrate de metformine. Cependant, la bioéquivalence de l'association de la vildagliptine et du chlorhydrate de metformine avec la vildagliptine et la metformine co-administrées a été rapportée (voir rubrique 5.2). Les données rapportées ici concernent l'administration conjointe de vildagliptine et de metformine, où la vildagliptine a été ajoutée à la metformine. Aucune étude n'a été rapportée sur la metformine ajoutée à la vildagliptine.

Résumé du profil de sécurité

La majorité des effets indésirables rapportés étaient légers et transitoires, ne nécessitant pas d'arrêt de traitement. Aucune association n'a été trouvée entre les effets indésirables et l'âge, l'origine ethnique, la durée d'exposition ou la dose quotidienne.

De rares cas de dysfonctionnement hépatique (y compris des hépatites) ont été rapportés avec la vildagliptine. Dans ces cas, les patients ont été rapportés comme étant généralement asymptomatiques sans séquelles cliniques et la fonction hépatique est revenue à la normale après l'arrêt du traitement. Dans les données issues d'essais contrôlés en monothérapie et en traitement d'appoint d'une durée maximale de 24 semaines, l'incidence des élévations de l'ALT ou de l'AST $\geq 3 \times$ ULN (classées comme présentes sur au moins 2 mesures consécutives ou lors de la visite finale du traitement) était de 0,2%, 0,3% et 0,2% pour la vildagliptine 50 mg une fois par jour, la vildagliptine 50 mg deux fois par jour et tous les comparateurs, respectivement. Ces élévations des transaminases étaient généralement asymptomatiques, de nature non progressive et non associées à une cholestase ou un ictère.

De rares cas d'angioedème ont été rapportés avec la vildagliptine. Une plus grande proportion de cas a été rapportée lorsque la vildagliptine était administrée en association avec un inhibiteur de l'ECA. La majorité des événements ont été rapportés comme étant de sévérité légère et se sont résolus avec un traitement continu par la vildagliptine.

Les effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu la vildagliptine dans des études en double aveugle en monothérapie et en traitement d'appoint sont listés ci-dessous par classe de système d'organe et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$), non connu (ne peut être estimé à partir des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau : Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu la vildagliptine 100 mg par jour en traitement d'appoint à la metformine par rapport au placebo plus metformine.

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypoglycémie
Troubles du système nerveux	
Fréquent	Tremblements
Fréquent	Céphalées
Fréquent	Vertiges
Peu Fréquent	Fatigue
Troubles gastro-intestinaux	
Fréquent	Nausée

Description des effets indésirables sélectionnés

Dans les essais cliniques contrôlés rapportés avec l'association vildagliptine 100 mg par jour plus metformine, aucun retrait dû à des effets indésirables n'a été rapporté dans les groupes de traitement vildagliptine 100 mg par jour plus metformine ou placebo plus metformine.

Dans les essais cliniques rapportés, l'incidence de l'hypoglycémie était fréquente chez les patients recevant la vildagliptine en association avec la metformine (1%) et peu fréquente chez les patients recevant le placebo + metformine (0,4%). Aucun événement hypoglycémique sévère n'a été rapporté avec la vildagliptine.

Dans les essais cliniques rapportés, le poids n'a pas été modifié par rapport aux valeurs initiales lorsque la vildagliptine 100 mg par jour a été ajoutée à la metformine (+0,2 kg et -1,0 kg pour la vildagliptine et le placebo, respectivement).

Association avec une sulfonylurée

Tableau : Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu la vildagliptine 50 mg deux fois par jour en association avec la metformine et une sulfonylurée.

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypoglycémie
Troubles du système nerveux	
Fréquent	Vertiges, tremblements
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hyperhidrosis
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie

Description des effets indésirables sélectionnés

Aucun retrait dû à des effets indésirables n'a été rapporté dans le groupe de traitement vildagliptine + metformine + glimépiride contre 0,6% dans le groupe de traitement placebo + metformine + glimépiride.

