

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Icandra 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
Icandra 50 mg/1000 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Icandra 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg vildagliptin og 850 mg metformin hýdróklóríð (samsvarar 660 mg af metformini).

Icandra 50 mg/1000 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg vildagliptin og 1000 mg metformin hýdróklóríð (samsvarar 780 mg af metformini).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Icandra 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

Gul, sporöskjulaga filmuhúðuð tafla með sniðbrún, auðkennd með „NVR“ á annarri hliðinni og „SEH“ á hinni hliðinni.

Icandra 50 mg/1000 mg filmuhúðaðar töflur

Dökkgul, sporöskjulaga filmuhúðuð tafla með sniðbrún, auðkennd með „NVR“ á annarri hliðinni og „FLO“ á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Icandra er ætlað til meðferðar á sykursýki af tegund 2

- Icandra er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki ná fullnægjandi blóðsykursstjórnun með stærstu þolanlegu skömmtum af metformini til inntöku, einu sér eða sem eru í samhliða meðferð með vildagliptini og metformini í sitt hvorri töflunni.
- Icandra er ætlað samhliða sulphonylurealyfi (þ.e. þríþætt meðferð) sem viðbót við mataræði og hreyfingu hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki ná viðunandi blóðsykursstjórnun með metformini og sulphonylurealyfi.
- Icandra er ætlað til notkunar í þríþættri meðferð með insúlíni sem viðbót við mataræði og hreyfingu til að bæta blóðsykursstjórnun hjá fullorðnum sjúklingum þar sem insúlín í stöðugum skömmtum og metformin veita ekki viðunandi blóðsykursstjórnun.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir með eðlilega nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði ≥ 90 ml/mín.)

Skammtar blóðsykurslækkandi meðferðar með Icandra eiga að vera einstaklingsbundnir og byggjast á þeirri meðferðaráætlun sem gildir hjá sjúklingi, verkun og þolanleika, en eiga ekki að vera hærri en ráðlagður hámarksskammtur vildagliptins á sólarhring sem er 100 mg. Hefja má meðferð með Icandra töflum annaðhvort af styrkleikanum 50 mg/850 mg eða 50 mg/1000 mg, tvisvar sinnum á sólarhring, ein tafla að morgni og önnur að kvöldi.

- Hjá sjúklingum sem ná ekki viðunandi blóðsykursstjórnun með þeim hámarksskammti sem þeir þola af metformini einu sér:

Upphafsskammtur Icandra skal gefa vildagliptin sem 50 mg tvisvar á sólarhring (100 mg heildar sólarhringsskammtur) ásamt þeim skammti af metformini sem þegar er verið að taka.

- Hjá sjúklingum sem eru að skipta yfir af samhliða meðferð með vildagliptini og metformini í sitthvorri töflunni:

Hefja skal meðferð með Icandra sem gefur sömu skammta af vildagliptini og metformini og þegar er verið að taka.

- Hjá sjúklingum sem ekki ná viðunandi blóðsykursstjórnun á tveggja lyfja meðferð með metformini og sulphonylurealyfi:

Skammtur Icandra skal gefa vildagliptin sem 50 mg tvisvar á sólarhring (100 mg heildar sólarhringsskammtur) ásamt skammti af metformini sem er svipaður því sem þegar er verið að taka. Þegar Icandra er notað samhliða sulphonylurealyfi, skal íhuga að minnka skammt af sulphonylurealyfinu til að draga úr hættu á of lágum blóðsykri.

- Hjá sjúklingum sem ekki ná viðunandi stjórn á tveggja lyfja meðferð með insúlíni og hámarksskammti af metformini sem þolist:

Skammtur Icandra skal gefa vildagliptin sem 50 mg tvisvar á sólarhring (100 mg heildar sólarhringsskammtur) ásamt skammti af metformini sem er svipaður því sem þegar er verið að taka.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun vildagliptins og metformins í þriggja lyfja meðferð til inntöku, ásamt lyfi af flokki thiazolidindionlyfja.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (≥ 65 ára)

Metformin skilst út um nýrun og öldruðum sjúklingum hættir til að vera með skerta nýrnastarfsemi. Því skal hafa reglulegt eftirlit með nýrnastarfsemi hjá öldruðum sjúklingum í meðferð með Icandra (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Mæla skal gaukulsíunarhraða (GFR) áður en meðferð með lyfjum sem innihalda metformin er hafin og að minnsta kosti árlega eftir það. Hjá sjúklingum í aukinni hættu á frekari versnun á nýrnastarfsemi og hjá öldruðum skal meta nýrnastarfsemi oftár, t.d. á 3-6 mánaða fresti.

Æskilegt er að skipta daglega hámarksskammtinum af metformini í 2-3 skammta á dag. Endurmeta skal þá áhættuþætti sem geta aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu (sjá kafla 4.4) áður en íhugað er að byrja meðferð með metformini hjá sjúklingum með gaukulsíunarhraða < 60 ml/mín.

Ef enginn hentugur styrkleiki Icandra er í boði skal nota stök lyf með einu virku efni í stað samsetts lyfs í ákveðnum skömmtum.

Gaukulsíunarhraði ml/mín.	Metformin	Vildagliptin
60-89	Hámarksskammtur á dag er 3000 mg Hugsanlega þarf að minnka skammta í tengslum við versnandi nýrnastarfsemi.	Ekki þarf að breyta skömmtum.
45-59	Hámarksskammtur á dag er 2000 mg Upphafsskammturinn er í það mesta helmingur af hámarksskammtinum.	Hámarksskammtur á sólarhring er 50 mg.
30-44	Hámarksskammtur á dag er 1000 mg Upphafsskammturinn er í það mesta helmingur af hámarksskammtinum.	
<30	Ekki má nota metformin	

Skert lifrarstarfsemi

Ekki má nota Icacandra hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, þar með talið sjúklingum með þéttni alanín aminotransferasa (ALT) eða aspartat aminotransferasa (AST) > 3x eðlileg efri mörk fyrir meðferð (sjá kafla 4.3, 4.4 og 4.8).

Börn

Ekki er mælt með notkun Icacandra fyrir börn og unglunga (< 18 ára). Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Icacandra hjá börnum og unglungum (< 18 ára). Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Með því að taka Icacandra með mat eða rétt eftir mat má draga úr einkennum frá meltingarvegi af völdum metformíns (sjá einnig kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- Allar gerðir af bráðri efnaskiptablóðsýringu (svo sem mjólkursýrublóðsýring, ketónblóðsýring af völdum sykursýki)
- Fordá (forstigseinkenni meðvitundarleysis (pre-coma)) af völdum sykursýki
- Alvarleg nýrnabilun (gaukulsíunarhraði < 30 ml/mín.) (sjá kafla 4.4).
- Bráðaástand sem getur haft áhrif á nýrnastarfsemi, t.d.:
 - vökvaskortur,
 - alvarleg sýking,
 - lost,
 - notkun skuggaefnis sem inniheldur jöð, í bláæð (sjá kafla 4.4).
- Bráður eða langvinnur sjúkdómur sem getur valdið súrefnisskort í vefjum, t.d.:
 - hjarta- eða öndunarbílun,
 - nýlegt hjartadrep,
 - lost.
- Skert lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8)
- Bráð áfengiseitrun, áfengissýki
- Brjósttagjöf (sjá kafla 4.6)

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Icandra kemur ekki í stað insúlíns hjá sjúklingum sem þurfa insúlín og á ekki að nota hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1.

Mjólkursýrublóðsýring

Mjólkursýrublóðsýring, sem kemur örsjaldan fyrir en er alvarlegur efnaskiptakvilli, kemur oftast fram við bráða versnandi nýrnastarfsemi eða hjarta- og öndunarfarerásjúkdóma eða blóðsýkingu. Þegar bráð versnun nýrnastarfsemi á sér stað safnast metformin upp og eykur hættuna á mjólkursýrublóðsýringu.

Ef um vökvaskort er að ræða (alvarlegan niðurgang eða uppköst, hita eða skerta inntöku vökva) skal hætta tímabundið meðferð með metformini og ráðlagt er að hafa samband við heilbrigðisstarfsmann.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fá metformin þegar hefja á meðferð með lyfjum sem geta valdið bráðri skerðingu á nýrnastarfsemi (t.d. blóðþrýstingslækkandi lyf, þvagræsilyf og bólgueyðandi verkjalyf). Aðrir áhættuþættir mjólkursýrublóðsýringar eru óhófleg áfengisneysla, skert lifrarstarfsemi, óviðunandi stjórn á sykursýki, ketóneitrun, langvarandi fasta og hvers kyns ástand sem tengist súrefnisskortri í vefjum, sem og samhliðanotkun lyfja sem geta valdið mjólkursýrublóðsýringu (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Upplýsa skal sjúklinga og/eða umönnunaraðila um hættuna á mjólkursýrublóðsýringu.

Mjólkursýrublóðsýring einkennist af mæði (acidotic dyspnoea), kviðverkjum, sinadrætti og hitalækkun sem síðan fylgir dá. Ef grunur leikur á þessum einkennum ætti sjúklingurinn að hætta að taka metformin og leita tafarlaust til læknis. Niðurstöður greininga á rannsóknarstofu sýna fram á lækkað sýrustig blóðs (< 7,35), hækkun mjólkursýrugildi í plasma (> 5 mmól/l) og aukið hlutfall anjóna-bils og laktats/pýruvats.

Lyfjagjöf jöðskuggaefna

Lyfjagjöf jöðskuggaefna í æð getur leitt til nýrakvilla af völdum skuggaefnis sem leiðir til metforminuppsöfnunar og aukinnar hættu á mjólkursýrublóðsýringu. Fyrir eða þegar myndgreiningin fer fram skal gera hlé á notkun metformins og ekki hefja notkun á ný fyrr en eftir að minnsta kosti 48 klst., að því tilskildu að nýrnastarfsemi hafi verið endurmetin og staðfest að hún sé stöðug (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Nýrnastarfsemi

Mæla skal gaukulsíunarhraða áður en meðferð er hafin og reglulega eftir það (sjá kafla 4.2). Metformin er ekki ætlað sjúklingum með gaukulsíunarhraða < 30 ml/mín. og hætta skal meðferð tímabundið þegar um er að ræða ástand sem hefur áhrif á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.3).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki má nota Icandra hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, þar með talið sjúklingum með þéttni ALT eða AST > 3x eðlileg efri mörk fyrir meðferð (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.8).

