

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Icandra 50 mg/850 mg comprimate filmate
Icandra 50 mg/1000 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Icandra 50 mg/850 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține vildagliptin 50 mg și clorhidrat de metformină 850 mg (echivalent cu metformină 660 mg).

Icandra 50 mg/1000 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține vildagliptin 50 mg și clorhidrat de metformină 1000 mg (echivalent cu metformină 780 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Icandra 50 mg/850 mg comprimate filmate

Comprimat filmat oval, de culoare galbenă, cu margini rotunjite, inscripționat cu „NVR” pe o față și „SEH” pe cealaltă.

Icandra 50 mg/1000 mg comprimate filmate

Comprimat filmat oval, de culoare galben închis, cu margini rotunjite, inscripționat cu „NVR” pe o față și „FLO” pe cealaltă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Icandra este indicat în tratamentul diabetului zaharat de tip 2:

- Icandra este indicat în tratamentul pacienților adulți care nu pot obține un control glicemic suficient la doza maximă tolerată de metformină administrată oral în monoterapie sau care sunt tratați deja cu o asociere de vildagliptin și metformină sub formă de comprimate separate.
- Icandra este indicat în combinație cu o sulfoniluree (și anume terapie în combinație triplă) ca terapie adjuvantă la regimul alimentar și exercițiile fizice la pacienții adulți, controlați necorespunzător cu metformină și o sulfoniluree.
- Icandra este indicat în terapie în combinație triplă cu insulină ca terapie adjuvantă la regimul alimentar și exercițiile fizice pentru a îmbunătăți controlul glicemic la pacienți adulți când utilizarea insulinei în doză stabilă și metformina administrată în monoterapie nu asigură un control glicemic adecvat.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți cu funcție renală normală (RFG \geq 90 ml/min)

Pentru tratamentul hiperglicemiei doza de Icandra trebuie individualizată luând în considerare schema de tratament a pacientului, eficacitatea și tolerabilitatea, fără a depăși doza zilnică maximă recomandată de 100 mg vildagliptin. Tratamentul cu Icandra poate fi inițiat fie cu un comprimat de 50 mg/850 mg, fie 50 mg/1000 mg de două ori pe zi, un comprimat administrat dimineața și celălalt seara.

- Pentru pacienții controlați necorespunzător sub tratament cu doza maximă tolerată de metformină în monoterapie:

Doza inițială de Icandra trebuie să asigure vildagliptin 50 mg de două ori pe zi (100 mg doză zilnică totală) plus doza de metformină deja administrată.

- Pentru pacienții care trec de la administrarea concomitentă de vildagliptin și metformin sub formă de comprimate separate:

Administrarea Icandra trebuie inițiată cu doza de vildagliptin și metformină deja administrată.

- Pentru pacienții controlați necorespunzător cu combinația dintre metformină și o sulfoniluree: Dozele de Icandra trebuie să asigure vildagliptin 50 mg de două ori pe zi (100 mg doză zilnică totală) și o doză de metformină similară dozei deja administrate. Atunci când Icandra se utilizează în asociere cu o sulfoniluree, poate fi avută în vedere o doză mai mică de sulfoniluree pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

- Pentru pacienții controlați necorespunzător cu combinația dintre insulină și doza maximă tolerată de metformină:

Doza de Icandra trebuie să asigure 50 mg de două ori pe zi (100 mg doză zilnică totală) plus doza de metformină similară dozei deja administrate.

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea vildagliptinei și metforminei ca tratament oral triplu în asociere cu o tiazolidindionă.

Grupurile speciale de pacienți

Vârstnici (\geq 65 ani)

Deoarece metformina se excretă pe cale renală, iar pacienții în vârstă au tendința de a avea funcția renală diminuată, pacienților în vârstă care utilizează Icandra trebuie să li se monitorizeze periodic funcția renală (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu medicamente care conțin metformină și cel puțin anual după aceea. La pacienții cu risc crescut de evoluție ulterioară a insuficienței renale și la vârstnici, funcția renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu o dată la 3-6 luni.

Este de preferat ca doza zilnică maximă de metformină să fie împărțită în 2-3 doze pe zi. Înainte de a lua în considerare inițierea tratamentului cu metformină la pacienții cu RFG $<$ 60 ml/min, trebuie evaluați factorii care pot crește riscul de acidoză lactică (vezi pct. 4.4).

Dacă nu este disponibilă o concentrație adecvată de Icandra, în locul combinației în doză fixă trebuie utilizate monocomponentele individuale.

GFR ml/min	Metformină	Vildagliptină
60-89	Doza maximă zilnică este de 3000 mg Poate fi avută în vedere reducerea dozei în asociere cu diminuarea funcției renale.	Fără ajustarea dozei.
45-59	Doza maximă zilnică este de 2000 mg Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.	Doza zilnică maximă este de 50 mg.
30-44	Doza maximă zilnică este de 1000 mg. Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.	
<30	Metformina este contraindicată	

Insuficiență hepatică

Icandra nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență hepatică, inclusiv la pacienții cu valori pre-tratament ale alanin aminotransferazei (ALT) sau aspartat aminotransferazei (AST) > 3x limita superioară a valorii normale (LSVN) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.8).

Copii și adolescenți

Icandra nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți (< 18 ani). Siguranța și eficacitatea Icandra la copii și adolescenți (< 18 ani) nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

Administrarea Icandra cu sau imediat după consumul de alimente poate reduce simptomele gastro-intestinale asociate metforminei (vezi și pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică)
- Precomă diabetică
- Insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min) (vezi pct. 4.4)
- Condiții acute cu potențial de alterare a funcției renale, cum sunt:
 - deshidratare,
 - infecție severă,
 - șoc,
 - administrare intravasculară de substanțe de contrast iodate (vezi pct. 4.4).
- Boală acută sau cronică care poate provoca hipoxie tisulară, cum este:
 - insuficiența cardiacă sau respiratorie,
 - infarctul miocardic recent,
 - șocul.
- Insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8).
- Intoxicație alcoolică acută, alcoolism
- Alăptare (vezi pct. 4.6)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generalități

Icandra nu este un substitut al insulinei la pacienții dependenți de insulină și nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1.

Acidoză lactică

Acidoza lactică, o complicație metabolică foarte rară, dar gravă, survine cel mai adesea în caz de deteriorare acută a funcției renale, de boală cardiorespiratorie sau sepsis. Acumularea de metformină survine la deteriorarea acută a funcției renale și crește riscul de acidoză lactică.

În caz de deshidratare (diaree severă sau vărsături, febră sau aport redus de lichide), administrarea metforminei trebuie întreruptă temporar și se recomandă contactarea unui profesionist din domeniul sănătății.

Administrarea medicamentelor care pot afecta în mod acut funcția renală (de exemplu antihipertensivele, diureticele și AINS) trebuie inițiată cu prudență la pacienții tratați cu metformină. Alți factori de risc pentru acidoză lactică sunt consumul de alcool etilic în exces, insuficiența hepatică, diabetul zaharat insuficient controlat, cetoza, repausul alimentar prelungit și orice afecțiuni asociate cu hipoxie, precum și utilizarea concomitentă de medicamente care pot cauza acidoză lactică (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Pacienții și/sau îngrijitorii acestora trebuie informați în privința riscului de acidoză lactică. Acidoza lactică se caracterizează prin dispnee acidotică, dureri abdominale, crampe musculare, astenie și hipotermie urmată de comă. În caz de simptome suspectate, pacientul trebuie să oprească administrarea metforminei și să solicite imediat un consult medical. Rezultatele investigațiilor diagnostice de laborator indică o scădere a pH-ului sanguin ($< 7,35$), creștere a concentrațiilor plasmatiche de lactat (> 5 mmol/l) și o creștere a deficitului anionic și a raportului lactat/piruvat.

Administrarea de substanțe de contrast iodate

Administrarea intravasculară de substanțe de contrast iodate poate duce la nefropatie indusă de substanța de contrast, ceea ce determină acumularea de metformină și creșterea riscului de acidoză lactică. Administrarea metforminei trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă, vezi pct. 4.2 și 4.5).

Funcția renală

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului și periodic după aceea, vezi pct. 4.2. Metformina este contraindicată la pacienții cu RFG < 30 ml/min și administrarea acesteia trebuie întreruptă temporar în prezența afecțiunilor care influențează funcția renală, vezi pct. 4.3.

Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică, inclusiv cei cu valori pre-tratament ale ALT sau AST $> 3x$ LSVN nu trebuie tratați cu Icandra (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.8).

Monitorizarea enzimelor hepatice

Au fost raportate rare cazuri de disfuncție hepatică (inclusiv hepatită) la vildagliptin. În aceste cazuri, pacienții au fost, în general, asimptomatici, fără sechele clinice și valorile testelor funcției hepatice (TFH) au revenit la normal după întreruperea tratamentului. TFH trebuie efectuate înainte de inițierea tratamentului cu Icandra pentru a cunoaște valorile inițiale ale pacienților. În timpul tratamentului cu Icandra funcția hepatică trebuie monitorizată la intervale de trei luni în primul an și periodic după aceea. Pacienții la care apar valori crescute ale transaminazelor trebuie monitorizați printr-o a doua evaluare a funcției hepatice pentru a confirma rezultatul și trebuie urmăriți ulterior prin frecvente TFH până la revenirea la normal a valorii(lor) crescute. În cazul în care persistă o creștere a valorilor AST sau ALT de $3x$ LSVN sau mai mare, se recomandă întreruperea tratamentului cu Icandra. Pacienții care dezvoltă icter sau alte semne sugestive de disfuncție hepatică trebuie să întrerupă administrarea Icandra.

După renunțarea la tratamentul cu Icandra și normalizarea valorilor TFH, tratamentul cu Icandra nu trebuie reinițiat.

Boli cutanate

În cadrul studiilor non-clinice toxicologice, la nivelul extremităților maimuțelor, pentru vildagliptin s-a raportat apariția de leziuni cutanate, incluzând pustule și ulcerații (vezi pct. 5.3). Deși nu a fost observată o incidență crescută a leziunilor cutanate în studiile clinice, există experiență limitată la pacienții cu complicații cutanate diabetice. Cu toate acestea, au existat raportări după punerea pe piață privind apariția leziunilor cutanate buloase și exfoliative. Astfel, în conduita de îngrijire a pacientului cu diabet zaharat, se recomandă monitorizarea bolilor cutanate, cum sunt pustulele sau ulcerația.

Pancreatită acută

Administrarea vildagliptin a fost asociată cu riscul apariției pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute.

Dacă se suspectează pancreatita, tratamentul cu tratamentul trebuie întrerupt; dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, tratamentul cu vildagliptin nu trebuie reluat. Trebuie acordată atenție pacienților cu antecedente de pancreatită acută.

Hipoglicemie

Se cunoaște că administrarea de sulfoniluree cauzează hipoglicemie. La pacienții cărora li se administrează vildagliptin în asociere cu o sulfoniluree poate exista riscul apariției hipoglicemiei. Prin urmare, poate fi avută în vedere o doză mai mică de sulfoniluree pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

Intervenții chirurgicale

Administrarea metforminei trebuie întreruptă la momentul intervenției chirurgicale, sub anestezie generală, spinală sau epidurală. Tratamentul poate fi reluat după cel puțin 48 ore de la intervenția chirurgicală sau la reînceperea hrănirii pe cale orală și cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii de interacțiune pentru Icandra. Următoarele informații reflectă datele disponibile referitoare la substanțele active individuale.

Vildagliptin

Vildagliptin are un potențial mic de interacțiuni cu medicamentele administrate concomitent. Deoarece vildagliptin nu este un substrat enzimatic al citocromului P (CYP) 450 și nu inhibă sau induce enzimele CYP 450, nu este probabilă interacțiunea acestuia cu substanțe active care sunt substraturi, inhibitori sau inductori ai acestor enzime.

Rezultatele studiilor clinice efectuate cu antidiabetice orale pioglitazonă, metformină și gliburidă în asociere cu vildagliptin nu au indicat interacțiuni farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic la populația țintă.

Studiile de interacțiune medicamentoasă cu digoxina (substrat P-glicoproteic) și warfarina (substrat CYP2C9) efectuate la subiecți sănătoși nu au indicat interacțiuni farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic după administrarea concomitentă de vildagliptin.

La subiecții sănătoși, au fost efectuate studii privind interacțiunile cu amlodipină, ramipril, valsartan și simvastatină. În aceste studii, nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic în urma administrării concomitente cu vildagliptin. Oricum, acest lucru nu s-a observat la populația țintă.

Administrarea concomitentă cu inhibitori ai ECA

Poate apărea un risc crescut de apariție a angioedemului la pacienții care utilizează concomitent inhibitori ai ECA (vezi pct. 4.8).

Similar altor medicamente antidiabetice cu administrare orală, efectul vildagliptin de reducere a glicemiei poate fi redus de anumite substanțe active, incluzând tiazide, corticosteroizi, produși tiroidieni și simpatomimetice.

Metformină

Asocieri nerecomandate

Alcool etilic

Intoxicația cu alcool etilic se asociază cu un risc crescut de acidoză lactică, mai ales în caz de repaus alimentar, malnutriție sau insuficiență hepatică.

Substanțe de contrast iodate

Administrarea metforminei trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă, vezi pct. 4.2 și 4.4.

Substanțe active cationice

Substanțele active cationice care sunt eliminate prin secreție tubulară renală (de exemplu, cimetidina) pot interacționa cu metformina prin competiție pentru sistemele obișnuite de transport tubular renal, determinând întârzieri în eliminarea metforminei, ceea ce poate crește riscul acidozei lactice. Un studiu la voluntari sănătoși a arătat că cimetidina, administrată în doze de 400 mg de două ori pe zi, a crescut expunerea sistemică de metformină (ASC) cu 50%. Prin urmare, trebuie avute în vedere monitorizarea atentă a controlului glicemic, ajustarea dozei în cadrul posologiei recomandate și modificări ale tratamentului diabetic atunci când se administrează concomitent medicamente cationice care se elimină prin secreție tubulară renală (vezi pct. 4.4).

Asocieri care necesită precauții la utilizare

Unele medicamente pot avea efecte adverse asupra funcției renale, ceea ce poate crește riscul de acidoză lactică, de exemplu AINS, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxigenază (COX) II, inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II și diuretice, în special diuretice de ansă. La inițierea administrării sau la utilizarea acestor medicamente concomitent cu metformină, este necesară monitorizarea atentă a funcției renale.

Glucocorticoizii, beta-2-agoniștii și diureticele au o activitate hiperglicemică intrinsecă. Pacientul trebuie informat și trebuie efectuată o monitorizare mai frecventă a glucozei sanguine, în special la începutul tratamentului. Dacă este necesar, este posibil ca doza de Icandra să trebuiască să fie modificată în timpul tratamentului concomitent și la întreruperea acestuia.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) pot scădea concentrațiile glucozei sanguine. Dacă este necesar, doza medicamentului antihiperglicemic trebuie modificată în timpul tratamentului cu celălalt medicament și la întreruperea acestuia.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea Icandra la femeile gravide. În cazul vildagliptin, studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la doze mari. În cazul metforminei, studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere. Studiile la animale efectuate cu vildagliptin și metformină nu au indicat semne de teratogenitate, ci efecte fetotoxice la doze maternotoxice (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Icandra nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Studiile la animale au evidențiat excreția în lapte atât a metforminei, cât și a vildagliptinului. Nu se cunoaște dacă vildagliptin se excretă în laptele uman, dar metformina se excretă în laptele matern la om în cantități mici. Datorită atât potențialului risc de hipoglicemie la nou-născut asociat metforminei, cât și lipsei datelor la om referitoare la acțiunea vildagliptinului, Icandra nu trebuie utilizat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii pentru Icandra privind efectul asupra fertilității la om (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții care pot prezenta amețeală ca reacție adversă trebuie să evite conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Nu au existat studii clinice terapeutice efectuate cu Icandra. Cu toate acestea, a fost demonstrată bioechivalența Icandra cu vildagliptin și metformină administrate concomitent (vezi pct. 5.2). Datele prezentate aici se referă la administrarea concomitentă de vildagliptin și metformină, în care s-a adăugat vildagliptin la metformină. Nu au existat studii în care s-a adăugat metformină la vildagliptin.

Rezumatul profilului de siguranță

Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare și trecătoare și nu au necesitat întreruperea tratamentului. Nu s-a constatat nicio asociere între reacțiile adverse și vârstă, etnie, durata de expunere sau doza zilnică.