L'incidence des hypoglycémies a été rapportée comme étant fréquente dans les deux groupes de traitement (5,1% pour le groupe vildagliptine + metformine + glimépiride contre 1,9% pour le groupe placebo + metformine + glimépiride). Un événement hypoglycémique sévère a été rapporté dans le groupe vildagliptine.

A la fin de l'étude rapportée, l'effet sur le poids corporel moyen était neutre (+0,6 kg dans le groupe vildagliptine et -0,1 kg dans le groupe placebo).

Association avec l'insuline

Tableau : Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu la vildagliptine 100 mg par jour en association avec l'insuline (avec ou sans metformine) dans les études en double aveugle rapportées.

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Diminution de la glycémie
Nervous system disorders	
Fréquent	Maux de tête, frissons
Troubles gastro-intestinaux	
Fréquent	Nausée, reflux gastro-œsophagien
Peu fréquent	Diarrhée, flatulence

Description des effets indésirables sélectionnés

Dans les essais cliniques contrôlés rapportés utilisant la vildagliptine 50 mg deux fois par jour en association avec l'insuline, avec ou sans metformine concomitante, l'incidence globale des retraits dus à des effets

indésirables a été rapportée à 0,3 % dans le groupe de traitement par la vildagliptine et il n'y a eu aucun retrait dans le groupe placebo.

L'incidence de l'hypoglycémie était similaire dans les deux groupes de traitement (14,0% dans le groupe vildagliptine contre 16,4% dans le groupe placebo). Deux patients ont rapporté des événements hypoglycémiques sévères dans le groupe vildagliptine, et 6 patients dans le groupe placebo.

A la fin de l'étude rapportée, l'effet sur le poids corporel moyen était neutre (+0,6 kg de changement par rapport à la ligne de base dans le groupe vildagliptine et aucun changement de poids dans le groupe placebo).

Informations supplémentaires sur les différentes substances actives de l'association fixe

Vildagliptine

Tableau : Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu la vildagliptine 100 mg par jour en monothérapie dans des études en double aveugle.

Infections et infestations	
Très rare	Infection des voies respiratoires supérieures
Très rare	Nasopharyngite
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hypoglycémie
Troubles du système nerveux	
Fréquent	Vertiges
Peu fréquent	Maux de tête
Troubles vasculaires	
Peu fréquent	Œdème périphérique
Troubles gastro-intestinaux	
Peu fréquent	Constipation
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Peu fréquent	Arthralgie

Description des effets indésirables sélectionnés

L'incidence globale des retraits des essais contrôlés en monothérapie rapportés en raison d'effets indésirables n'était pas plus élevée chez les patients traités par la vildagliptine à la dose de 100 mg par jour (0,3 %) que chez les patients sous placebo (0,6 %) ou les comparateurs (0,5 %).

Dans les études comparatives contrôlées rapportées en monothérapie, l'hypoglycémie était peu fréquente, rapportée chez 0,4 % des patients traités par la vildagliptine 100 mg par jour par rapport à 0,2 % des patients des groupes traités par un comparateur actif ou un placebo, sans qu'aucun événement grave ou sévère ne soit rapporté.

Dans les essais cliniques rapportés, le poids n'a pas changé par rapport aux valeurs initiales lorsque la vildagliptine 100 mg par jour a été administrée en monothérapie (-0,3 kg et -1,3 kg pour la vildagliptine et le placebo, respectivement).

Les essais cliniques rapportés d'une durée allant jusqu'à 2 ans n'ont pas mis en évidence de signaux de sécurité supplémentaires ou de risques imprévus avec la vildagliptine en monothérapie.

Metformine

Tableau : Effets indésirables du composant metformine

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très Rare	Diminution de l'absorption de la vitamine B12 et acidose lactique*.
Nervous system disorders	
Fréquent	Goût métallique
Gastrointestinal disorders	
Peu Fréquent	Nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et perte d'appétit
Troubles hépatobiliaires	
Très rare	Anomalies des tests de la fonction hépatique ou hépatite**.
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	
Très rare	Réactions cutanées telles qu'érythème, prurit et urticaire.