Eftirlit með lifrarendímum

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum um truflun á lifrarstarfsemi (þar með talið lifrabólgu) í tengslum við notkun vildaglyptins. Í þessum tilvikum voru sjúklingarnir yfirleitt einkennalausir, án klínískra afleiðinga og niðurstöður úr rannsóknum á lifrarstarfsemi urðu aftur eðlilegar eftir að meðferð var hætt. Gera skal rannsóknir á lifrarstarfsemi áður en meðferð með Icandra er hafin til þess að finna grunnildi sjúklingsins. Hafa skal eftirlit með lifrarstarfsemi meðan á meðferð með Icandra stendur, á þriggja mánaða fresti fyrsta árið og með reglulegu millibili eftir það. Hjá sjúklingum sem hafa hækkun transaminasagildi skal staðfesta niðurstöðurnar með því að endurtaka rannsóknir á lifrarstarfsemi og eftir það skal gera tíðar rannsóknir á lifrarstarfsemi þar til gildin verða

aftur innan eðlilegra marka. Ef hækkun á AST eða ALT sem nemur þreföldum eðlilegum efri mörkum eða meira er viðvarandi, er mælt með því að hætta meðferð með Icandra. Hjá sjúklingum sem fá gulu eða önnur einkenni sem benda til truflunar á lifrarstarfsemi skal hætta meðferð með Icandra.

Eftir að meðferð með Icandra hefur verið hætt og niðurstöður úr rannsóknum á lifrarstarfsemi eru orðnar eðlilegar, skal ekki hefja aftur meðferð með Icandra.

Húðkvillar

Greint hefur verið frá húðvandamálum í tengslum við notkun vildagliptins, m.a. blöðrum og sáramyndunum á útlimum apa í forklínískum eiturefnafræðilegum rannsóknum (sjá kafla 5.3). Þó að tíðni húðvandamála hafi ekki verið aukin í klínískum rannsóknum var takmörkuð reynsla fyrir hendi hjá sjúklingum með fylgikvilla í húð vegna sykursýki. Ennfremur hefur verið greint frá sárum með blöðrum og flagnandi húð eftir markaðssetningu lyfsins. Því er mælt með því að fylgst sé með húðvandamálum s.s. blöðrumyndun og sáramyndun í hefðbundnu eftirliti með sykursýkisjúklingum.

Bráð brisbólga

Notkun vildagliptins hefur verið tengd við aukna hættu á bráðri brisbólgu. Upplýsa skal sjúklinga um einkenni bráðrar brisbólgu.

Ef grunur er um brisbólgu skal hætta meðferð með vildagliptini. Ef bráð brisbólga er staðfest skal ekki hefja meðferð með vildagliptini að nýju. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með sögu um bráða brisbólgu.

Of lágur blóðsykur

Vitað er að sulphonylurealyf geta valdið of lágum blóðsykri. Sjúklingar á meðferð með vildagliptini ásamt sulphonylurealyfi geta verið í hættu á að fá of lágan blóðsykur. Því skal hafa í huga að minnka skammt sulphonylurealyfs til að draga úr hættu á of lágum blóðsykri.

Skurðaðgerð

Við skurðaðgerð með svæfingu, mænu- eða utanbastsdeyfingu verður að gera hlé á metforminmeðferð. Meðferðina skal ekki hefja að nýju fyrr en 48 klukkustundum eftir aðgerð eða þegar sjúklingur getur nærst á ný og að því tilskildu að nýrnastarfsemi hafi verið endurmetin og að hún sé stöðug.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar formlegar rannsóknir á milliverkunum hafa verið gerðar fyrir Icandra. Eftirfarandi yfirlit sýnir þær upplýsingar sem til eru varðandi hvort virka efnið fyrir sig.

Vildagliptin

Vildagliptin hefur litla tilhneigingu til milliverkana við önnur lyf sem gefin eru samhliða. Þar sem vildagliptin er ekki hvarfefni fyrir cýtókróm P (CYP) 450 ensímið og hindrar hvorki né hvetur CYP 450 ensím, er ekki líklegt að það hafi milliverkanir við virk efni sem eru hvarfefni, hemlar eða hvatar þessara ensíma.

Niðurstöður klínískra rannsókna sem gerðar voru á sykursýkilyfjum til inntöku, pioglitazoni, metformini og glyburídi samhliða vildagliptini hafa ekki sýnt neinar milliverkanir af klínískri þýðingu m.t.t. lyfjahvarfa hjá markhópnum.

Rannsóknir á milliverkunum við digoxin (P-glycoprótein hvarfefni) og warfarin (CYP2C9 hvarfefni) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum hafa ekki sýnt neinar milliverkanir af klínískri þýðingu m.t.t. lyfjahvarfa eftir samhliða gjöf vildagliptins.

Rannsóknir á milliverkunum við amlodipin, ramipril, valsartan og simvastatin voru gerðar hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Í þessum rannsóknum komu ekki fram neinar milliverkanir af klínískri þýðingu m.t.t. lyfjahvarfa eftir samhliða gjöf vildagliptins. Hins vegar hefur þetta ekki verið staðfest hjá markhópnum.

Samhliðameðferð með ACE-hemlum

Aukin hættu getur verið á ofnæmisjúg hjá sjúklingum á samhliðameðferð með ACE-hemlum (sjá kafla 4.8).

Eins og á við um önnur sykursýkilyf til inntöku geta tiltekin virk efni dregið úr blóðsykurslækkandi áhrifum vildagliptins, s.s. tíazíð, barksterar, skjaldkirtilslyf og adrenvirk lyf.

Metformin

Ekki er mælt með samhliða notkun

Áfengi

Áfengiseitrun tengist aukinni hættu á mjólkursýrublóðsýringu, einkum í þeim tilvikum sem um föstu, vannæringu eða skerta lifrarstarfsemi er að ræða.

Joðskuggaefni

Fyrir eða þegar myndgreiningin fer fram skal gera hlé á notkun metformíns og ekki hefja notkun á ný fyrr en eftir að minnsta kosti 48 klst., að því tilskildu að nýrnastarfsemi hafi verið endurmetin og staðfest að hún sé stöðug (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Katjónísk virk efni

Katjónísk virk efni sem skiljast út með nýrnápluseytingu (t.d. cimetidin) geta milliverkað við metformin með samkeppni um sameiginleg flutningskerfi í nýrnáplunum og þar með seinkað brotthvarfi metformíns, sem getur aukið hættu á mjólkursýrublóðsýringu. Rannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sýndi að cimetidin, gefið sem 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring, jók almenna (systemic) útsetningu fyrir metformini (AUC) um 50%. Því skal íhuga náðið eftirlit með blóðsykursstjórn, aðlögun skammta innan ráðlagðs skammtabils og breytingar á sykursýkimeðferð, þegar katjónísk lyf sem skiljast út með nýrnápluseytingu eru notuð samhliða (sjá kafla 4.4).

Samsetningar sem krefjast varúðar við notkun

Sum lyf geta haft neikvæð áhrif á nýrnastarfsemi, sem getur aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu, t.d. bólgueyðandi verkjalyf, þar með taldir sértækir cýkló-oxýgenasa (COX) II-hemlar, ACE-hemlar, angíótensín II-viðtakablokkar og þvagræsilyf, einkum hávirkni þvagræsilyf. Nauðsynlegt er að fylgjast náðið með nýrnastarfsemi þegar notkun slíkra lyfja samhliða metformini er hafin eða við samhliða notkun þeirra og metformíns.

Sykursterar, beta-2-örvar og þvagræsilyf hafa sykurlækkandi eiginleika. Upplýsa skal sjúklinginn og framkvæma tíðari mælingar á blóðsykri, einkum í upphafi meðferðar. Ef þörf er á, má vera að aðlaga þurfi skammta Icandra meðan á samhliða meðferð stendur og við lok hennar.

ACE-hemlar (angiotensin converting enzyme) geta dregið úr magni blóðsykurs. Ef þörf er á, skal aðlaga skammta sykursýkilyfsins meðan á meðferð með öðrum lyfjum stendur og við lok meðferðar með þeim.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun Icandra á meðgöngu. Hvað vildagliptin varðar hafa dýrarannsóknir sýnt eiturverkanir stórra skammta á æxlun. Hvað metformin varðar hafa dýrarannsóknir ekki sýnt eiturverkanir á æxlun. Rannsóknir á dýrum sem gerðar hafa verið á vildagliptini og metformini hafa ekki sýnt fram á vansköpunaráhrif, en hafa sýnt eiturverkanir á fóstur

við skammta sem hafa eiturverkanir á móður (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Ekki má nota Icandra á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Dýrarrannsóknir sýna að bæði metformin og vildagliptin skiljast út í móðurmjólk. Ekki er þekkt hvort vildagliptin skilst út í brjóstamjólk, en metformin skilst út í brjóstamjólk í litlu magni. Bæði vegna hugsanlegrar hættu á of lágum blóðsykri hjá nýburum í tengslum við notkun metformins og skorts á upplýsingum um notkun vildagliptins hjá mönnum, eiga konur sem hafa barn á brjósti ekki að nota Icandra (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif Icandra á frjósemi hjá mönnum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjúklingar sem finna fyrir aukaverkun eins og sundli ættu að forðast að aka farartækjum eða nota vélar.

4.8 Aukaverkanir

Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á meðferð með Icandra. Hins vegar hefur verið sýnt fram á jafngildi aðgengis (bioequivalence) Icandra og vildagliptins og metformins sem gefin eru samhliða (sjá kafla 5.2). Þær upplýsingar sem gefnar eru hér eiga við um samhliða notkun vildagliptins og metformins, þar sem vildagliptini hefur verið bætt við metformin. Engar rannsóknir hafa verið gerðar þar sem metformini er bætt við vildagliptin.

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Flestar aukaverkanirnar voru vægar og tímabundnar, þannig að ekki var þörf á að hætta meðferð. Engin tengsl komu fram milli aukaverkana og aldurs, kynþáttar, tímalengdar meðferðar eða daglegrar skammtastærðar.

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum um truflun á lifrarstarfsemi (þar með talið lifrabólgu) í tengslum við notkun vildagliptins. Í þessum tilvikum voru sjúklingarnir yfirleitt einkennalausir, án klínískra afleiðinga og niðurstöður úr rannsóknum á lifrarstarfsemi urðu aftur eðlilegar eftir að meðferð var hætt. Samkvæmt upplýsingum úr samanburðarrannsóknum á einlyfjameðferð og viðbótarmeðferð, sem stóðu í allt að 24 vikur, var tíðni hækkunar á ALT eða AST $\geq 3x$ eðlileg efri mörk (skilgreind sem til staðar við a.m.k. tvær mælingar samfleytt eða í síðustu læknisheimsókn meðan á meðferð stóð) 0,2% fyrir vildagliptin 50 mg einu sinni á sólarhring, 0,3% fyrir vildagliptin 50 mg tvisvar sinnum á sólarhring og 0,2% fyrir öll samanburðarlyfin. Þessar hækkunar á transamínösum voru almennt án einkenna, voru ekki stigvaxandi í eðli sínu og tengdust hvorki gallrennslishindrun né gulu.