S-au raportat rare cazuri de disfuncție hepatică (inclusiv hepatită) la vildagliptin. În aceste cazuri, pacienții au fost, în general, asimptomatici, fără sechele clinice și funcția hepatică a revenit la normal după întreruperea tratamentului. În datele din studiile de monoterapie controlată și terapie adăugată cu durata de până la 24 săptămâni, incidența creșterii valorii ALT sau AST $\geq 3 \times$ LSVN (clasificată ca prezentă la cel puțin 2 măsurători succesive sau la vizita finală din timpul tratamentului) a fost 0,2%, 0,3% și 0,2% pentru vildagliptin 50 mg o dată pe zi, vildagliptin 50 mg de două ori pe zi, respectiv toți comparatorii. Aceste creșteri ale valorilor transaminazelor au fost, în general, asimptomatice, non-progresive ca natură și neasociate cu colestază sau icter.

S-au raportat cazuri rare de edem angioneurotic pentru vildagliptin, într-un procent similar cu medicamentele de control. S-a raportat un procent mai mare de cazuri atunci când vildagliptinul s-a administrat în asociere cu un inhibitor ECA. Majoritatea evenimentelor au fost ușoare în severitate și au dispărut pe parcursul continuării tratamentului cu vildagliptin.

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate la pacienți cărora li s-a administrat vildagliptin în cadrul studiilor dublu- orb în monoterapie și ca tratamente adjuvante sunt enumerate mai jos, pe clase de aparate, sisteme și organe și după frecvența absolută. Reacțiile adverse prezentate în Tabelul 5 se bazează pe informația disponibilă din Rezumatul caracteristicilor produsului pentru metformină existent în UE. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Reacții adverse raportate la pacienți cărora li s-a administrat vildagliptin 100 mg zilnic ca tratament adjuvant la metformină, în comparație cu placebo plus metformină, în cadrul studiilor dublu- orb (N=208)

Tulburări metabolice și de nutriție	
Frecvente	Hipoglicemie
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Tremor
Frecvente	Cefalee
Frecvente	Amețeală
Mai puțin frecvente	Oboseală
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	Greață

Descrierea reacțiilor adverse selectate

În studiile clinice controlate efectuate cu terapia asociată vildagliptin 100 mg zilnic plus metformină, nu s-a raportat întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse nici în grupul de tratament cu vildagliptin 100 mg zilnic plus metformină, nici în grupul de tratament cu placebo plus metformină.

În studiile clinice, incidența hipoglicemiei a fost frecventă la pacienții tratați cu vildagliptin administrat în asociere cu metformină (1%) și mai puțin frecventă la pacienții cărora li s-a administrat placebo + metformină (0,4%). Nu s-au raportat evenimente hipoglicemice severe în grupurile tratate cu vildagliptin.

În studiile clinice, greutatea nu s-a modificat față de valorile inițiale când vildagliptin 100 mg pe zi a fost adăugat la metformină (+0,2 kg și -1,0 kg pentru vildagliptin, respectiv placebo).

Studiile clinice cu durata de peste 2 ani nu au evidențiat semnale suplimentare privind siguranța sau riscuri neprevăzute când administrarea de vildagliptin s-a adăugat administrării de metformină.

Asocierea cu o sulfoniluree

Tabelul 2 Reacții adverse raportate la pacienți cărora li s-a administrat vildagliptin 50 mg de două ori pe zi în asociere cu metformină și o sulfoniluree (N=157)

Tulburări metabolice și de nutriție	
Frecvente	Hipoglicemie
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Amețeli, tremor
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	Hiperhidroză
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Astenie

Descrierea anumitor reacții adverse

Nu au existat pacienți care să se fi retras din cadrul studiului din cauza reacțiilor adverse raportate în cadrul grupului în care s-a administrat tratament cu vildagliptin + metformină + glimepiridă comparativ cu 0,6% în cadrul grupului în care s-a utilizat tratament cu placebo + metformină + glimepiridă.

Incidența hipoglicemiei a fost frecventă în ambele grupuri de tratament (5,1% pentru grupul în care s-a administrat vildagliptin + metformină + glimepiridă comparativ cu 1,9% pentru grupul în care s-a utilizat placebo + metformină + glimepiridă). A fost raportat un eveniment hipoglicemic sever în grupul în cadrul căruia s-a administrat vildagliptin.

La finalul studiului, efectul asupra greutateii corporale medii a fost neutru (+0,6 kg în cadrul grupului în care s-a administrat vildagliptin și -0,1 kg în grupul în care s-a utilizat placebo).

Asocierea cu insulină

Tabelul 3 Reacții adverse raportate la pacienți cărora li s-a administrat vildagliptină 100 mg zilnic în asociere cu insulină (cu sau fără metformină) în cadrul unor studii dublu-orb (N=371)

Tulburări metabolice și de nutriție	
Frecvente	Concentrație scăzută de glucoză în sânge
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Cefalee, frisoane
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	Greață, boală de reflux gastro-esofagian
Mai puțin frecvente	Diaree, flatulență

Descrierea anumitor reacții adverse

În cadrul studiilor clinice controlate în care s-a utilizat vildagliptin 50 mg de două ori pe zi în asociere cu insulină, cu sau fără administrarea concomitentă de metformină, incidența totală a retragerilor din cauza reacțiilor adverse a fost de 0,3% în cadrul grupului în care s-a administrat tratament cu vildagliptin și nu au existat retrageri în cadrul grupului în care s-a utilizat placebo.

Incidența hipoglicemiei a fost similară în ambele grupuri de tratament (14,0% pentru grupul în care s-a administrat vildagliptin comparativ cu 16,4% pentru grupul în care s-a utilizat placebo). Doi pacienți au raportat evenimente hipoglicemice severe în grupul în cadrul căruia s-a administrat vildagliptin și șase pacienți în grupul în care s-a utilizat placebo.

La finalul studiului, efectul asupra greutateii corporale medii a fost neutru (+0,6 kg modificare față de valoarea inițială în cadrul grupului în care s-a administrat vildagliptin și fără modificare a greutateii corporale în cadrul grupului în care s-a utilizat placebo).

Informații suplimentare privind substanțele active individuale din combinația fixă

Vildagliptin

Tabelul 4 Reacții adverse raportate la pacienți cărora li s-a administrat vildagliptin 100 mg zilnic ca monoterapie, în cadrul studiilor dublu-orb (N=1855)

Infecții și infestări	
Foarte rare	Infecții ale tractului respirator superior
Foarte rare	Nazofaringite
Tulburări metabolice și de nutriție	
Mai puțin frecvente	Hipoglicemie
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Amețeală
Mai puțin frecvente	Cefalee
Tulburări vasculare	
Mai puțin frecvente	Edem periferic
Tulburări gastro-intestinale	
Mai puțin frecvente	Constipație
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Mai puțin frecvente	Artralgie

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Incidența totală a ieșirilor din studiile controlate cu monoterapie datorită reacțiilor adverse nu a fost mai mare la pacienții tratați cu vildagliptin în doze de 100 mg zilnic (0,3%), comparativ cu cei tratați cu placebo (0,6%) sau comparatori (0,5%).

În cadrul studiilor controlate comparative cu monoterapie, hipoglicemia a fost mai puțin frecventă, raportată la 0,4% (7 din 1855) din pacienții tratați cu vildagliptin 100 mg zilnic față de 0,2% (2 din 1082) din pacienții aflați în grupurile tratate cu un comparator activ sau placebo, fără semnalarea de evenimente grave sau severe.

În studiile clinice greutatea nu s-a modificat față de valorile inițiale când vildagliptin 100 mg zilnic a fost administrat ca monoterapie (-0,3 kg și -1,3 kg pentru vildagliptin, respectiv placebo).

Studiile clinice cu durata de până la 2 ani nu au evidențiat semnale suplimentare privind siguranța sau riscuri neprevăzute la administrarea de vildagliptin în monoterapie.