*Une diminution de l'absorption de la vitamine B12 avec diminution des taux sériques a été très rarement rapportée chez des patients traités à long terme par la metformine. La prise en compte de cette étiologie est recommandée si un patient présente une anémie mégaloblastique.

**Des cas isolés d'anomalies des tests de la fonction hépatique ou d'hépatite se résolvant à l'arrêt de la metformine ont été rapportés.

Des effets indésirables gastro-intestinaux ont été rapportés le plus fréquemment lors de l'initiation du traitement et se résolvent spontanément dans la plupart des cas. Pour les prévenir, il est recommandé de prendre la metformine en 2 doses quotidiennes pendant ou après les repas. Une augmentation lente de la dose peut également améliorer la tolérance gastro-intestinale.

Expérience post-marketing

Tableau : Expériences rapportées depuis la mise sur le marché

Troubles gastro-intestinaux	
Non connu	Pancreatite
Troubles hépatobiliaires	
Non connu	Hépatite (réversible à l'arrêt du médicament) Anomalies des tests de la fonction hépatique (réversibles à l'arrêt du médicament)
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
	Myalgie
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	
Non connu	Urticaire Lésions cutanées bulleuses ou exfoliatives

4.9 Surdosage

Aucune donnée n'a été rapportée concernant le surdosage de l'association de vildagliptine et de chlorhydrate de metformine.

Vildagliptine

Les informations concernant le surdosage avec la vildagliptine sont limitées.

Symptômes

Les informations sur les symptômes probables d'un surdosage avec la vildagliptine sont tirées d'une étude de tolérance à dose croissante rapportée chez des sujets sains ayant reçu de la vildagliptine pendant 10 jours. À la dose de 400 mg, trois cas de douleurs musculaires ont été observés, ainsi que des cas individuels de paresthésie légère et transitoire, de fièvre, d'œdème et d'augmentation transitoire des taux de lipase. À la dose de 600 mg, un sujet a présenté un œdème des pieds et des mains, et une augmentation des taux de créatine phosphokinase (CPK), d'AST, de protéine C-réactive (CRP) et de myoglobine. Trois autres sujets ont présenté un œdème des pieds, avec une paresthésie dans deux cas. Tous les symptômes et anomalies de laboratoire ont disparu sans traitement après l'arrêt du médicament à l'étude.

Metformine

Une surdose importante de metformine (ou un risque coexistant d'acidose lactique) peut entraîner une acidose lactique, qui est une urgence médicale et doit être traitée en milieu hospitalier.

Prise en charge

La méthode la plus efficace pour éliminer la metformine est l'hémodialyse. Cependant, la vildagliptine ne peut pas être éliminée par hémodialyse, bien que le principal métabolite d'hydrolyse (LAY 151) le puisse. Un traitement de soutien est recommandé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète, associations de médicaments hypoglycémisants oraux, code ATC : A10BD08

Mécanisme d'action

Vildagliptine et chlorhydrate de metformine en comprimés associe deux agents antihyperglycémisants aux mécanismes d'action complémentaires pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients atteints de diabète de type 2 : la vildagliptine, membre de la classe des stimulateurs des îlots de Langerhans, et le chlorhydrate de metformine, membre de la classe des biguanides.

La vildagliptine, membre de la classe des stimulateurs d'îlots de Langerhans, est un inhibiteur puissant et sélectif de la dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4). La metformine agit principalement en diminuant la production endogène hépatique de glucose.

Effets pharmacodynamiques

Vildagliptine

La vildagliptine agit principalement en inhibant la DPP-4, l'enzyme responsable de la dégradation des hormones incrétines GLP-1 (glucagon-like peptide-1) et GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide).