Mjög sjaldgæf tilfelli ofsabjúgs af vildagliptini hafa verið skráð og var tíðnin svipuð og hjá samanburðarhópi. Fleiri tilfelli voru skráð þegar vildagliptin var gefið samhliða ACE hemli. Í flestum tilfellum voru einkennin væg og gengu til baka þegar meðferð með vildagliptini var haldið áfram.

Aukaverkanir settar upp í töflu

Aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum sem fengu vildagliptin í tvíblindum rannsóknum eitt sér og sem viðbótarmeðferð eru taldar upp hér að neðan eftir líffærakerfum og rauntíðni. Aukaverkanirnar sem taldar eru upp í töflu 5 byggjast á upplýsingum úr samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir metformin, sem aðgengileg er í ESB. Tíðnin er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $\leq 1/1.000$),

koma örsjaldan fyrir (<1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1 Aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum sem fengu vildagliptin 100 mg á sólarhring sem viðbótarmeðferð við metformin borið saman við lyfleysu ásamt metformini í tvíblindum rannsóknum (N=208)

Efnaskipti og næring	
Algengar	Of lágur blóðsykur
Taugakerfi	
Algengar	Skjálfti
Algengar	Höfuðverkur
Algengar	Sundl
Sjaldgæfar	Þreyta
Meltingarfæri	
Algengar	Ógleði

Lýsing á völdum aukaverkunum

Í klínískum samanburðarrannsóknum á samsetningu vildagliptins 100 mg á sólarhring og metformins, var ekki greint frá neinum einstaklingi sem hætti þátttöku í rannsóknunum vegna aukaverkana, hvorki hjá hópnum sem fékk vildagliptin 100 mg á sólarhring ásamt metformini, né hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt metformini.

Í klínískum rannsóknum var algengt að fram kæmi of lágur blóðsykur hjá sjúklingum sem fengu vildagliptin samhliða metformini (1%) en sjaldgæft hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu + metformin (0,4%). Engin alvarleg tilvik of lágs blóðsykurs voru skráð í vildagliptinhópnum.

Í klínískum rannsóknum varð ekki breyting á líkamspyngd frá upphaflegri þyngd þegar vildagliptini, 100 mg á sólarhring, var bætt við metformin (+0,2 kg fyrir vildagliptin og -1,0 kg fyrir lyfleysu).

Í klínískum rannsóknum, sem stóðu yfir í allt að 2 ár eða lengur, komu ekki í ljós neinar frekari vísbendingar varðandi öryggi eða ófyrirsjáanlega áhættu þegar vildagliptini var bætt við metformin.

Notkun samhliða sulphonylurealyfi

Tafla 2 Aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum sem fengu vildagliptin 50 mg tvisvar á sólarhring samhliða metformini og sulphonylurealyfi (N=157)

Efnaskipti og næring	
Algengar	Of lágur blóðsykur
Taugakerfi	
Algengar	Sundl, skjálfti
Húð og undirhúð	
Algengar	Ofsviti
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Algengar	Máttleysi

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ekki var tilkynnt um neinn þátttakanda sem hætti þátttöku vegna aukaverkana hjá hópnum sem fékk vildagliptin + metformin + glimepirid samanborett við 0,6% hjá hópnum sem fékk lyfleysu + metformin + glimepirid.

Tíðni of lágs blóðsykurs var algeng í báðum meðferðarhópnum (5,1% hjá hópnum sem fékk vildagliptin + metformin + glimepirid samanborett við 1,9% hjá hópnum sem fékk lyfleysu + metformin + glimepirid). Greint var frá einu alvarlegu tilfelli af of lágum blóðsykri hjá hópnum sem fékk vildagliptin.

Við lok rannsóknarinnar voru áhrif á meðallíkamsþyngd hlutlaus (+0,6 kg hjá hópnum sem fékk vildagliptin og -0,1 kg hjá hópnum sem fékk lyfleysu).

Notkun samhliða insúlíni

Tafla 3 Aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum sem fengu vildagliptin 100 mg á sólarhring samhliða insúlíni (með eða án metformins) í tvíblindum rannsóknum (N=371)

Efnaskipti og næring	
Algengar	Lækkaður blóðsykur
Taugakerfi	
Algengar	Höfuðverkur, kuldaþrollur
Meltingarfæri	
Algengar	Ógleði, bakflæðissjúkdómur í vélinda
Sjaldgæfar	Niðurgangur, vindgangur

Lýsing á völdum aukaverkunarinnar

Í klínískum samanburðarrannsóknum með vildagliptini 50 mg tvisvar á sólarhring og insúlíni, með eða án metformins, var heildartíðni þeirra sem hættu þátttöku vegna aukaverkana 0,3% hjá hópnum sem fékk vildagliptin og enginn af þeim sem fékk lyfleysu hætti þátttöku.

Tíðni of lágs blóðsykurs var svipuð hjá báðum meðferðarhópnum (14,0% hjá þeim sem fengu vildagliptin samanborið við 16,4% hjá þeim sem fengu lyfleysu). Tveir sjúklingar sem fengu vildagliptin greindu frá alvarlegum tilfellum af of lágum blóðsykri og 6 sjúklingar sem fengu lyfleysu.

Við lok rannsóknarinnar voru áhrif á meðallíkamsþyngd hlutlaus (+0,6 kg breyting frá grunnildi hjá hópnum sem fékk vildagliptin og engin breyting á þyngd hjá hópnum sem fékk lyfleysu).

Viðbótarupplýsingar um hvort virka efnið í samsetningunni fyrir sig

Vildagliptin

Tafla 4 Aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum sem fengu vildagliptin 100 mg á sólarhring, eitt sér í tvíblindum rannsóknum (N=1.855)

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Koma örsjaldan fyrir	Sýking í efri öndunarvegum
Koma örsjaldan fyrir	Nefkoksþolga
Efnaskipti og næring	
Sjaldgæfar	Of lágur blóðsykur
Taugakerfi	
Algengar	Sundl
Sjaldgæfar	Höfuðverkur
Æðar	
Sjaldgæfar	Bjúgur á útlimum
Meltingarfæri	
Sjaldgæfar	Hægðatregða
Stoðkerfi og stoðvefur	
Sjaldgæfar	Liðverkir

Lýsing á völdum aukaverkunarinnar

Heildartíðni tilvika þar sem hætt var þátttöku í samanburðarrannsóknum á meðferð með einu lyfi vegna aukaverkana var ekki hærra hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 100 mg skömmtum af vildagliptini á sólarhring (0,3%) en þeim sem fengu lyfleysu (0,6%) eða samanburðarlyf (0,5%).

Í samanburðarrannsóknum á meðferð með einu lyfi, þar sem borin voru saman virk lyf, var of lágur blóðsykur sjaldgæfur, skráður hjá 0,4% (7 af 1.855) sjúklinga sem fengu meðferð með vildagliptini 100 mg á sólarhring samanborið við 0,2% (2 af 1.082) sjúklinga í hópnum sem fengu virkt samanburðarlyf eða lyfleysu og voru engar alvarlegar eða verulega miklar aukaverkanir skráðar.

Í klínískum rannsóknum varð ekki breyting á líkamsþyngd frá upphaflegri þyngd þegar vildagliptin 100 mg á sólarhring var gefið eitt sér (-0,3 kg fyrir vildagliptin og -1,3 kg fyrir lyfleysu).

Í klínískum rannsóknum sem stóðu yfir í allt að 2 ár, komu ekki í ljós neinar frekari vísbendingar varðandi öryggi eða ófyrirsjáanlega áhættu af meðferð með vildagliptini einu sér.

Metformin

Tafla 5 Aukaverkanir af metformini

Efnaskipti og næring	
Koma örsjaldan fyrir	Minnkað frásog B ₁₂ -vítamíns og mjólkursýrublóðsýring*
Taugakerfi	
Algengar	Málmbragð í munni
Meltingarfæri	
Mjög algengar	Ógleði, uppköst, niðurgangur, kviðverkir og minnkuð matarlyst
Lifur og gall	
Koma örsjaldan fyrir	Óeðlileg lifrarpróf eða lifrabólga**
Húð og undirhúð	
Koma örsjaldan fyrir	Húðkvillar eins og roði, kláði og ofsakláði
*Örsjaldan hefur komið fram minnkað frásog B ₁₂ -vítamíns ásamt lækkaðri sermispéttni hjá sjúklingum í langtímameðferð með metformini. Ráðlagt er að íhuga slíka orsök ef sjúklingurinn er með risarauðmæðra blóðleysi (megaloblastic anaemia).	
**Greint hefur verið frá því að einstök tilvik óeðlilegra lifrarprófa eða lifrabólgu hafi gengið til baka þegar meðferð með metformini var hætt.	

Aukaverkanir á meltingarfæri koma oftast fyrir í upphafi meðferðar og hverfa í flestum tilvikum af sjálfu sér. Til að koma í veg fyrir þessar aukaverkanir er mælt með því að taka metformin tvisvar sinnum á sólarhring meðan á máltíð stendur eða eftir mat. Einnig má bæta þol meltingarfæranna með því að auka skammtana smám saman.

Reynsla eftir markaðssetningu

Tafla 6 Aukaverkanir sem komið hafa fram eftir markaðssetningu

Meltingarfæri	
Tíðni ekki þekkt	Brisbólga
Lifur og gall	
Tíðni ekki þekkt	Lifrabólga (gengur til baka þegar meðferð með lyfinu er hætt) Óeðlilegar niðurstöður úr prófunum á lifrarstarfsemi (gengur til baka þegar meðferð með lyfinu er hætt)
Stoðkerfi og stoðvefur	
Tíðni ekki þekkt	Vöðvaverkir
Húð og undirhúð	
Tíðni ekki þekkt	Ofsakláði Flagnandi húðskemmdir með blöðrum, þar með talið bóluþróusóttarlíki

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtnun Icandra.

Vildagliptin

Upplýsingar varðandi ofskömmtnun vildagliptins eru takmarkaðar.

Einkenni

Upplýsingar um líkleg einkenni ofskömmtnunar eru fengnar úr rannsókn á þoli við aukna skammta hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu vildagliptin í 10 daga. Við 400 mg komu fram þrjú tilvik vöðvaverkja og einstök tilvik vægra, tímabundinna húðskyntruflana, hita, bjúgs og tímabundinnar hækkunar á lípasa gildum. Við 600 mg fékk einn einstaklingur bjúg á fætur og hendur og hækkun á kreatínfosfókínasa (CPK), AST, CRP (C-reactive protein) og mýóglóbínigildum. Þrír aðrir einstaklingar fengu bjúg á fætur með húðskyntruflunum í tveimur tilvikum. Öll einkenni og óeðlilegar niðurstöður blóðrannsókna gengu til baka án meðferðar eftir að inntöku rannsóknarlyfsins var hætt.