Metformină

Tabelul 5 Reacții adverse pentru componenta metformină

Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte rare	Diminuarea absorbției vitaminei B ₁₂ și acidoză lactică*
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Gust metalic
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Greață, vărsături, diaree, dureri abdominale și lipsa apetitului alimentar
Tulburări hepatobiliare	
Foarte rare	Valori anormale ale testului funcției hepatice sau hepatită**
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte rare	Reacții cutanate cum sunt eritem, prurit și urticarie
<i>*O diminuare a absorbției vitaminei B12 cu o scădere a concentrațiilor plasmatice a fost observată foarte rar la pacienți tratați cu metformină pe termen lung. Se recomandă să se țină seama de această etiologie dacă un pacient prezintă anemie megaloblastică.</i>	
<i>**S-au raportat cazuri izolate de valori anormale ale testului funcției hepatice sau de hepatită, care au dispărut la întreruperea tratamentului cu metformină.</i>	

Reacțiile adverse gastro-intestinale apar mai frecvent în timpul inițierii tratamentului și se rezolvă spontan în cele mai multe cazuri. Pentru a le preveni se recomandă ca metformina să fie luată în două doze zilnice în timpul sau după mese. De asemenea, o creștere lentă a dozei poate îmbunătăți toleranța gastro-intestinală.

Experiența după punerea pe piață

Tabelul 6 Reacții adverse de după punerea pe piață a medicamentului

Tulburări gastro-intestinale	
Cu frecvență necunoscută	Pancreatită
Tulburări hepatobiliare	
Cu frecvență necunoscută	Hepatită (reversibilă la oprirea administrării medicamentului) Rezultate anormale ale valorilor funcției hepatice (reversibile la oprirea administrării medicamentului)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Cu frecvență necunoscută	Mialgie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Cu frecvență necunoscută	Urticarie Leziuni cutanate exfoliative și buloase, inclusiv pemfigoid bulos

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile date referitoare la supradozajul cu Icandra.

Vildagliptin

Informațiile privind supradozajul cu vildagliptin sunt limitate.

Simptome

Informațiile privind simptomele probabile ale supradozajului cu vildagliptin au fost preluate dintr-un studiu de tolerabilitate la doze crescute realizat la subiecți sănătoși cărora li s-a administrat vildagliptin timp de 10 zile. La doze de 400 mg, au existat trei cazuri de dureri musculare și cazuri individuale de parestezie ușoară și trecătoare, febră, edem și o creștere temporară a valorilor lipazei. La doze de 600 mg, un subiect a prezentat edem la picioare și mâini și creșteri ale valorilor creatin-fosfokinazei (CPK), AST, proteinei C-reactive (PCR) și ale valorilor mioglobinei. Alți trei subiecți au prezentat edem la nivelul picioarelor, cu parestezie în două cazuri. Toate simptomele și valorile anormale ale analizelor de laborator au dispărut fără tratament după întreruperea administrării medicamentului din cadrul studiului.

Metformină

Un supradozaj mare cu metformină (sau în cazul unui risc coexistent de acidoză lactică) poate produce acidoză lactică, care reprezintă o urgență medicală și trebuie tratată în spital.

Tratament

Cea mai eficace metodă de eliminare a metforminei este hemodializa. Cu toate acestea, vildagliptin nu poate fi eliminat prin hemodializă, deși principalul metabolit rezultat prin hidroliză (LAY 151) poate fi eliminat astfel. Se recomandă tratament de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului, asocieri de antidiabetice orale, codul ATC: A10BD08

Mecanism de acțiune

Icandra asociază două medicamente antihyperglicemice cu mecanisme de acțiune complementare pentru ameliorarea controlului glicemic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: vildagliptin, membru al clasei potențatori insulari, și clorhidrat de metformină, membru al clasei biguanide.

Vildagliptin, un membru al clasei de potențatori ai celulelor insulare, este un inhibitor puternic și selectiv al dipeptidil-peptidazei-4 (DPP-4). Metformina acționează în principal prin scăderea producției hepatice endogene de glucoză.

Efecte farmacodinamice

Vildagliptin

Vildagliptin, acționează în principal prin inhibarea DPP-4, enzima responsabilă pentru degradarea hormonilor de tip incretin GLP-1 („glucagon-like peptide-1”, peptidă de tipul glucagonului-1) și GIP („glucose-dependent insulinotropic polypeptide”, polipeptidă insulinotropă dependentă de glucoză).

Administrarea de vildagliptin conduce la o inhibare rapidă și completă a activității DPP-4 determinând valori endogene crescute *à jeun* și postprandiale ale hormonilor de tip incretin GLP-1 și GIP.

Prin creșterea valorilor endogene ale acestor hormoni de tip incretin, vildagliptin crește sensibilitatea celulelor beta la glucoză, conducând la o secreție îmbunătățită de insulină dependentă de glucoză. Tratamentul cu vildagliptin 50-100 mg zilnic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 a îmbunătățit semnificativ markerii funcției celulelor beta, incluzând HOMA- β („Homeostasis Model Assessment- β ”, Modelul β de evaluare a homeostaziei), raportul dintre proinsulină și insulină și determinările responsivității celulelor beta în urma efectuării testului de toleranță orală cu determinări frecvente. La persoanele non-diabetice (cu valori glicemice normale), vildagliptin nu stimulează secreția de insulină și nu reduce valorile glucozei.

Prin creșterea valorilor endogene de GLP-1, vildagliptin crește, de asemenea, sensibilitatea celulelor alfa la glucoză, determinând o mai mare secreție de glucagon adecvată glucozei.

Îmbunătățirea creșterii raportului insulină/glucagon în timpul hiperglicemiei datorită valorilor crescute ale hormonilor de tip incretin determină o scădere a producerii de glucoză hepatică *à jeun* și postprandiale, conducând la o valoare redusă a glicemiei.

În timpul tratamentului cu vildagliptin nu se observă efectul cunoscut de întârziere a golirii conținutului gastric determinat de valorile crescute de GLP-1.

Metformină

Metformina este o biguanidă cu efecte antihyperglicemice, reducând valorile glucozei plasmatice bazale și postprandiale. Acesta nu stimulează secreția de insulină și, prin urmare, nu produce hipoglicemie sau creșterea greutatei corporale.

Metformina poate exercita efectul său de reducere a glicemiei prin trei mecanisme:

- prin reducerea producției de glucoză hepatică prin inhibarea gluconeogenezei și glicogenolizei;
- în mușchi, prin creșterea moderată a sensibilității la insulină, ameliorând captarea și utilizarea periferică a glucozei;
- prin întârzierea absorbției intestinale a glucozei.

Metformina stimulează sinteza intracelulară de glicogen acționând asupra glicogen-sintetazei și mărește capacitatea de transport a anumitor tipuri de transportori membranari ai glucozei (GLUT-1 și GLUT-4).

La om, independent de acțiunea sa asupra glicemiei, metformina are efecte favorabile asupra metabolismului lipidic. Acest efect a fost observat la doze terapeutice în studii clinice controlate pe termen mediu sau lung: metformina scade valorile serice ale colesterolului total, LDL colesterolului și al trigliceridelor.

Studiul prospectiv UKPDS randomizat (UK Prospective Diabetes Study - Studiu prospectiv al diabetului realizat în Marea Britanie) a stabilit beneficiile pe termen lung ale controlului intensiv al glucozei sanguine în diabetul zaharat de tip 2. Analiza rezultatelor pentru pacienții supraponderali tratați cu metformină, după eșecul regimului alimentar ca tratament exclusiv, a indicat:

- o scădere semnificativă a riscului absolut pentru orice complicație asociată diabetului în grupul tratat cu metformină (29,8 evenimente/1000 pacienți-ani), față de tratamentul exclusiv prin regim alimentar (43,3 evenimente/1000 pacienți-ani), $p=0,0023$, și față de grupurile combinate tratate cu sulfoniluree și insulină în monoterapie (40,1 evenimente/1000 pacienți-ani), $p=0,0034$;
- o scădere semnificativă a riscului absolut de mortalitate asociată diabetului: metformină 7,5 evenimente/1000 pacienți-ani, regim alimentar exclusiv 12,7 evenimente/1000 pacienți-ani, $p=0,017$;

- o scădere semnificativă a riscului absolut de mortalitate generală: metformină 13,5 evenimente/1000 pacienți-ani, față de tratamentul exclusiv prin regim alimentar 20,6 evenimente/1000 pacienți-ani ($p=0,011$) și față de grupurile combinate tratate cu sulfoniluree și insulină în monoterapie 18,9 evenimente/1000 pacienți-ani ($p=0,021$);
- o scădere semnificativă a riscului absolut de infarct miocardic: metformină 11 evenimente/1000 pacienți-ani, regim alimentar exclusiv 18 evenimente/1000 pacienți-ani ($p=0,01$).