L'administration de vildagliptine entraîne une inhibition rapide et complète de l'activité de la DPP-4, ce qui se traduit par une augmentation des taux endogènes à jeun et postprandi des hormones incrétines GLP-1 et GIP.

En augmentant les niveaux endogènes de ces hormones incrétines, la vildagliptine améliore la sensibilité des cellules bêta au glucose, ce qui entraîne une amélioration de la sécrétion d'insuline glucose-dépendante. Le traitement par la vildagliptine à raison de 50 à 100 mg par jour chez des patients atteints de diabète de type 2 a amélioré de manière significative les marqueurs de la fonction des cellules bêta, notamment le HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β), le rapport proinsuline/insuline et les mesures de la réactivité des cellules bêta à partir du test de tolérance au repas à échantillonnage fréquent. Chez les personnes non diabétiques (glycémie normale), la vildagliptine ne stimule pas la sécrétion d'insuline et ne réduit pas la glycémie.

En augmentant les taux de GLP-1 endogène, la vildagliptine améliore également la sensibilité des cellules alpha au glucose, ce qui entraîne une sécrétion de glucagon plus adaptée au glucose.

L'augmentation du rapport insuline/glucagon au cours de l'hyperglycémie due à l'augmentation des taux d'hormones incrétines entraîne une diminution de la production hépatique de glucose à jeun et postprandiale, ce qui conduit à une réduction de la glycémie.

L'effet connu de l'augmentation des taux de GLP-1 retardant la vidange gastrique n'est pas rapporté avec le traitement par vildagliptine.

Metformine

La metformine est un biguanide ayant des effets antihyperglycémiant, abaissant la glycémie basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline et ne produit donc pas d'hypoglycémie ni de prise de poids accrue.

La metformine peut exercer son effet hypoglycémiant par trois mécanismes :

- par réduction de la production hépatique de glucose par inhibition de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse ;
- dans les muscles, en augmentant modestement la sensibilité à l'insuline, en améliorant le captage et l'utilisation du glucose périphérique ;
- en retardant l'absorption intestinale du glucose.

La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène en agissant sur la glycogène synthase et augmente la capacité de transport de types spécifiques de transporteurs membranaires du glucose (GLUT-1 et GLUT-4).

Chez l'homme, indépendamment de son action sur la glycémie, la metformine a des effets favorables sur le métabolisme des lipides. Ceci a été rapporté à des doses thérapeutiques dans des études cliniques contrôlées, à moyen ou long terme : la metformine réduit les taux sériques de cholestérol total, de cholestérol LDL et de triglycérides.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Association de vildagliptine et de chlorhydrate de metformine

Absorption

L'alimentation n'affecte pas l'étendue et la vitesse d'absorption de la vildagliptine à partir de l'association vildagliptine et chlorhydrate de metformine. La vitesse et l'étendue de l'absorption de la metformine provenant de l'association de 50 mg/1000 mg ont été rapportées comme étant diminuées lorsqu'elles sont administrées avec de la nourriture, comme le reflète la diminution de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de 26 %, de l'ASC de 7 % et du délai pour atteindre la concentration plasmatique maximale (T_{max}) [2,0 à 4,0 h].

Les déclarations suivantes reflètent les propriétés pharmacocinétiques des substances actives individuelles de l'association de vildagliptine et de chlorhydrate de metformine.

Vildagliptine

Absorption

Après administration orale à l'état de jeûne, la vildagliptine est rapidement absorbée avec des concentrations plasmatiques maximales rapportées à 1,7 heure. L'alimentation retarde légèrement le délai d'obtention du pic de concentration plasmatique à 2,5 heures, mais ne modifie pas l'exposition globale (AUC). Il a été rapporté que l'administration de vildagliptine avec de la nourriture a entraîné une diminution de la C_{max} (19%) par rapport à l'administration à jeun. Cependant, l'ampleur du changement n'est pas cliniquement significative, de sorte que la vildagliptine peut être administrée avec ou sans nourriture. La biodisponibilité absolue est rapportée à 85 %.