Metformin

Mikil ofskömmtnun metformins (eða samhliða hætta á mjólkursýrublóðsýringu) getur leitt til mjólkursýrublóðsýringar, sem er lífshættulegt ástand og verður að meðhöndla á sjúkrahúsi.

Meðhöndlun

Áhrifaríkasta leiðin til að fjarlægja metformin er blóðskilun. Vildagliptin er hins vegar ekki hægt að fjarlægja með blóðskilun þrátt fyrir að hægt sé að fjarlægja helsta umbrotsefni þess (LAY 151), sem myndast við vatnsrof, með blóðskilun. Stuðningsmeðferð er ráðlögð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sykursýkilyf, blóðsykurslækkandi lyf til inntöku í blöndum, ATC-flokkur: A10BD08

Verkunarháttur

Icandra er blanda tveggja sykursýkilyfja með samleggjandi verkun til að bæta blóðsykursstjórn hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Vildagliptin tilheyrir flokki lyfja sem bæta virkni briseyja og metformin hýdróklóríð tilheyrir flokki biguaníða.

Vildagliptin, sem tilheyrir flokki lyfja sem bæta virkni briseyja, er öflugur og sértækur DPP-4 (dipeptidyl-peptidase-4) hemill. Meginverkun metformins er að draga úr framleiðslu glúkósa í lifur.

Lyfhrif

Vildagliptin

Meginverkun vildagliptins er að hamla DPP-4 (dipeptidyl-peptidase-4), ensíminu sem ber ábyrgð á niðurbroti innkirtlahormónanna GLP-1 (glucagon-like peptide 1) og GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide).

Gjöf vildagliptins leiðir til hraðrar og algjörar hömlunar á DPP-4 virkni, sem leiðir til hækkaðra innlægra (endogenous) gilda innkirtlahormónanna GLP-1 (glucagon-like peptide 1) og GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide), við föstu og eftir máltíðir.

Með því að auka innlægt magn þessara innkirtlahormóna eykur vildagliptin næmi betafrumna fyrir glúkósa, sem leiðir til aukinnar glúkósaaháðrar insúlínseytingar. Meðferð með vildagliptini, 50-100 mg á sólarhring hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 bætti marktækt vísa um starfsemi betafrumna þ.á m. HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β), proinsulín/insulín hlutfallið og mælingar á svörun betafrumna úr sýnum sem tekin voru með stuttu millibili í prófi á þoli fyrir máltíðum (meal tolerance test). Hjá einstaklingum sem ekki eru sykursjúkir (hafa eðlilegan blóðsykur) örvar vildagliptin ekki insúlínseytingu og dregur ekki úr þéttni glúkósa.

Með því að auka innlæg GLP-1 gildi, eykur vildagliptin einnig næmi alfafrumna fyrir glúkósa, sem leiðir til glúkagonseytingar sem hæfir glúkósamagninu.

Aukin hækkun á insulín/glúkagon hlutfallinu við blóðsykurshækkun vegna hækkunar innkirtlahormónagilda leiðir til minnkunar á framleiðslu glúkósa í lifur, við föstu og eftir máltíðir, sem leiðir til lækkunar blóðsykurs.

Þekkt áhrif hækkaðra GLP-1 gilda, að seinka magatæmingu, koma ekki fram við vildagliptin meðferð.

Metformin

Metformin er biguaníð með blóðsykurslækkandi áhrif. Það dregur bæði úr glúkósa í plasma í upphafi og eftir máltíðir. Það örvar ekki seyti insúlíns og veldur þar af leiðandi ekki of lágum blóðsykri eða aukinni þyngdaraukningu.

Blóðsykurslækkandi áhrif metformins eru þrennskonar:

- það dregur úr framleiðslu glúkósa í lifur með því að hamla nýmyndun glúkósa og glýkógenlosun;
- í vöðva, það eykur lítillaga insulínæmni, bætir upptöku glúkósa og nýtingu;
- það seinkar frásogi glúkósa úr þörmunum.

Metformin örvar framleiðslu innanfrumglýkógens með því að verka á glýkógen syntasa og eykur flutningsgetu ákveðinna flutningsefna glúkósa í frumuhimnu (GLUT-1 og GLUT-4).

Óháð verkun þess á sykursblóðsykur, hefur metformin jákvæð áhrif á umbrot fitu hjá mönnum. Sýnt hefur verið fram á þetta við ráðlagða skammta í klínískum samanburðarrannsóknum á meðallangri og langtímameðferð. Metformin dregur úr magni heildarkólesteróls, LDL kólesteróls og þriglýseríða í sermi.

Í framsýnu slembirannsókninni UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) hefur verið sýnt fram á langtímaávinning af öflugri blóðsykursstjórn hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Greining á niðurstöðum fyrir of þunga sjúklinga sem fengu meðferð með metformini eftir að breyting á mataræði einu sér dugði ekki, sýndi:

- marktæka minnkun á raunáhættu (absolute risk) á öllum sykursýkitengdum fylgikvillum hjá hópnum sem fékk metformin (29,8 tilvik/1.000 sjúklingaár) samanborið við breytt mataræði eitt sér (43,3 tilvik/1.000 sjúklingaár), $p=0,0023$, og samanborið við samanlagðar niðurstöður úr hópnum sem fengu sulphonylurea eða insulín eitt sér (40,1 tilvik/1.000 sjúklingaár), $p=0,0034$;
- marktæka minnkun á raunáhættu á dauðsföllum tengdum sykursýki: Metformin 7,5 tilvik/1.000 sjúklingaár, breytt mataræði eitt sér 12,7 tilvik/1.000 sjúklingaár, $p=0,017$;
- marktæka minnkun á raunáhættu á dauðsföllum í heild: Metformin 13,5 tilvik/1.000 sjúklingaár samanborið við breytt mataræði eitt sér 20,6 tilvik/1.000 sjúklingaár ($p=0,011$), og samanborið við samanlagðar niðurstöður úr hópnum sem fengu sulphonylurea eða insulín eitt sér 18,9 tilvik/1.000 sjúklingaár ($p=0,021$);
- marktæka minnkun á raunáhættu á hjartadrepum: Metformin 11 tilvik/1.000 sjúklingaár, breytt mataræði eitt sér 18 tilvik/1.000 sjúklingaár ($p=0,01$).

Verkun og öryggi

Þegar meðferð með vildagliptini var bætt við hjá sjúklingum sem ekki tókst að ná fullnægjandi blóðsykursstjórn hjá þrátt fyrir meðferð með metformini einu sér, leiddi það til tölfraðilega marktækra lækkana á meðaltali HbA_{1c}, samanborið við lyfleysu (mismunur milli hópa var -0,7% hjá þeim sem fengu vildagliptin 50 mg og -1,1% hjá þeim sem fengu vildagliptin 100 mg) eftir 6 mánaða viðbótarmeðferð. Hlutfall sjúklinga sem náði $\geq 0,7\%$ lækkun á HbA_{1c} miðað við upphafsgildi var tölfraðilega marktækt hærra í báðum hópnum sem fengu vildagliptin ásamt metformini (46% og 60%, tilgreint í sömu röð) en í hópnum sem fékk metformin ásamt lyfleysu (20%).

Í 24 vikna rannsókn var vildagliptin (50 mg tvisvar sinnum á sólarhring) borið saman við pioglitazon (30 mg einu sinni á sólarhring) hjá sjúklingum sem ekki náðu viðunandi blóðsykursstjórn með metformini (meðal dagsskammtur: 2020 mg). Meðalminnkun frá upphafsgildi HbA_{1c} sem var 8,4%, var -0,9% þegar vildagliptini var bætt við metformin og -1,0% þegar pioglitazoni var bætt við metformin. Meðalþyngdaraukning um +1,9 kg kom fram hjá sjúklingum sem fengu pioglitazon til viðbótar við metformin borið saman við +0,3 kg hjá þeim sem fengu vildagliptin til viðbótar við metformin.

Í klínískri rannsókn sem stóð yfir í 2 ár var vildagliptin (50 mg tvisvar á sólarhring) borið saman við glimepirid (allt að 6 mg/sólarhring – meðalskammtur eftir 2 ár: 4,6 mg) hjá sjúklingum sem voru á meðferð með metformini (meðal dagsskammtur: 1894 mg). Upphafsgildi HbA_{1c} var að meðaltali 7,3%, eftir 1 ár var meðalminnkun HbA_{1c} -0,4% þegar vildagliptini var bætt við metformin og -0,5% þegar glimepiridi var bætt við metformin. Þyngdarbreyting hjá þeim sem fengu vildagliptin var -0,2 kg samanborið við +1,6 kg hjá þeim sem fengu glimepirid. Tíðni of lágs blóðsykurs var marktækt lægri hjá hópnum sem fékk vildagliptin (1,7%) en hjá hópnum sem fékk glimepirid (16,2%). Við lok rannsóknarinnar (2 ár) var HbA_{1c} sambærilegt við upphafsgildi hjá báðum meðferðarhópnum og þyngdarbreytingar og munur á tíðni of lágs blóðsykurs héldust áfram.

Í 52 vikna rannsókn var vildagliptin (50 mg tvisvar sinnum á sólarhring) borið saman við gliclazid (meðalsólarhringskammtur: 229,5 mg) hjá sjúklingum sem ekki náðu viðunandi blóðsykursstjórn með metformini (skammtur metformins í upphafi var 1928 mg/sólarhring). Eftir 1 ár var meðalminnkun HbA_{1c} -0,81% þegar vildagliptini var bætt við metformin (upphafsgildi HbA_{1c} var að meðaltali 8,4%) og -0,85% þegar gliclazidi var bætt við metformin (upphafsgildi HbA_{1c} var að meðaltali 8,5%); tölfraðilegt jafngildi (non-inferiority) náðist (95% CI -0,11 – 0,20). Þyngdarbreyting hjá þeim sem fengu vildagliptin var +0,1 kg samanborið við +1,4 kg þyngdaraukningu hjá þeim sem fengu gliclazid.