Eficacitate și siguranță clinică

Vildagliptin adăugat la pacienții al căror control glicemic nu a fost satisfăcător în pofida tratamentului cu metformină în monoterapie a condus, după un tratament de 6 luni, la reduceri medii suplimentare statistic semnificative ale HbA_{1c} în comparație cu placebo (diferențe între grupuri de -0,7% până la -1,1% pentru vildagliptin 50 mg, respectiv, 100 mg). Proporția pacienților care au obținut o scădere a valorii HbA_{1c} $\geq 0,7\%$ față de valoarea inițială a fost semnificativ mai mare din punct de vedere statistic în ambele grupuri tratate cu vildagliptin plus metformină (46%, respectiv, 60%), față de grupul tratat cu metformină plus placebo (20%).

Într-un studiu de 24 săptămâni, vildagliptin (50 mg de două ori pe zi) a fost comparat cu pioglitazonă (30 mg o dată pe zi) la pacienți insuficient controlați cu tratamentul cu metformină (doza zilnică medie: 2020 mg). La pacienții cu valoarea inițială a HbA_{1c} de 8,4%, reducerile medii ale HbA_{1c} au fost de -0,9% cu vildagliptin adăugat la metformină și de -1,0% cu pioglitazonă adăugată la metformină. S-a observat o creștere medie a greutatei de +1,9 kg la pacienții care au primit pioglitazonă adăugată la metformină comparativ cu +0,3 kg la pacienții care au primit vildagliptin adăugat la metformină.

Într-un studiu clinic cu durată de 2 ani, vildagliptin (50 mg de două ori pe zi) a fost comparat cu glimepiridă (până la 6 mg/zi - doza medie la 2 ani: 4,6 mg) la pacienți tratați cu metformină (doza zilnică medie: 1894 mg). După 1 an, reducerile medii ale HbA_{1c} au fost de -0,4% cu vildagliptin administrat suplimentar metforminei și de -0,5% cu glimepiridă administrată suplimentar metforminei, față de o valoare de bază de HbA_{1c} 7,3%. Modificările de greutate au fost de -0,2 kg la administrarea de vildagliptin comparativ cu +1,6 kg la administrarea de glimepiridă. Incidența hipoglicemiei a fost semnificativ mai mică în grupul tratat cu vildagliptin (1,7%) comparativ cu grupul tratat cu glimepiridă (16,2%). La sfârșitul studiului (2 ani), valoarea HbA_{1c} a fost similară valorilor inițiale în ambele grupuri de tratament, dar modificările privind greutatea și hipoglicemia au fost menținute.

În cadrul unui studiu clinic cu durată de 52 de săptămâni, vildagliptin (50 mg de două ori pe zi) a fost comparat cu gliclazidă (doză medie zilnică: 229,5 mg) la pacienți controlați neadecvat cu metformină (doză inițială de metformină 1928 mg/zi). După un an, reducerile medii ale HbA_{1c} au fost de -0,81% în cazul vildagliptin adăugat tratamentului cu metformină (valoarea HbA_{1c} la începutul tratamentului 8,4%) și de -0,85% în cazul gliclazidei adăugată tratamentului cu metformină (valoarea HbA_{1c} la începutul tratamentului 8,5%); s-a obținut non-inferioritate statistică (95% ÎI -0,11 – 0,20). Modificările de greutate au fost de +0,1 kg în cazul administrării de vildagliptin, comparativ cu modificările de greutate de +1,4 kg în cazul administrării de gliclazidă.

În cadrul unui studiu clinic cu durată de 24 de săptămâni, a fost evaluată eficacitatea administrării în combinație de doze fixe de vildagliptin și metformină (doze crescute treptat la 50 mg/500 mg de două ori pe zi sau 50 mg/1000 mg de două ori pe zi) ca tratament inițial la pacienții neexpuși la medicament. Combinația vildagliptin/metformină 50 mg/1000 mg de două ori pe zi a scăzut valoarea HbA_{1c} cu -1,82%, combinația vildagliptin/metformină 50 mg/500 mg de două ori pe zi a scăzut cu -1,61%, metformină 1000 mg de două ori pe zi cu -1,36% și vildagliptin 50 mg de două ori pe zi a scăzut cu -1,09% față de valoarea medie a HbA_{1c} de la începutul studiului de 8,6%. Scăderea HbA_{1c} observată la pacienții cu o valoare inițială $\geq 10,0\%$ a fost mai mare.

A fost efectuat un studiu cu durata de 24 de săptămâni, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, la 318 pacienți pentru a evalua eficacitatea și siguranța utilizării vildagliptin (50 mg de două ori pe zi) în asociere cu metformină (≥ 1500 mg zilnic) și glimepiridă (≥ 4 mg zilnic). Vildagliptin administrat în asociere cu metformină și glimepiridă a redus semnificativ HbA_{1c} comparativ cu placebo. Scăderea medie ajustată de placebo de la valoarea inițială medie a HbA_{1c} de 8,8% a fost de -0,76%.

A fost efectuat un studiu cu durata de 24 de săptămâni, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, la 449 pacienți pentru a evalua eficacitatea și siguranța utilizării vildagliptin (50 mg de două ori pe zi) în asociere cu o doză dublă de insulină bazală sau premixată (doza zilnică medie 41 unități), cu administrarea concomitentă de metformină (N=276) sau fără administrarea concomitentă de metformină (N=173). Vildagliptin administrat în asociere cu insulină a redus semnificativ HbA_{1c} comparativ cu placebo. În cadrul populației generale, scăderea medie ajustată de placebo de la valoarea inițială medie a HbA_{1c} de 8,8% a fost de -0,72%. În cadrul subgrupurilor tratate cu insulină, cu sau fără administrarea concomitentă de metformină, scăderea medie ajustată de placebo de la valoarea inițială medie a HbA_{1c} a fost de -0,63%, respectiv -0,84%. Incidența hipoglicemiei la populația generală a fost de 8,4% și 7,2% în grupele în care s-a administrat vildagliptin, respectiv placebo. Pacienții cărora li s-a administrat vildagliptin nu au prezentat luare în greutate (+0,2 kg) în timp ce pacienții la care s-a utilizat placebo au prezentat scădere în greutate (-0,7 kg).

În cadrul unui alt studiu cu durata de 24 de săptămâni, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 mai avansat, necontrolat în mod corespunzător cu insulină (cu acțiuni de scurtă și lungă durată, doza medie zilnică de insulină 80 UI/zi), scăderea medie a HbA_{1c} când s-a adăugat vildagliptin (50 mg de două ori pe zi) la insulină a fost statistic semnificativ mai mare la administrarea de placebo plus insulină (0,5% comparativ cu 0,2%). Incidența hipoglicemiei a fost mai redusă în grupul în care s-a administrat vildagliptin decât în cea în care s-a utilizat placebo (22,9% comparativ cu 29,6%).

Risc cardiovascular

A fost efectuată o meta-analiză a evenimentelor cardiovasculare stabilite independent și prospectiv, care a cuprins 37 studii clinice de fază III și IV în care medicamentul s-a administrat în monoterapie și în terapie combinată, cu durata de până la 2 ani (expunere medie 50 săptămâni pentru vildagliptin și 49 săptămâni pentru comparatori). Meta-analiza a evidențiat faptul că tratamentul cu vildagliptin nu a fost asociat cu o creștere a riscului cardiovascular comparativ cu comparatorii. Criteriul final compozit al evenimentelor cardiovasculare adverse majore (ECAM) stabilite, inclusiv infarct miocardic acut, accident vascular cerebral sau deces din cauze cardiovasculare, a fost similar pentru vildagliptin comparativ cu comparatorii combinați activi și placebo [raport de risc Mantel–Haenszel (M-H RR) 0,82 (interval de încredere 95%, 0,61-1,11)]. Un ECAM a apărut la 83 din 9599 (0,86%) pacienți tratați cu vildagliptin și la 85 din 7102 (1,20%) pacienții tratați cu comparator. Evaluarea fiecărui component individual ECAM nu a evidențiat niciun risc crescut (M-H RR similar). Evenimente confirmate de insuficiență cardiacă (IC), definite ca IC care necesită spitalizare sau nou debut al IC au fost raportate la 41 (0,43%) pacienți tratați cu vildagliptin și la 32 (0,45%) pacienți tratați cu comparator, cu M-H RR 1,08 (ÎI 95%, 0,68-1,70).