Distribution

La liaison de la vildagliptine aux protéines plasmatiques est faible (9,3 %) et la vildagliptine se distribue également entre le plasma et les globules rouges. Le volume moyen de distribution de la vildagliptine à l'état d'équilibre après administration intraveineuse (V_{ss}) serait de 71 litres, ce qui suggère une distribution extravasculaire.

Biotransformation

Le métabolisme est la principale voie d'élimination de la vildagliptine chez l'homme, représentant 69 % de la dose. Le principal métabolite (LAY 151) est pharmacologiquement inactif et est le produit de l'hydrolyse de la fraction cyano, représentant 57 % de la dose, suivi du produit de l'hydrolyse de l'amide (4 % de la dose). La DPP-4 contribue partiellement à l'hydrolyse de la vildagliptine d'après une étude in vivo rapportée chez des rats déficients en DPP-4. La vildagliptine n'est pas métabolisée par les enzymes du CYP 450 dans une mesure quantifiable et, par conséquent, la clairance métabolique de la vildagliptine ne devrait pas être affectée par des comédications qui sont des inhibiteurs et/ou des inducteurs du CYP 450. Les études in vitro rapportées ont démontré que la vildagliptine n'inhibe pas/induit les enzymes du CYP 450. Par conséquent, la vildagliptine n'est pas susceptible d'affecter la clairance métabolique des comédicaments métabolisés par les CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 ou CYP 3A4/5.

Élimination

Il a été rapporté qu'après administration orale de [14C] vildagliptine, environ 85% de la dose était excrétée dans les urines et 15% de la dose était récupérée dans les fèces. L'excrétion rénale de la vildagliptine inchangée représentait 23 % de la dose après administration orale. Après administration intraveineuse à des sujets sains, les clairances plasmatique et rénale totales de la vildagliptine sont rapportées à 41 et 13 l/h, respectivement. La demi-vie d'élimination moyenne après administration intraveineuse serait d'environ 2 heures. La demi-vie d'élimination après administration orale est rapportée comme étant d'environ 3 heures.

Linéarité/non-linéarité

Il a été rapporté que la C_{max} de la vildagliptine et l'aire sous les courbes des concentrations plasmatiques en fonction du temps (AUC) augmentaient de manière approximativement proportionnelle à la dose sur la gamme de doses thérapeutiques.

Caractéristiques des patients

Sexe : Aucune différence cliniquement pertinente dans la pharmacocinétique de la vildagliptine n'a été rapportée entre les sujets sains de sexe masculin et féminin dans une large gamme d'âge et d'indice de masse corporelle (IMC). L'inhibition de la DPP-4 par la vildagliptine n'est pas affectée par le sexe.

Âge : Chez les sujets âgés sains (≥ 70 ans), il a été rapporté que l'exposition globale de la vildagliptine (100 mg une fois par jour) augmente de 32 %, avec une augmentation de 18 % de la concentration plasmatique maximale par rapport aux sujets sains jeunes (18-40 ans). Ces changements ne sont toutefois pas considérés comme cliniquement pertinents. L'inhibition de la DPP-4 par la vildagliptine n'est pas affectée par l'âge.

Insuffisance hépatique : Il a été rapporté que chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (Child-Pugh A-C), il n'y a pas eu de modifications cliniquement significatives (maximum ~30%) de l'exposition à la vildagliptine.

Insuffisance rénale : Il a été rapporté que chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, l'exposition systémique à la vildagliptine était augmentée (C_{max} 8-66% ; ASC 32-134%) et la clairance corporelle totale était réduite par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale.

Groupe ethnique : Des données limitées rapportent que la race n'a pas d'influence majeure sur la pharmacocinétique de la vildagliptine.