Í 24 vikna rannsókn var lagt mat á verkun staðlaðrar samsetningar vildagliptins og metformins (smám saman aukið upp í 50 mg/500 mg skammt tvisvar á sólarhring eða 50 mg/1000 mg tvisvar á sólarhring) sem upphafsmeðferð hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður verið á lyfjameðferð. Vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg tvisvar á sólarhring lækkaði HbA_{1c} um -1,82%, vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg tvisvar á sólarhring um -1,61%, metformin 1000 mg tvisvar á sólarhring um -1,36% og vildagliptin 50 mg um -1,09%, frá upphafsgildi HbA_{1c} sem var að meðaltali 8,6%. Lækkun HbA_{1c} sem kom fram hjá sjúklingum sem voru með upphafsgildi $\geq 10,0\%$ var meiri.

Gerð var 24 vikna slembiröðuð, tvíblind, samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 318 sjúklingum til þess að meta verkun og öryggi vildagliptins (50 mg tvisvar á sólarhring), í samsettri meðferð með metformini (≥ 1500 mg á sólarhring) og glimepiridi (≥ 4 mg á sólarhring). Samsett meðferð með vildagliptini, metformini og glimepiridi lækkaði HbA_{1c} marktækt samanborið við lyfleysu. Lyfleysuaðlöguð meðallækkun frá meðalupphafsgildi HbA_{1c} 8,8%, var -0,76%.

Gerð var 24 vikna slembiröðuð, tvíblind, samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 449 sjúklingum til þess að meta verkun og öryggi vildagliptins (50 mg tvisvar á sólarhring) í samsettri meðferð með föstum skammti af grunninsúlíni eða fyrirfram blönduðu insúlíni (sólarhringskammtur var að meðaltali 41 eining), ásamt metformini (N=276) eða án metformins (N=173). Vildagliptin í samsettri meðferð með insúlíni lækkaði HbA_{1c} marktækt samanborið við lyfleysu. Í rannsóknarhópnum í heild var lyfleysuaðlöguð meðallækkun frá meðalupphafsgildi HbA_{1c} 8,8%, -0,72%. Í undirhópnum sem

fékk meðferð með insúlíni og metformíni var lyfleysuaðlöguð meðallækkun HbA_{1c} -0,63% og hjá undirhópnum sem fékk meðferð með insúlíni án samhliða meðferðar með metformíni var lyfleysuaðlöguð meðallækkun HbA_{1c} -0,84%. Tíðni of lágs blóðsykurs í rannsóknarhópnum í heild var 8,4% í vildagliptin hópnum en 7,2% í lyfleysuhópnum. Sjúklingar sem fengu vildagliptin þyngdust ekki (+0,2 kg) en þeir sem fengu lyfleysu léttust (-0,7 kg).

Í annarri 24 vikna rannsókn hjá sjúklingum með langt gengna sykursýki af tegund 2 sem ekki hefur náðst viðunandi stjórn á með insúlíni (stuttverkandi eða langverkandi, meðalskammtur insúlíns 80 a.e./sólarhring), var meðallækkun HbA_{1c} þegar vildagliptin (50 mg tvisvar á sólarhring) var bætt við insúlín, tölfræðilega marktækt meiri en þegar lyfleysu var bætt við insúlín (0,5% samanborið við 0,2%). Tíðni of lágs blóðsykurs var lægri hjá hópnum sem fékk vildagliptin en hjá lyfleysuhópnum (22,9% samanborið við 29,6%).

Áhættubættir hjarta- og æðasjúkdóma

Safngreining á hjarta- og æðatilvikum með óháðum hætti og framsýnum niðurstöðum úr 37 III og IV stigs klínískum rannsóknum á einlyfjameðferð og samhliðameðferð sem stóðu yfir lengur en í 2 ár (meðaltímalengd meðferðar með vildagliptini var 50 vikur og 49 vikur fyrir samanburðarmeðferð) sýndi að meðferð með vildagliptini tengdist ekki aukinni hættu á hjarta- og æðasjúkdómum samanborið við samanburðarmeðferð. Samsettur endapunktur staðfesta alvarlegra hjarta- og æðatilvika (major adverse cardiovascular events) þar með talið bráðs hjartadreps, heilaslags eða dauðsfalls af völdum hjarta- og æðasjúkdóms var svipaður fyrir vildagliptin og fyrir sambland af virkum samanburði og lyfleysu [Mantel-Haenszel áhættuhlutfall (M-H RR) 0,82 (95% öryggisbil 0,61-1,11)]. Alvarlegt hjarta- og æðatilvik kom fyrir hjá 83 af 9.599 (0,86%) sjúklingum á meðferð með vildagliptini og hjá 85 af 7.102 (1,20%) sjúklingum á samanburðarmeðferð. Mat á hverju hjarta- og æðatilviki fyrir sig sýndi enga aukna áhættu (svipað M-H RR). Greint var frá staðfestum tilvikum hjartabilunar, sem skilgreind voru sem hjartabilun sem krafðist sjúkrahúsinnlagnar eða ný tilvik hjartabilunar, hjá 41 (0,43%) sjúklingi á meðferð með vildagliptini og 32 (0,45%) sjúklingum á samanburðarmeðferð þar sem M-H RR er 1,08 (95% öryggisbil 0,68-1,70).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á vildagliptini samhliða metformíni hjá öllum undirhópum barna með sykursýki af tegund 2 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Icandra

Frásog

Sýnt hefur verið fram á jafngildi aðgengis Icandra í þremur skammtastyrkleikum (50 mg/500mg, 50 mg/850 mg og 50 mg/1000 mg) og samsetninga vildagliptins og metformín hýdróklóríð taflna í samsvarandi skömmtum.

Matur hefur ekki áhrif á magn og hraða frásogs vildagliptins úr Icandra. Hraði og magn frásogs metformíns úr Icandra 50 mg/1000 mg minnkaði þegar það var gefið með mat eins og sést á því að C_{max} minnkaði um 26%, AUC um 7% og T_{max} seinkaði (2,0-4,0 klst.).

Eftirfarandi niðurstöður sýna lyfjahvörf hvors virka efnisins í Icandra fyrir sig.

Vildagliptin

Frásog

Eftir inntöku á fastandi maga, frásogast vildagliptin hratt, með hámarksblóðþéttni eftir 1,7 klukkustundir. Matur seinkar hámarksplasmaþéttni örlítið, eða í 2,5 klukkustundir, en breytir ekki heildarútsetningu fyrir lyfinu (AUC). Inntaka vildagliptins með mat leiddi til lækkunar á C_{max} (19%)

samanborið við inntöku á fastandi maga. Hins vegar er umfang breytingarinnar ekki klínískt marktækt, þannig að vildagliptin má taka með eða án matar. Raunaðgengi er 85%.

Dreifing

Próteinbinding vildagliptins í plasma er lítil (9,3%) og vildagliptin dreifist jafnt milli plasma og rauðra blóðkorna. Meðaldreifingarrúmmál vildagliptins við jafnvægi eftir gjöf í bláæð (V_{ss}) er 71 lítri, sem bendir til dreifingar utan æðakerfis.

Umbrot

Útskilnaður vildagliptins hjá mönnum verður að mestu leyti með umbroti, þ.e. 69% af skammtinum. Meginumbrotsefnið (LAY 151) er lyfjafræðilega óvirkt og myndast við vatnsrof á cýanóhluatanum, en það gildir fyrir 57% af skammtinum og því næst er umbrotsefnið sem myndast með amíð vatnsrofi (4% af skammtinum). DPP-4 tekur að hluta til þátt í vatnsrofi vildagliptins, en það er byggt á *in vivo* rannsókn á rottum með DPP-4 skort. Vildagliptin umbrotnar ekki fyrir tilstilli CYP 450 ensíma í mælanlegu magni. Af þeirri ástæðu er ekki gert ráð fyrir að samhliða gjöf lyfja sem eru CYP 450 hemlar og/eða hvatar hafi áhrif á úthreinsun vildagliptins vegna umbrota. *In vitro* rannsóknir hafa sýnt að vildagliptin hvorki hamlar né hvetur CYP 450 ensím. Því er ólíklegt að vildagliptin hafi áhrif á úthreinsun vegna umbrota lyfja sem gefin eru samhliða og umbrotna fyrir tilstilli CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 eða CYP 3A4/5.

Brotthvarf

Eftir inntöku [^{14}C] vildagliptins var útskilnaður í þvagi um það bil 85% af skammtinum og 15% komu fram í hægðum. Útskilnaður óbreytts vildagliptins um nýru var 23% af skammtinum, eftir inntöku. Eftir gjöf í æð hjá heilbrigðum einstaklingum var heildarúthreinsun úr plasma 41 l/klst. og um nýru 13 l/klst. Helmingunartími brotthvarfs eftir gjöf í æð var að meðaltali u.þ.b. 2 klukkustundir. Helmingunartími brotthvarfs eftir inntöku er u.þ.b. 3 klukkustundir.

Línuleg/ólínulegt samband

C_{max} fyrir vildagliptin og svæðið undir plasmabéttni á tíma línuritinu (AUC) jókst á um það bil skammtaháðan hátt á því bili sem meðferðarskammtar eru.

Ákveðnir sjúklingshópar

Kyn: Enginn klínískt mikilvægur munur á lyfjahvörfum vildagliptins kom fram milli heilbrigðra karla og kvenna á breiðu bili m.t.t. aldurs og líkamspýngdarstuðuls (BMI). Kyn hefur ekki áhrif á DPP-4 hömlun vildagliptins.

Aldur: Hjá heilbrigðum öldruðum einstaklingum (≥ 70 ára) jókst heildarútsetning fyrir vildagliptini í líkamanum (100 mg einu sinni á sólarhring) um 32%, ásamt 18% aukningu á hámarksplasmabéttni samanborið við heilbrigða unga einstaklinga (18-40 ára). Þessar breytingar eru hins vegar ekki taldar hafa klíníska þýðingu. Aldur hefur ekki áhrif á DPP-4 hömlun vildagliptins.

Skert lifrarstarfsemi: Engar klínískt marktækar breytingar (hámark ~30%) á útsetningu fyrir vildagliptini komu fram hjá einstaklingum með vægt skerta, í meðallagi alvarlega og alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh A-C).

Skert nýrnastarfsemi: Hjá einstaklingum með vægt skerta, í meðallagi alvarlega eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi, jókst almenn (systemic) útsetning fyrir vildagliptini (C_{max} 8-66%; AUC 32-134%) og heildarúthreinsun úr líkamanum minnkaði samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi.

Kynþáttur: Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að kynþáttur hafi engin veruleg áhrif á lyfjahvörf vildagliptins.

Metformin

Frásög

Eftir inntöku metformins, næst hámarks plasmabéttni (C_{max}) eftir um það bil 2,5 klst. Raunaðgengi 500 mg metformin töflu er um það bil 50-60% hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Eftir inntöku var hlutfall ófrásogaðs efnis sem fram kom í hægðum 20-30%.