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu vildagliptin în combinație cu metformină la toate subgrupele de copii și adolescenți în diabet zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Icandra

Absorbție

S-a demonstrat bioechivalența între Icandra în trei concentrații (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg și 50 mg/1000 mg) și asocierea liberă de vildagliptin și clorhidrat de metformină comprimate în doze corespunzătoare.

Alimentele nu afectează procentul și viteza de absorbție a vildagliptin din Icandra. Viteza și procentul de absorbție a metforminei din Icandra 50 mg/1000 mg au fost scăzute la administrarea împreună cu alimente, după cum se reflectă prin scăderea C_{max} cu 26%, a ASC cu 7% și T_{max} întârziat (2,0 până la 4,0 ore).

Următoarele afirmații reflectă proprietățile farmacocinetice ale substanțelor active individuale din Icandra.

Vildagliptin

Absorbție

În urma administrării orale în condiții de repaus alimentar, vildagliptin se absoarbe rapid cu concentrații plasmatiche maxime observate după 1,7 ore. Alimentele întârzie puțin timpul până la atingerea concentrației plasmatiche maxime, până la 2,5 ore, dar nu modifică expunerea totală (ASC). Administrarea vildagliptin împreună cu alimente a condus la o scădere a C_{max} (19%), comparativ cu administrarea *à jeune*. Cu toate acestea, amploarea modificării nu este semnificativă din punct de vedere clinic, astfel încât vildagliptin se poate administra cu sau fără alimente. Biodisponibilitatea absolută este de 85%.

Distribuție

Proporția de legare de proteinele plasmatiche a vildagliptin este mică (9,3%) și vildagliptin se distribuie în mod egal între plasmă și eritrocite. În urma administrării intravenoase, la starea de echilibru, volumul mediu de distribuție al vildagliptin (V_{ss}) este de 71 litri, ceea ce sugerează o distribuție extravasculară.

Metabolizare

La om, metabolizarea este principala cale de eliminare pentru vildagliptin, reprezentând 69% din doză. Principalul metabolit (LAY 151) este farmacologic inactiv și este produsul de hidroliză al porțiunii ciano, reprezentând 57% din doză, urmat de produsul de hidroliză al amidei (4% din doză). DPP-4 contribuie parțial la hidroliza vildagliptin, după cum rezultă dintr-un studiu *in vivo* în care s-au utilizat șobolani cu deficit de DPP-4. Vildagliptin nu este metabolizat de enzimele CYP 450 într-o măsură cuantificabilă și, în consecință, clearance-ul metabolic al vildagliptin nu se anticipează a fi afectat de administrarea concomitentă de medicamente care sunt inhibitori și/sau inductori ai CYP 450. Studiile *in vitro* au demonstrat că vildagliptin nu inhibă/induce enzimele CYP 450. Prin urmare, este puțin probabil ca vildagliptin să afecteze clearance-ul metabolic al medicamentelor administrate concomitent metabolizate de CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 sau CYP 3A4/5.

Eliminare

În urma administrării orale de [^{14}C] vildagliptin, aproximativ 85% din doză s-a excretat în urină și 15% din doză s-a regăsit în fecale. Excreția renală a vildagliptin nemetabolizat a reprezentat 23% din doză în urma administrării orale. În urma administrării intravenoase la subiecți sănătoși, clearance-ul plasmatic și renal total al vildagliptin este de 41, respectiv de 13 l/oră. Timpul mediu de înjumătățire prin eliminare în urma administrării intravenoase este de aproximativ 2 ore. Timpul de înjumătățire prin eliminare în urma administrării orale este de aproximativ 3 ore.

Liniaritate/Non-liniaritate

C_{\max} a vildagliptin și aria de sub curba concentrațiilor plasmatice în funcție de timp (ASC) au crescut într-un mod aproximativ proporțional cu doza în intervalul de doze terapeutice.

Caracteristici la pacienți

Sex: Nu au fost observate diferențe relevante din punct de vedere clinic în farmacocinetica vildagliptinului între subiecții sănătoși bărbați și femei în cadrul unei mari varietăți de grupe de vârstă și de indici ai masei corporale (IMC). Inhibarea DPP-4 de către vildagliptin nu este afectată de sex.

Vârstă: La subiecții sănătoși vârstnici (≥ 70 ani), expunerea totală la vildagliptin (100 mg o dată pe zi) a crescut cu 32%, cu o creștere de 18% a concentrației plasmatice maxime, comparativ cu subiecții sănătoși tineri (18-40 ani). Însă, aceste modificări nu sunt considerente relevante din punct de vedere clinic. Inhibarea DPP-4 de către vildagliptin nu este afectată de vârstă.

Insuficiență hepatică: La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (Child-Pugh A-C) nu au fost modificări clinice semnificative (maxim ~30%) în expunerea la vildagliptin.

Insuficiență renală: La subiecții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă, expunerea sistemică la vildagliptin a fost crescută (C_{\max} 8-66%; ASC 32-134%) și clearance-ul corporal total a fost redus în comparație cu subiecții cu funcție renală normală.

Etnie: Date limitate sugerează că etnia nu are o influență importantă asupra farmacocineticii vildagliptin.

Metformină

Absorbție

În urma administrării orale a unei doze de metformină, concentrația plasmatică maximă (C_{\max}) este atinsă după aproximativ 2,5 ore. Biodisponibilitatea absolută a unui comprimat cu 500 mg metformină este de aproximativ 50-60% la subiecții sănătoși. În urma administrării orale a unei doze, fracțiunea neabsorbită regăsită în fecale a fost de 20-30%.

În urma administrării orale, absorbția metforminei este saturabilă și incompletă. Se presupune că farmacocinetica absorbției metforminei este nonliniară. La dozele și graficele de administrare obișnuite ale metforminei, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 24-48 ore și sunt, în general, mai mici de 1 $\mu\text{g/ml}$. În studii clinice controlate, valorile plasmatice maxime ale metforminei (C_{\max}) nu au depășit 4 $\mu\text{g/ml}$, chiar și la doze maxime.

Alimentele întârzie și scad puțin procentul de absorbție al metforminei. În urma administrării unei doze de 850 mg, concentrațiile plasmatice maxime au fost cu 40% mai mici, ASC a scăzut cu 25%, iar timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime a fost prelungit cu 35 minute. Nu se cunoaște relevanța clinică a acestei scăderi.

Distribuție

Proporția de legare de proteinele plasmatice este neglijabilă. Metformina se repartizează în eritrocite. Volumul mediu de distribuție (V_d) s-a situat între 63-276 litri.

Metabolizare

Metformina se excretă nemetabolizată în urină. Nu s-au identificat metaboliți la om.

Eliminare

Metformina este eliminată prin excreție renală. Clearance-ul renal al metforminei este > 400 ml/min, indicând faptul că metformina se elimină prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. În urma administrării orale a unei doze, timpul terminal aparent de înjumătățire prin eliminare este de aproximativ 6,5 ore. Când funcția renală este redusă, clearance-ul renal scade proporțional cu cel al creatininei și astfel timpul de înjumătățire prin eliminare este prelungit, conducând la concentrații crescute de metformină în plasmă.

5.3 Date preclinice de siguranță

La animale, au fost realizate studii cu durată de până la 13 săptămâni cu substanțele asociate în Icandra. Nu s-au identificat alte toxicități asociate acestei combinații. Următoarele date reprezintă rezultate din studii efectuate separat cu vildagliptin sau metformină.

Vildagliptin

La câini, au fost observate întârzieri în conducerea impulsurilor intra-cardiace, cu o doză „fără efect toxic” de 15 mg/kg (de 7 ori expunerea la om, pe baza C_{max}).

S-a observat acumularea de macrofagi alveolari spongioși în plămâni la șobolani și șoareci. La șobolan, doza fără efect toxic a fost de 25 mg/kg (de 5 ori expunerea la om, pe baza ASC) și la șoarece de 750 mg/kg (de 142 ori expunerea la om).

La câini, s-au observat simptome gastro-intestinale, în special fecale moi, fecale mucoide, diaree și, la doze mai mari, sânge în fecale. Nu a fost stabilită o doză fără efect toxic.

Vildagliptin nu s-a dovedit a fi mutagen în testele convenționale *in vitro* și *in vivo* privind genotoxicitatea.