Metformine

Absorption

Après une dose orale de metformine, la C_{max} est rapportée après environ 2,5 h. La biodisponibilité absolue d'un comprimé de metformine de 500 mg est rapportée comme étant d'environ 50-60% chez des sujets sains. Après une dose orale, la fraction non absorbée récupérée dans les fèces a été rapportée comme étant de 20-30%. Après administration orale, l'absorption de la metformine est saturable et incomplète. On suppose que la pharmacocinétique de l'absorption de la metformine est non linéaire. Aux doses de metformine et aux schémas posologiques habituels, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 24-48 heures et sont généralement inférieures à 1 $\mu\text{g/ml}$. Dans les essais cliniques contrôlés rapportés, les concentrations plasmatiques maximales de metformine (C_{max}) n'ont pas dépassé 4 $\mu\text{g/ml}$, même aux doses maximales.

Les aliments retardent et diminuent légèrement l'étendue de l'absorption de la metformine. Après l'administration d'une dose de 850 mg, la concentration plasmatique maximale a été rapportée comme étant inférieure de 40 %, l'ASC a été diminuée de 25 % et le temps jusqu'à la concentration plasmatique maximale a été prolongé de 35 minutes. La pertinence clinique de cette diminution est inconnue.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques serait négligeable. La metformine se répartit dans les érythrocytes. Le volume moyen de distribution (V_d) se situe entre 63 et 276 litres.

Biotransformation

La metformine est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'homme.

Élimination

La metformine est éliminée par excrétion rénale. La clairance rénale de la metformine serait $> 400 \text{ ml/min}$, indiquant que la metformine est éliminée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Après une dose orale, la demi-vie d'élimination terminale apparente est rapportée comme étant d'environ 6,5 h. En cas d'altération de la fonction rénale, la clairance rénale est diminuée proportionnellement à celle de la créatinine et la demi-vie d'élimination est donc prolongée, ce qui entraîne une augmentation des taux de metformine dans le plasma.

5.3 Données de sécurité précliniques

Des études rapportées chez l'animal d'une durée allant jusqu'à 13 semaines ont été menées avec l'association de la vildagliptine et de la metformine. Aucune nouvelle toxicité associée à l'association n'a été rapportée. Les données suivantes sont des résultats d'études rapportées réalisées avec la vildagliptine ou la metformine individuellement.

Vildagliptine

Des retards de conduction des impulsions intracardiaques ont été rapportés chez le chien avec une dose sans effet de 15 mg/kg (7 fois l'exposition humaine basée sur la C_{max}). Une accumulation de macrophages alvéolaires spumeux dans les poumons a été signalée chez les rats et les souris.

La dose sans effet a été rapportée à 25 mg/kg chez le rat (5 fois l'exposition humaine basée sur l'ASC) et à 750 mg/kg chez la souris (142 fois l'exposition humaine).

Des symptômes gastro-intestinaux, en particulier des fèces molles, des fèces mucoïdes, des diarrhées et, à des doses plus élevées, du sang fécal ont été signalés chez les chiens. Une dose sans effet n'a pas été établie.

La vildagliptine n'a pas été rapportée comme étant mutagène dans les tests conventionnels de génotoxicité in vitro et in vivo.

Une étude rapportée sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez le rat n'a révélé aucun signe d'altération de la fertilité, de la performance reproductive ou du développement embryonnaire précoce dû à la vildagliptine. Une toxicité embryofœtale a été rapportée chez le rat et le lapin. Une incidence accrue de côtes ondulées a été rapportée chez les rats en association avec des paramètres de poids corporel maternel réduit, avec une dose sans effet de 75 mg/kg (10 fois l'exposition humaine). Chez le lapin, une diminution du poids du fœtus et des variations squelettiques indiquant des retards de développement ont été signalées uniquement en présence d'une toxicité maternelle sévère, avec une dose sans effet de 50 mg/kg (9 fois l'exposition humaine). Une étude sur le développement pré et postnatal a été réalisée chez le rat. Les résultats ont été rapportés uniquement en association avec la toxicité maternelle à ≥ 150 mg/kg et comprenaient une diminution transitoire du poids corporel et une activité motrice réduite dans la génération F1.