Eftir inntöku er frásög metformins mettanlegt og ófullkomið. Gert er ráð fyrir að lyfjahvörf frásogs metformins séu ekki línuleg. Við hefðbundna skammta metformins og skammtaáætlanir, næst jafnvægi í plasmabéttni innan 24-48 klst. og er yfirleitt innan við 1 µg/ml. Í klínískum samanburðarrannsóknum fór hámarksplasmabéttni metformins (C_{max}) ekki yfir 4 µg/ml, jafnvel við hámarksskammta.

Matur seinkar lítillega og minnkar frásög metformins. Eftir notkun 850 mg skammts, var hámarksplasmabéttinn 40% lægri. AUC minnkaði um 25% og tíminn þar til hámarksplasmabéttni náðist jókst um 35 mínútur. Klínískt mikilvægi þessarar minnkunar er ekki þekkt.

Dreifing

Binding við plasmaprótein er hverfandi. Metformin fer inn í rauðu blóðkornin. Meðal-dreifingarrúmmál (V_d) er á bilinu 63-276 lítrar.

Umbrot

Metformin skilst út á óbreyttu formi með þvagi. Ekki hefur verið gerð grein fyrir neinum umbrotsefnum hjá mönnum.

Brotthvarf

Brotthvarf metformins verður með útskilnaði um nýru. Úthreinsun metformins í nýrum er > 400 ml/mín., sem bendir til þess að brotthvarf metformins verði með gauklasíun og pípluseyti. Eftir inntöku er lokahelmingunartími brotthvarfs um það bil 6.5 klst. Þegar nýrnastarfsemi er skert, minnkar úthreinsun um nýru í réttu hlutfalli við útskilnað kreatínins og því lengist helmingunartími brotthvarfs, sem leiðir til aukinnar þéttni metformins í plasma.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Gerðar voru dýrarránsóknir sem stóðu yfir í allt að 13 vikur, með samsetningu efnanna í Icandra. Ekki komu fram nein ný eituráhrif í tengslum við samsetninguna. Eftirfarandi upplýsingar eru niðurstöður úr rannsóknum sem gerðar voru á vildagliptinu og metformini sitt í hvoru lagi.

Vildagliptin

Seinkun á leiðni rafboða innan hjarta kom fram hjá hundum sem fengu 15 mg/kg skammt án áhrifa (no-effect dose) (7-föld útsetning hjá mönnum, miðað við C_{max}).

Uppsöfnun froðukenndra átfrumna í lungnablöðrum sást hjá rottum og músum. Skammtur án áhrifa hjá rottum var 25 mg/kg (5-föld útsetning hjá mönnum, miðað við AUC) og 750 mg/kg hjá músum (142-föld útsetning hjá mönnum).

Einkenni frá meltingarvegi, sérstaklega mjúkar hægðir, slímkenndar hægðir, niðurgangur og blóð í hægðum við stærri skammta, komu fram hjá hundum. Hámarksstærð skammta án áhrifa (no-effect level) var ekki staðfest.

Vildagliptin olli ekki stökkbreytingum í hefðbundnum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum á eiturverkunum á erfðaefni.

Rannsókn á frjósemi og þroska snemma á fósturskeiði hjá rottum sýndi ekkert sem benti til skaðlegra áhrifa á frjósemi, æxlunargetu eða þroska snemma á fósturskeiði af völdum vildagliptins. Eiturverkanir á fósturvísi/fóstur voru metnar hjá rottum og kaninum. Aukin tíðni hlykkjóttra rifbeina sást

hjá rottum í tengslum við minnkaða líkamsþyngd mæðra og skammt án áhrifa sem var 75 mg/kg (10-föld útsetning hjá mönnum). Minnkuð fósturþyngd og beinabreytingar sem sýndu tafir á þroska komu fram hjá kaninum, en aðeins þegar um verulegar eiturverkanir á móður var að ræða og var skammtur án áhrifa 50 mg/kg (9-föld útsetning hjá mönnum). Rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu var gerð á rottum. Áhrifin komu eingöngu fram í tengslum við eiturverkanir á móður við ≥ 150 mg/kg og voru tímabundin minnkun á líkamsþyngd og minnkuð hreyfivirkni hjá F1 kynslóðinni.

Tveggja ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum var gerð á rottum með skömmtum til inntöku sem voru allt að 900 mg/kg (u.þ.b. 200-föld útsetning hjá mönnum við ráðlagða hámarksskammta). Engin aukning á tíðni æxla af völdum vildagliptins kom fram. Önnur tveggja ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum var gerð á músum með skömmtum til inntöku sem voru allt að 1000 mg/kg. Aukin tíðni kirtilkrabbameina í mjólkurkirtlum og æðasarkmeina kom fram af skömmtum án áhrifa sem voru 500 mg/kg (59-föld útsetning hjá mönnum) og 100 mg/kg (16-föld útsetning hjá mönnum), tilgreint í sömu röð. Aukin tíðni þessara æxla hjá músum er ekki talin benda til marktækrar hættu fyrir menn, en það er byggt á því að vildagliptin og aðalumbrotsefni þess hafa ekki eiturverkanir á erfðæfni, því að æxlin áttu sér aðeins stað hjá einni tegund og því að æxlin sáust við svo háa þéttni lyfsins í líkamanum.

Í 13 vikna eiturefnafræðilegri rannsókn á öpum (cynomolgus monkeys) hafa sár á húð verið skráð við skammta sem voru ≥ 5 mg/kg/sólarhring. Þau voru staðfastlega staðsett á útlimum (höndum, fótum, eyrum og skotti). Við 5 mg/kg/sólarhring (u.þ.b. samsvarandi AUC útsetningu hjá mönnum við 100 mg skammt) sáust einungis blöðrur. Þær gengu til baka þrátt fyrir áframhaldandi meðferð og tengdust ekki sjúklegum vefjafræðilegum breytingum. Flagnandi húð (flaking/peeling), hrúður og sár á rófu með sjúklegum vefjafræðilegum breytingum komu fram við skammta sem voru ≥ 20 mg/kg/sólarhring (u.þ.b. 3-föld AUC útsetning hjá mönnum við 100 mg skammt). Sár með drepri á rófu, sáust við ≥ 80 mg/kg/sólarhring. Sár á húð gengu ekki til baka hjá öpunum sem fengu meðferð með 160 mg/kg/sólarhring á 4 vikna batatímabili.

Metformin

Forklínískar upplýsingar um metformin benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðæfni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Hýdroxýprópylcellulósi
Magnesíumsterat

Filmuhúð

Hýpromellósa
Títantvíoxíð (E171)
Járnnoxíð, gult (E172)
Macrogol 4000
Talkúm

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

PA/Ál/PVC/Ál 2 ár.

PCTFE/PVC/Ál 18 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum (þynnu) til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál/Ál (PA/Ál/PVC/Ál) þynnur

Fáanlegt í pakkningum sem innihalda 10, 30, 60, 120, 180 eða 360 filmuhúðaðar töflur og fjölpakkningum sem innihalda 120 (2 öskjur með 60), 180 (3 öskjur með 60) og 360 (6 öskjur með 60) filmuhúðaðar töflur.

Polychlorotrifluoroetylen (PCTFE)/PVC/Ál þynnur

Fáanlegt í pakkningum sem innihalda 10, 30, 60, 120, 180 eða 360 filmuhúðaðar töflur og fjölpakkningum sem innihalda 120 (2 öskjur með 60), 180 (3 öskur með 60) og 360 (6 öskjur með 60) filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir og styrkleikar séu markaðssett.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Icandra 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/08/484/001-006

EU/1/08/484/013-015

EU/1/08/484/019-024

EU/1/08/484/031-033

Icandra 50 mg/1000 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/08/484/007-012

EU/1/08/484/016-018

EU/1/08/484/025-030

EU/1/08/484/034-036

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 01. desember 2008
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 31. júlí 2013

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Þýskaland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun á þriggja ára fresti.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR STAKAR PAKKNINGAR

1. HEITI LYFS

Icandra 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
vildagliptin/metformin hýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 50 mg vildagliptin og 850 mg metformin hýdróklóríð (sem samsvarar 660 mg af metformini).

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

10 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur
120 filmuhúðaðar töflur
180 filmuhúðaðar töflur
360 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum (þynnu) til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/484/001	10 filmuhúðaðar töflur (PA/Ál/PVC/Ál)
EU/1/08/484/002	30 filmuhúðaðar töflur (PA/Ál/PVC/Ál)
EU/1/08/484/003	60 filmuhúðaðar töflur (PA/Ál/PVC/Ál)
EU/1/08/484/004	120 filmuhúðaðar töflur (PA/Ál/PVC/Ál)
EU/1/08/484/005	180 filmuhúðaðar töflur (PA/Ál/PVC/Ál)
EU/1/08/484/006	360 filmuhúðaðar töflur (PA/Ál/PVC/Ál)
EU/1/08/484/019	10 filmuhúðaðar töflur (PCTFE/PVC/Ál)
EU/1/08/484/020	30 filmuhúðaðar töflur (PCTFE/PVC/Ál)
EU/1/08/484/021	60 filmuhúðaðar töflur (PCTFE/PVC/Ál)
EU/1/08/484/022	120 filmuhúðaðar töflur (PCTFE/PVC/Ál)
EU/1/08/484/023	180 filmuhúðaðar töflur (PCTFE/PVC/Ál)
EU/1/08/484/024	360 filmuhúðaðar töflur (PCTFE/PVC/Ál)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Icandra 50 mg/850 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Icandra 50 mg/850 mg filmhúðaðar töflur
vildagliptin/metformin hýdróklóríð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁN „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Icandra 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
vildagliptin/metformin hýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 50 mg vildagliptin og 850 mg metformin hýdróklóríð (sem samsvarar 660 mg af metformini).

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

60 filmuhúðaðar töflur. Hluti af fjölpakkingu sem ekki má selja stakan.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum (þynnu) til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/484/013	120 filmhúðaðar töflur (PA/Ál/PVC/Ál)
EU/1/08/484/014	180 filmhúðaðar töflur (PA/Ál/PVC/Ál)
EU/1/08/484/015	360 filmhúðaðar töflur (PA/Ál/PVC/Ál)
EU/1/08/484/031	120 filmhúðaðar töflur (PCTFE/PVC/Ál)
EU/1/08/484/032	180 filmhúðaðar töflur (PCTFE/PVC/Ál)
EU/1/08/484/033	360 filmhúðaðar töflur (PCTFE/PVC/Ál)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Icandra 50 mg/850 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGAR (MEÐ „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Icandra 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
vildagliptin/metformin hýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 50 mg vildagliptin og 850 mg metformin hýdróklóríð (sem samsvarar 660 mg af metformini).