Un studiu privind fertilitatea și dezvoltarea embrionară timpurie la șobolan nu a indicat semne de afectare a fertilității, a capacității reproductive sau a dezvoltării embrionare timpurii cauzată de vildagliptin. Toxicitatea embrio-fetală a fost evaluată la șobolan și iepure. La șobolani, s-a observat o incidență crescută a semnelor de rahitism, în asociere cu parametri reduși ai greutateii corporale maternelor, la o doză fără efect toxic de 75 mg/kg (de 10 ori expunerea la om). La iepure, s-au observat scăderea greutateii fetale și modificări scheletice care indică întârzieri de dezvoltare numai în prezența toxicității maternelor severe, cu o doză fără efect toxic de 50 mg/kg (de 9 ori expunerea la om). Un studiu de dezvoltare pre- și postnatală a fost realizat la șobolan. Rezultatele au fost observate numai în asociere cu toxicitatea maternă la doze ≥ 150 mg/kg și au inclus o scădere temporară a greutateii corporale și o activitate motorie redusă la generația F1.

Un studiu de doi ani privind carcinogenitatea a fost realizat la șobolan, cu doze orale de până la 900 mg/kg (de aproximativ 200 ori mai mari decât expunerea la om la doza maximă recomandată). Nu s-au observat creșteri ale incidenței tumorilor care să poată fi atribuite vildagliptinului. Un alt studiu de doi ani privind carcinogenitatea a fost realizat la șoarece, cu doze orale de până la 1000 mg/kg. S-a observat o incidență crescută a hemangiosarcomelor și adenocarcinoamelor mamare, la o doză fără efect toxic de 500 mg/kg (de 59 ori expunerea la om), respectiv, de 100 mg/kg (de 16 ori expunerea la om). Incidența crescută a acestor tumori la șoarece nu se consideră a reprezenta un risc semnificativ pentru om pe baza absenței genotoxicității vildagliptinului și a principalului său metabolit, a apariției tumorilor numai la o singură specie și a valorilor mari de expunere sistemică la care au fost observate tumorile.

În cadrul unui studiu toxicologic cu durată de 13 săptămâni la maimuțe cynomolgus, s-au înregistrat leziuni cutanate la doze ≥ 5 mg/kg și zi. Acestea au apărut în mod constant la extremități (mâini, picioare, urechi și coadă). La doze de 5 mg/kg și zi (aproximativ echivalente cu expunere ASC la om la doza de 100 mg), s-au observat numai pustule. Acestea au fost reversibile în pofida continuării tratamentului și nu au fost asociate cu anomalități histopatologice. Exfolieri cutanate, descuamări,

cruste și ulcerații la nivelul cozii cu modificări histopatologice asociate au fost observate la doze ≥ 20 mg/kg și zi (de aproximativ 3 ori mai mari decât expunerea ASC la om la doza de 100 mg). Leziuni necrotice la nivelul cozii au fost observate la doze ≥ 80 mg/kg și zi. Leziunile cutanate nu au fost reversibile la maimuțele tratate cu doze de 160 mg/kg și zi în timpul unei perioade de recuperare de 4 săptămâni.

Metformină

Datele non-clinice referitoare la metformină nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Hidroxipropilceluloză
Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză
Dioxid de titan (E 171)
Oxid galben de fer (E 172)
Macrogol 4000
Talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

PA/Al/PVC/Al 2 ani
PCTFE/PVC/Al 18 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A se păstra în ambalajul original (blister) pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister aluminiu/aluminiu (PA/Al/PVC/Al)
Disponibil în cutii conținând 10, 30, 60, 120, 180 sau 360 comprimate filmate și în ambalaje colective care conțin 120 (2 ambalaje a 60), 180 (3 ambalaje a 60) sau 360 (6 ambalaje a 60) comprimate filmate.

Policlorotrifluoroetilen (PCTFE)/PVC/Al

Disponibil în cutii conținând 10, 30, 60, 120, 180 sau 360 comprimate filmate și în ambalaje colective care conțin 120 (2 ambalaje a 60), 180 (3 ambalaje a 60) sau 360 (6 ambalaje a 60) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj și concentrațiile să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Icandra 50 mg/850 mg comprimate filmate

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 comprimate filmate

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. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 1 decembrie 2008
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 31 iulie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

O versiune actualizată a PMR se va depune la intervale de trei ani.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

PLIANT PENTRU AMBALAJUL UNITAR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Icandra 50 mg/850 mg comprimate filmate
vildagliptin/clorhidrat de metformină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține vildagliptin 50 mg și clorhidrat de metformină 850 mg (echivalent cu metformină 660 mg).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

10 comprimate filmate
30 comprimate filmate
60 comprimate filmate
120 comprimate filmate
180 comprimate filmate
360 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original (blister) pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Icandra 50 mg/850 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Icandra 50 mg/850 mg comprimate filmate
vildagliptin/clorhidrat de metformină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJUL COLECTIV (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Icandra 50 mg/850 mg comprimate filmate
vildagliptin/clorhidrat de metformină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține vildagliptin 50 mg și clorhidrat de metformină 850 mg (echivalent cu metformină 660 mg).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

60 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original (blister) pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/484/013	120 comprimate filmate (PA/Al/PVC/Al)
EU/1/08/484/014	180 comprimate filmate (PA/Al/PVC/Al)
EU/1/08/484/015	360 comprimate filmate (PA/Al/PVC/Al)
EU/1/08/484/031	120 comprimate filmate (PCTFE/PVC/Al)
EU/1/08/484/032	180 comprimate filmate (PCTFE/PVC/Al)
EU/1/08/484/033	360 comprimate filmate (PCTFE/PVC/Al)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Icandra 50 mg/850 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE PENTRU AMBALAJE COLECTIVE (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Icandra 50 mg/850 mg comprimate filmate
vildagliptin/clorhidrat de metformină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține vildagliptin 50 mg și clorhidrat de metformină 850 mg (echivalent cu metformină 660 mg).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

Ambalaj colectiv: 120 (2 ambalaje a 60) comprimate filmate.

Ambalaj colectiv: 180 (3 ambalaje a 60) comprimate filmate.

Ambalaj colectiv: 360 (6 ambalaje a 60) comprimate filmate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original (blister) pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/484/013	120 comprimate filmate (PA/Al/PVC/Al)
EU/1/08/484/014	180 comprimate filmate (PA/Al/PVC/Al)
EU/1/08/484/015	360 comprimate filmate (PA/Al/PVC/Al)
EU/1/08/484/031	120 comprimate filmate (PCTFE/PVC/Al)
EU/1/08/484/032	180 comprimate filmate (PCTFE/PVC/Al)
EU/1/08/484/033	360 comprimate filmate (PCTFE/PVC/Al)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Icandra 50 mg/850 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

PLIANT PENTRU AMBALAJUL UNITAR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Icandra 50 mg/1000 mg comprimate filmate
vildagliptin/clorhidrat de metformină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține vildagliptin 50 mg și clorhidrat de metformină 1000 mg (echivalent cu metformină 780 mg).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

10 comprimate filmate
30 comprimate filmate
60 comprimate filmate
120 comprimate filmate
180 comprimate filmate
360 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original (blister) pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Icandra 50 mg/1000 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Icandra 50 mg/1000 mg comprimate filmate
vildagliptin/clorhidrat de metformină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJUL COLECTIV (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Icandra 50 mg/1000 mg comprimate filmate
vildagliptin/clorhidrat de metformină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține vildagliptin 50 mg și clorhidrat de metformină 1000 mg (echivalent cu metformină 780 mg).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

60 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original (blister) pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/484/016	120 comprimate filmate (PA/Al/PVC/Al)
EU/1/08/484/017	180 comprimate filmate (PA/Al/PVC/Al)
EU/1/08/484/018	360 comprimate filmate (PA/Al/PVC/Al)
EU/1/08/484/034	120 comprimate filmate (PCTFE/PVC/Al)
EU/1/08/484/035	180 comprimate filmate (PCTFE/PVC/Al)
EU/1/08/484/036	360 comprimate filmate (PCTFE/PVC/Al)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Icandra 50 mg/1000 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE PENTRU AMBALAJE COLECTIVE (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Icandra 50 mg/1000 mg comprimate filmate
vildagliptin/clorhidrat de metformină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține vildagliptin 50 mg și clorhidrat de metformină 1000 mg (echivalent cu metformină 780 mg).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

Ambalaj colectiv: 120 (2 ambalaje a 60) comprimate filmate.