Une étude de cancérogénicité rapportée sur deux ans a été réalisée chez le rat à des doses orales allant jusqu'à 900 mg/kg (environ 200 fois l'exposition humaine à la dose maximale recommandée). Aucune augmentation de l'incidence des tumeurs attribuable à la vildagliptine n'a été signalée. Une autre étude de cancérogénicité de deux ans a été menée chez la souris à des doses orales allant jusqu'à 1000 mg/kg. Une augmentation de l'incidence des adénocarcinomes mammaires et des hémangiosarcomes a été rapportée avec une dose sans effet de 500 mg/kg (59 fois l'exposition humaine) et 100 mg/kg (16 fois l'exposition humaine), respectivement. L'incidence accrue de ces tumeurs chez la souris est considérée comme ne représentant pas un risque significatif pour l'homme, compte tenu de l'absence de génotoxicité de la vildagliptine et de son principal métabolite, de l'apparition de tumeurs uniquement chez une espèce et des rapports d'exposition systémique élevés auxquels les tumeurs ont été rapportées.

Dans une étude toxicologique rapportée de 13 semaines chez le singe cynomolgus, des lésions cutanées ont été enregistrées à des doses ≥ 5 mg/kg/jour. Elles étaient systématiquement localisées sur les extrémités (mains, pieds, oreilles et queue). A la dose de 5 mg/kg/jour (approximativement équivalente à l'exposition de l'homme à la dose de 100 mg), seules des vésicules ont été rapportées. Elles étaient réversibles malgré la poursuite du traitement et n'étaient pas associées à des anomalies histopathologiques. Une desquamation de la peau, une desquamation de la peau, des croûtes et des plaies de la queue avec des modifications histopathologiques corrélatives ont été notées à des doses ≥ 20 mg/kg/jour (environ 3 fois l'exposition ASC humaine à la dose de

100 mg). Des lésions nécrotiques de la queue ont été rapportées à des doses ≥ 80 mg/kg/jour. Les lésions cutanées n'étaient pas réversibles chez les singes traités à 160 mg/kg/jour pendant une période de récupération de 4 semaines.

Metformine

Les données non cliniques rapportées sur la metformine ne révèlent aucun danger particulier pour l'homme sur la base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, de potentiel carcinogène et de toxicité pour la reproduction.

6. PARTICULARITÉS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydroxypropylcellulose, Stéarate de magnésium, Opadry blanc YS-1-7040.

6.2 Incompatibilités

Non applicable

6.3 Durée de conservation

24 mois

6.4 Précautions particulières de stockage

Stocker en dessous de 25° C, à l'abri de l'humidité

6.5 Nature et contenu du récipient

Les comprimés de vildagliptine et de chlorhydrate de metformine sont conditionnés sous forme de blisters Alu Cold de 10 comprimés. Ces 3 blisters sont conditionnés dans un carton avec la notice d'emballage.

6.6 Précautions particulières d'élimination et autres manipulations

Aucune exigence particulière

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sun Pharmaceutical Industries Ltd.
SUN House, CST No. 201 B/1,
Western Express Highway,
Goregaon (East), Mumbai,
Maharashtra - 400 063, INDE

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Non applicable

9. DATE DE LA PREMIERE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Sans objet

10. DATE DE RÉVISION DU TEXTE

Janvier 2023

11. CONDITIONS DE DELIVRANCE ET DE PRESCRIPTION

Liste I, uniquement sur ordonnance médicale (spécialiste)

REFERENCES

- Summary of Product Characteristics of Eucreas 50 mg/1000 mg Film-coated Tablets, Novartis Pharmaceuticals UK Limited, September 2021.

Eucreas is the registered trademark of Novartis Pharmaceuticals and is not trademark of Sun Pharmaceutical Industries Ltd. The maker of this brand is not affiliated with and does not endorse Sun Pharmaceutical Industries Ltd. or its products.