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

Fjölþakning: 120 (2 öskjur sem hvor inniheldur 60) filmuhúðaðar töflur.

Fjölþakning: 180 (3 öskjur sem hver inniheldur 60) filmuhúðaðar töflur.

Fjölþakning: 360 (6 öskjur sem hver inniheldur 60) filmuhúðaðar töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum (þynnu) til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/484/013	120 filmhúðaðar töflur (PA/Ál/PVC/Ál)
EU/1/08/484/014	180 filmhúðaðar töflur (PA/Ál/PVC/Ál)
EU/1/08/484/015	360 filmhúðaðar töflur (PA/Ál/PVC/Ál)
EU/1/08/484/031	120 filmhúðaðar töflur (PCTFE/PVC/Ál)
EU/1/08/484/032	180 filmhúðaðar töflur (PCTFE/PVC/Ál)
EU/1/08/484/033	360 filmhúðaðar töflur (PCTFE/PVC/Ál)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Icandra 50 mg/850 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR STAKAR PAKKNINGAR

1. HEITI LYFS

Icandra 50 mg/1000 mg filmuhúðaðar töflur
vildagliptin/metformin hýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 50 mg vildagliptin og 1000 mg metformin hýdróklóríð (sem samsvarar 780 mg af metformini).

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

10 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur
120 filmuhúðaðar töflur
180 filmuhúðaðar töflur
360 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum (þynnu) til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/484/007	10 filmuhúðaðar töflur (PA/Ál/PVC/Ál)
EU/1/08/484/008	30 filmuhúðaðar töflur (PA/Ál/PVC/Ál)
EU/1/08/484/009	60 filmuhúðaðar töflur (PA/Ál/PVC/Ál)
EU/1/08/484/010	120 filmuhúðaðar töflur (PA/Ál/PVC/Ál)
EU/1/08/484/011	180 filmuhúðaðar töflur (PA/Ál/PVC/Ál)
EU/1/08/484/012	360 filmuhúðaðar töflur (PA/Ál/PVC/Ál)
EU/1/08/484/025	10 filmuhúðaðar töflur (PCTFE/PVC/Ál)
EU/1/08/484/026	30 filmuhúðaðar töflur (PCTFE/PVC/Ál)
EU/1/08/484/027	60 filmuhúðaðar töflur (PCTFE/PVC/Ál)
EU/1/08/484/028	120 filmuhúðaðar töflur (PCTFE/PVC/Ál)
EU/1/08/484/029	180 filmuhúðaðar töflur (PCTFE/PVC/Ál)
EU/1/08/484/030	360 filmuhúðaðar töflur (PCTFE/PVC/Ál)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Icandra 50 mg/1000 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Icandra 50 mg/1000 mg filmhúðaðar töflur
vildagliptin/metformin hýdróklóríð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁN „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Icandra 50 mg/1000 mg filmuhúðaðar töflur
vildagliptin/metformin hýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 50 mg vildagliptin og 1000 mg metformin hýdróklóríð (sem samsvarar 780 mg af metformini).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

60 filmuhúðaðar töflur. Hluti af fjölpakkingu sem ekki má selja stakan.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum (þynnu) til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/484/016	120 filmhúðaðar töflur (PA/Ál/PVC/Ál)
EU/1/08/484/017	180 filmhúðaðar töflur (PA/Ál/PVC/Ál)
EU/1/08/484/018	360 filmhúðaðar töflur (PA/Ál/PVC/Ál)
EU/1/08/484/034	120 filmhúðaðar töflur (PCTFE/PVC/Ál)
EU/1/08/484/035	180 filmhúðaðar töflur (PCTFE/PVC/Ál)
EU/1/08/484/036	360 filmhúðaðar töflur (PCTFE/PVC/Ál)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Icandra 50 mg/1000 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGAR (MEÐ „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Icandra 50 mg/1000 mg filmuhúðaðar töflur
vildagliptin/metformin hýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 50 mg vildagliptin og 1000 mg metformin hýdróklóríð (sem samsvarar 780 mg af metformini).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

Fjölþakning: 120 (2 öskjur sem hvor inniheldur 60) filmuhúðaðar töflur.

Fjölþakning: 180 (3 öskjur sem hver inniheldur 60) filmuhúðaðar töflur.

Fjölþakning: 360 (6 öskjur sem hver inniheldur 60) filmuhúðaðar töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum (þynnu) til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/484/016	120 filmhúðaðar töflur (PA/Ál/PVC/Ál)
EU/1/08/484/017	180 filmhúðaðar töflur (PA/Ál/PVC/Ál)
EU/1/08/484/018	360 filmhúðaðar töflur (PA/Ál/PVC/Ál)
EU/1/08/484/034	120 filmhúðaðar töflur (PCTFE/PVC/Ál)
EU/1/08/484/035	180 filmhúðaðar töflur (PCTFE/PVC/Ál)
EU/1/08/484/036	360 filmhúðaðar töflur (PCTFE/PVC/Ál)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Icandra 50 mg/1000 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Icandra 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
Icandra 50 mg/1000 mg filmuhúðaðar töflur
vildagliptin/metformin hýdróklóríð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Icandra og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Icandra
3. Hvernig nota á Icandra
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Icandra
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Icandra og við hverju það er notað

Virku efnin í Icandra, vildagliptin og metformin, tilheyra flokki lyfja sem kallast „sykursýkilyf til inntöku“.

Icandra er notað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Þessi tegund sykursýki er einnig kölluð insúlínóháð sykursýki.

Sykursýki af tegund 2 myndast ef líkaminn framleiðir ekki nægilegt insúlín eða ef insúlínið sem líkaminn framleiðir verkar ekki eins vel og það ætti að gera. Hún getur einnig myndast ef líkaminn framleiðir of mikið glúkagon.

Bæði insúlín og glúkagon myndast í brisinu. Insúlín hjálpar til við að minnka magn sykurs í blóði, einkum eftir máltíðir. Glúkagon veldur því að lifrin framleiðir sykur, sem leiðir til þess að magn sykurs í blóðinu eykst.

Hvernig Icandra verkar

Bæði virku efnin, vildagliptin og metformin, hjálpa til við að hafa stjórn á sykurmagni í blóði. Vildagliptin verkar þannig að það lætur brisið framleiða meira insúlín og minna glúkagon. Metformin verkar þannig að það hjálpar líkamanum að nýta betur insúlínið. Sýnt hefur verið fram á að lyfið dregur úr magni sykurs í blóðinu, sem getur hjálpað til við að fyrirbyggja fylgikvilla sykursýkinnar.

2. Áður en byrjað er að nota Icandra

Ekki má nota Icandra

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir vildaglyptini, metformini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Ef þú telur að þú gætir haft ofnæmi fyrir einhverju af þessu, skaltu hafa samband við lækinn áður en þú tekur Icandra.
- ef þú ert með ómeðhöndlaða sykursýki, til dæmis með alvarlega blóðsykurshækkun (háan blóðsykur), ógleði, uppköst, niðurgang, hratt þyngdartap, mjólkursýrublóðsýringu (sjá „Hætta á mjólkursýrublóðsýringu“ hér á eftir) eða ketónblóðsýringu. Ketónblóðsýring er ástand þar sem efni sem kallast ketón safnast fyrir í blóði og geta leitt til fordás af völdum sykursýki. Einkennin eru m.a. magaverkur, hröð og djúp öndun, syfja eða óvenjuleg ávaxtalykt af andardrætti.
- ef þú hefur nýlega fengið hjartaáfall eða ef þú ert með hjartabilun, alvarleg vandamál í tengslum við blóðrás eða öndunarerfiðleika sem gætu verið einkenni hjartasjúkdóma.
- ef þú ert með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.
- ef þú ert með alvarlega sýkingu eða ert með alvarlegan vökvaskort (hefur misst mikið af vatni úr líkamanum).
- ef þú þarft að fara í röntgenmyndatöku með skuggaefni (sérstök tegund röntgenmyndatöku þar sem litarefni er gefið í æð). Sjá einnig upplýsingar um þetta í kaflanum „Varnaðarorð og varúðarreglur“.
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm.
- ef þú neytir áfengis í óhóflegu magni (hvort sem það er á hverjum degi eða við einstaka tækifæri).
- ef þú ert með barn á brjósti (sjá einnig „Meðganga og brjóstagjöf“).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Hætta á mjólkursýrublóðsýringu

Icandra getur valdið aukaverkun sem kemur örsjaldan fyrir, en er mjög alvarleg, og kallast mjólkursýrublóðsýring, einkum ef nýrun starfa ekki eðlilega. Hættan á að fá mjólkursýrublóðsýringu eykst einnig þegar um er að ræða ómeðhöndlaða sykursýki, alvarlegar sýkingar, langvarandi föstu eða neyslu áfengis, vökvaskort (sjá nánari upplýsingar hér á eftir), lifrarsjúkdóma og hvers kyns heilsufarsvandamál þar sem hluti líkamans verður fyrir súrefnisskort (svo sem við bráðan alvarlegan hjartasjúkdóm).

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig skaltu leita ráða hjá læknum.

Hættu að taka Icandra í stuttan tíma ef þú ert með sjúkdóm sem tengja má við vökvaskort

(verulegt tap á líkamsvökvum) svo sem svæsin uppköst, niðurgangur, hiti, mikil útsetning fyrir hita eða ef þú drekkur minni vökva en venjulega. Leitaðu ráða hjá læknum.

Hættu að taka Icandra og hafðu tafarlaust samband við lækni eða næsta sjúkrahús ef þú færð einhver einkenni mjólkursýrublóðsýringar, þar sem þetta ástand getur leitt til dás.

Einkenni mjólkursýrublóðsýringar eru m.a.:

- uppköst
- magaverkur (kviðverkur)
- sinadráttur
- almenn vanlíðunartilfinning og mikil þreyta
- öndunarerfiðleikar
- lækkaður líkamshiti og hjartsláttur

Mjólkursýrublóðsýring er neyðarástand sem verður að meðhöndla á sjúkrahúsi.

Icandra kemur ekki í staðinn fyrir insúlín. Þú átt því ekki að fá Icandra til að meðhöndla sykursýki af tegund 1.

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Icandra er notað ef þú ert með eða hefur verið með sjúkdóm í brisi.

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Icada er notað ef þú tekur sykursýkilyf sem tilheyrir lyfjaflokki sem kallast sulphonylurea. Hugsanlega vill læknirinn minnka skammt sulphonylurealyfsins ef þú tekur það samhliða Icada til að forðast lágan blóðsykur.

Ef þú hefur áður notað vildaglyptin en þurft að hætta notkun þess vegna lifrarsjúkdóms átt þú ekki að nota þetta lyf.

Húðvandamál eru algengur fylgikvilli sykursýki. Mælt er með því að þú fylgir ráðleggingum læknis eða hjúkrunarfræðings varðandi umhirðu húðar og fóta. Einnig er mælt með því að þú gætir sérstaklega að nýtilkomnum blöðrum eða sárum á húð á meðan þú tekur Icada. Ef þetta kemur fram skalt þú ráðfæra þig við lækninn eins fljótt og auðið er.

Ef þú þarft að fara í stóra skurðaðgerð verðurðu að hætta að taka Icada meðan hún fer fram og í einhvern tíma eftir aðgerðina. Læknirinn mun ákveða hvenær þú átt að hætta og hvenær á að hefja meðferð að nýju með Icada.

Áður en meðferð með Icada hefst eru gerð próf til að meta lifrarstarfsemina, þau eru gerð á þriggja mánaða fresti fyrsta árið og með reglulegu millibili eftir það. Þetta er gert svo hægt sé að greina merki um hækkun lifrarsíma svo fljótt sem auðið er.

Meðan á meðferð með Icada stendur mun læknirinn athuga nýrnastarfsemina a.m.k. einu sinni á ári eða oftár ef þú ert í hópi aldraðra og/eða ef nýrnastarfsemi þín fer versnandi.

Læknirinn mun reglulega rannsaka blóð og þvag með tilliti til sykurmagns.

Börn og unglíngar

Ekki er mælt með notkun Icada hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Icada

Ef þú þarft að fá inndælingu með skuggaefni sem inniheldur jod í blóðrásina, til dæmis í tengslum við röntgenmyndatöku eða skönnun, verðurðu að hætta að taka Icada fyrir inndælinguna eða þegar hún er framkvæmd. Læknirinn mun ákveða hvenær þú átt að hætta og hvenær á að hefja meðferð að nýju með Icada.

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Hugsanlega er þörf á fleiri rannsóknum á blóðsykri og nýrnastarfsemi, eða læknirinn gæti þurft að breyta skammtinum af Icada. Það er sérstaklega mikilvægt að nefna eftirfarandi:

- sykurstera, yfirleitt notaðir við bólgu
- beta-2 örva, yfirleitt notaðir við öndunarsjúkdómum
- önnur lyf við sykursýki,
- lyf sem auka þvagmyndun (þvagræsilyf)
- lyf notuð til meðferðar við verkjum og bólgum (bólguþandi verkjalyf og COX-2-hemlar, svo sem íbúprófen og celecoxib)
- ákveðin lyf til meðferðar við háum blóðþrýstingi (ACE hemla og angíótensín II-viðtakablokkar)
- ákveðin lyf sem hafa áhrif á skjaldkirtilinn, eða
- ákveðin lyf sem hafa áhrif á taugakerfið.

Notkun Icada með áfengi

Forðast skal óhóflega neyslu áfengis meðan Icada er tekið þar sem það getur aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu (sjá kaflann „Varaðarorð og varúðarreglur“).

Meðganga og brjóstagjöf

- Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Læknirinn mun ræða við þig hugsanlega áhættu sem fylgir því að taka Icandra á meðgöngu.
- Ekki má nota Icandra meðan á meðgöngu eða brjóstagjöf stendur (sjá einnig kaflann „Ekki má nota Icandra“).

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Akstur og notkun véla

Ef þig sundlar meðan á meðferð með Icandra stendur áttu ekki að aka eða stjórna vélum.

3. Hvernig nota á Icandra

Sá skammtur af Icandra sem fólk þarf að nota er mismunandi eftir ástandi hvers og eins. Læknirinn segir þér nákvæmlega hvaða skammt af Icandra þú átt að taka.

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er ein filmuhúðuð tafla, annaðhvort 50 mg/850 mg eða 50 mg/1000 mg, tvisvar á sólarhring.

Læknirinn kann að ávísa minni skammti ef þú ert með skerta nýrnastarfsemi. Ef þú tekur sykursýkislyf úr flokki lyfja sem kallast sulfonylurea getur einnig verið að læknirinn ávísi minni skammti.

Læknirinn getur ávísað þessu lyfi einu sér eða ásamt ákveðnum öðrum lyfjum sem draga úr sykurmagni í blóðinu.

Hvenær og hvernig á að nota Icandra

- Gleypið töflurnar í heilu lagi með glasi af vatni.
- Takið eina töflu að morgni og aðra að kvöldi með mat eða rétt eftir mat. Það að taka töfluna rétt eftir mat dregur úr hættu á meltingartruflunum.

Haltu áfram að fylgja öllum ráðleggingum um mataræði sem læknirinn hefur veitt þér. Einkum ef þú ert á sérstöku mataræði til að hafa stjórn á líkamsþyngd í tengslum við sykursýki. Haltu því áfram meðan þú tekur Icandra.

Ef tekinn er stærri skammtur af Icandra en mælt er fyrir um

Ef þú tekur of margar Icandra töflur, eða ef einhver annar hefur tekið inn lyfið þitt, **hafðu þá tafarlaust samband við lækni eða lyfjafræðing**. Læknishjálpi gæti verið nauðsynleg. Ef þú þarft að fara til læknis eða á sjúkrahús, taktu þá umbúðirnar og þennan fylgiseðil með þér.

Ef gleymist að taka Icandra

Ef gleymist að taka töflu, skal taka hana með næstu máltíð nema ef kominn er tími á að taka töflu hvort sem er. Ekki á að tvöfalda skammt (tvær töflur í einu) til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að taka Icandra

Haltu áfram að nota lyfið eins lengi og læknirinn ávísar því svo það haldi áfram að hafa stjórn á blóðsykrinum. Ekki hætta að nota Icandra nema læknirinn segi til um það. Leitaðu til læknisins ef þú hefur spurningar um hversu lengi eigi að nota lyfið.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hættu að nota Icandra og hafðu tafarlaust samband við lækni ef þú finnur fyrir eftirfarandi aukaverkunum:

- **Mjólkursýrublóðsýring** (kemur örsjaldan fyrir: getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):
Icandra getur valdið aukaverkun sem kemur örsjaldan fyrir, en er mjög alvarleg, og kallast mjólkursýrublóðsýring (sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Ef þú færð þessa aukaverkun skaltu **hætta að taka Icandra og hafa tafarlaust samband við lækni eða næsta sjúkrahús**, þar sem mjólkursýrublóðsýring getur leitt til dás.
- Ofsabjúgur (mjög sjaldgæft: getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum): Einkennin geta verið þroti í andliti, á tungu eða í koki, kyngingarerfiðleikar, öndunarerfiðleikar, skyndileg útbrot eða ofsakláði en þetta getur bent til viðbragða sem nefnast „ofsabjúgur“.
- Lifrarsjúkdómur (lifrabólga) (mjög sjaldgæft): Einkennin geta verið gulnun húðar og augna, ógleði, minnkuð matarlyst eða dökkleitt þvag, en þetta getur bent til lifrarsjúkdóms (lifrabólgu).
- Bólgu í brisi (tíðni ekki þekkt): Einkennin eru m.a. slæmur og þrálátur kviðverkur (magasvæðið), sem gæti leitt yfir í bakið, sem og ógleði og uppköst.

Aðrar aukaverkanir

Nokkrir sjúklingar hafa fengið eftirfarandi aukaverkanir við notkun Icandra:

- Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum): ógleði, uppköst, niðurgangur, verkir í eða kringum maga (kviðverkir), minnkuð matarlyst.
- Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum): sundl, höfuðverkur, skjálfti sem ekki er hægt að hafa stjórn á, málmbragð í munni, lágur blóðsykur.
- Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum): liðverkir, þreyta, hægðatregða, þroti á höndum, ökklum eða fótum (bjúgur).
- Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum): særindi í hálsi, nefrennsli, hiti; merki um mikið magn mjólkursýru í blóði (þekkt sem mjólkursýrublóðsýring) eins og syfja eða sundl, mikil ógleði eða uppköst, kviðverkir, óreglulegur hjartsláttur eða djúp, hröð öndun; roði í húð, kláði; minnkað magn B₁₂-vítamíns (fölví, þreyta, geðræn einkenni eins og ringlun og minnstruflanir).

Sumir sjúklingar hafa fundið fyrir eftirfarandi aukaverkunum við samhliða notkun Icandra og sulphonylurealyfs:

- Algengar: sundl, skjálfti, þróttleysi, lágur blóðsykur, mikil svitamyndun.

Sumir sjúklingar hafa fengið eftirfarandi aukaverkanir við samhliða notkun Icandra og insúlíns:

- Algengar: höfuðverkur, kuldaþrollur, ógleði, lágur blóðsykur, brjóstsviði.
- Sjaldgæfar: niðurgangur, vindgangur.

Síðan lyfið var markaðssett hefur einnig verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum:

- Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum): kláðaútbrot, brisbólga, staðbundin flögnun húðar eða blöðrur á húð, vöðvaverkir.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Icandra

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið við lægri hita en 30°C.
- Geymið í upprunalegum umbúðum (þynnu) til varnar gegn raka.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Icandra inniheldur

- Virku innihaldsefni eru vildagliptin og metformin hýdróklóríð.
- Hver Icandra 50 mg/850 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg vildagliptin og 850 mg metformin hýdróklóríð (sem samsvarar 660 mg af metformini).
- Hver Icandra 50 mg/1000 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg vildagliptin og 1000 mg metformin hýdróklóríð (sem samsvarar 780 mg af metformini).
- Önnur innihaldsefni eru: Hýdroxýprópylcellulósi, magnesíumsterat, hýpromellósa, títantvíoxíð (E171), gult járnnoxíð (E172), macrogol 4000 og talkúm.

Lýsing á útliti Icandra og pakkningastærðir

Icandra 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur eru gular, sporöskjulaga töflur, auðkenndar með „NVR“ á annarri hliðinni og „SEH“ á hinn hliðinni.

Icandra 50 mg/1000 mg filmuhúðaðar töflur eru dökkular, sporöskjulaga töflur, auðkenndar með „NVR“ á annarri hliðinni og „FLO“ á hinn hliðinni.

Icandra er fáanlegt í pakkningum sem innihalda 10, 30, 60, 120, 180 eða 360 filmuhúðaðar töflur og fjölpakkningum sem innihalda 120 (2x60), 180 (3x60) eða 360 (6x60) filmuhúðaðar töflur. Ekki er víst að allar pakkningastærðir og styrkleikar séu markaðssett.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 93 378 64 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Merck, S.A.
Tel. +351 21 3613 500

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>