Ambalaj colectiv: 180 (3 ambalaje a 60) comprimate filmate.

Ambalaj colectiv: 360 (6 ambalaje a 60) comprimate filmate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original (blister) pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/484/016	120 comprimate filmate (PA/Al/PVC/Al)
EU/1/08/484/017	180 comprimate filmate (PA/Al/PVC/Al)
EU/1/08/484/018	360 comprimate filmate (PA/Al/PVC/Al)
EU/1/08/484/034	120 comprimate filmate (PCTFE/PVC/Al)
EU/1/08/484/035	180 comprimate filmate (PCTFE/PVC/Al)
EU/1/08/484/036	360 comprimate filmate (PCTFE/PVC/Al)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Icandra 50 mg/1000 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Icandra 50 mg/850 mg comprimate filmate
Icandra 50 mg/1000 mg comprimate filmate
vildagliptin/clorhidrat de metformină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Icandra și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Icandra
3. Cum să utilizați Icandra
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Icandra
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Icandra și pentru ce se utilizează

Substanțele active din Icandra, vildagliptin și metformină, aparțin unui grup de medicamente numite „antidiabetice orale”.

Icandra se utilizează pentru tratarea pacienților adulți cu diabet zaharat de tip 2. Acest tip de diabet este numit și diabet zaharat insulino-independent.

Diabetul zaharat de tip 2 apare dacă organismul nu produce suficientă insulină sau dacă insulina pe care o produce organismul nu funcționează atât de bine cât ar trebui. Ade asemenea, cеста poate apare dacă organismul produce prea mult glucagon.

Atât insulina, cât și glucagonul sunt produse în pancreas. Insulina ajută la scăderea valorii glicemiei, în special după mese. Glucagonul stimulează producerea de zahăr de către ficat, determinând creșterea valorii zahărului din sânge.

Cum acționează Icandra

Ambele substanțe active, vildagliptin și metformină, ajută la controlarea valorii zahărului în sânge. Substanța, vildagliptin, acționează determinând pancreasul să producă mai multă insulină și mai puțin glucagon. Substanța, metformină, acționează ajutând organismul să folosească mai bine insulina. Acest medicament s-a dovedit că reduce concentrația de zahăr din sânge, ceea ce poate ajuta la prevenirea complicațiilor ce apar din cauza diabetului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Icandra

Nu utilizați Icandra

- dacă sunteți alergic la vildagliptin, metformină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6). Dacă presupuneți că puteți fi alergic la oricare dintre acestea, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza Icandra.
- dacă aveți diabet zaharat neținut sub control, de exemplu cu hiperglicemie severă (cantitate crescută de glucoză în sânge), greață, vărsături, diaree, scădere rapidă în greutate, acidoză lactică (vezi „Risc de acidoză lactică” de mai jos) sau cetoacidoză. Cetoacidoza este o afecțiune în care în sânge se acumulează substanțe numite „corpi cetonic” și care poate duce la precomă diabetică. Simptomele includ dureri de stomac, respirație rapidă și profundă, somnolență sau respirație care capătă un miros neobișnuit de fructe.
- dacă ați suferit recent un atac cardiac, dacă suferiți de insuficiență cardiacă, aveți probleme grave ale circulației sanguine sau dificultăți de respirație care pot fi un semn al problemelor cardiace.
- dacă funcționarea rinichilor dumneavoastră este sever redusă.
- dacă aveți o infecție severă sau sunteți grav deshidratat (ați pierdut multă apă din organism).
- dacă urmează să efectuați o radiografie cu o substanță de contrast (un anumit tip de radiografie care implică un colorant injectabil). De asemenea, vă rugăm să citiți informații despre aceasta la subpunctul „Atenționări și precauții”.
- dacă suferiți de probleme hepatice.
- în cazul în care consumați alcool etilic în exces (fie în fiecare zi, fie numai din când în când).
- dacă alăptați (vezi, de asemenea, „Sarcina și alăptarea”).

Atenționări și precauții

Risc de acidoză lactică

Icandra poate cauza o reacție adversă foarte rară, dar foarte gravă, numită acidoză lactică, mai ales dacă rinichii dumneavoastră nu funcționează corect. Riscul de apariție a acidozei lactice este de asemenea crescut în caz de diabet zaharat neținut sub control, infecții grave, repaus alimentar prelungit sau consum de alcool etilic, deshidratare (vezi informațiile suplimentare de mai jos), probleme la nivelul ficatului și orice afecțiuni medicale în care o parte a corpului beneficiază de un aport redus de oxigen (de exemplu boală de inimă acută severă).

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului pentru instrucțiuni suplimentare.

Încetați să luați Icandra pentru o perioadă scurtă dacă aveți o afecțiune care poate fi asociată cu deshidratare (pierdere semnificativă de lichide din corp), de exemplu vărsături severe, diaree, febră, expunere la căldură sau dacă beți mai puține lichide decât în mod normal. Adresați-vă medicului pentru instrucțiuni suplimentare.

Încetați să luați Icandra și adresați-vă imediat unui medic sau celui mai apropiat spital dacă manifestați unele dintre simptomele de acidoză lactică, deoarece această afecțiune poate duce la comă.

Simptomele de acidoză lactică includ:

- vărsături
- dureri de stomac (dureri abdominale)
- crampe musculare
- o senzație generală de rău, cu oboseală severă
- dificultăți de respirație
- scădere a temperaturii corpului și a frecvenței bătăilor inimii

Acidoza lactică reprezintă o urgență medicală și trebuie tratată în spital.

Icandra nu este un substitut pentru insulină. Prin urmare, nu trebuie să vi se administreze Icandra pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1.

Înainte să utilizați Icandra, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă aveți sau ați avut o boală a pancreasului.

Înainte să utilizați Icandra, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați un medicament antidiabetic cunoscut sub denumirea de sulfoniluree. Este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să vă reducă doza de sulfoniluree atunci când o luați în asociere cu Icandra pentru a evita scăderea concentrației de glucoză din sânge (hipoglicemie).

Dacă ați luat vildagliptin înainte, dar a trebuit să întrerupeți tratamentul din cauza bolii hepatice, nu trebuie să luați acest medicament.

Leziunile cutanate diabetice reprezintă o complicație frecventă a diabetului zaharat. Sunteți sfătuit să respectați recomandările de îngrijire a pielii și a piciorului pe care vi le dau medicul dumneavoastră sau asistenta. De asemenea, sunteți sfătuit să acordați atenție specială apariției noilor pustule sau ulceratii, în timp ce luați Icandra. Dacă acestea apar, trebuie să vă adresați neapărat medicul dumneavoastră.

Dacă trebuie să vi se efectueze o intervenție chirurgicală majoră, trebuie să încetați să luați Icandra în timpul acesteia și un timp după procedură. Medicul dumneavoastră va decide când trebuie să încetați și când veți relua tratamentul cu Icandra.

Înainte de începerea tratamentului cu Icandra se va efectua un test de determinare a funcției ficatului dumneavoastră, la intervale de trei luni în primul an și periodic după aceea. Astfel, semnele unor valori mari ale enzimelor ficatului pot fi detectate cât mai curând posibil.

În timpul tratamentului cu Icandra, medicul dumneavoastră vă va verifica funcționarea rinichilor cel puțin o dată pe an sau mai frecvent, dacă sunteți vârstnic și/sau dacă funcția rinichilor dumneavoastră se deteriorează.

Medicul dumneavoastră vă va efectua periodic analize ale sângelui și urinei pentru a determina cantitatea de zahăr.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea Icandra la copii și adolescenți cu vârsta de până la 18 ani.

Icandra împreună cu alte medicamente

Dacă trebuie să vi se efectueze în fluxul de sânge o injecție cu o substanță de contrast care conține iod, de exemplu în contextul unei radiografii sau al unei scanări, trebuie să încetați să luați Icandra înaintea injecției sau la momentul acesteia. Medicul dumneavoastră va decide când trebuie să încetați și când veți relua tratamentul cu Icandra.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Este posibil să aveți nevoie de analize mai frecvente ale glicemiei și ale funcției rinichilor sau poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze doza de Icandra. Este important mai ales să menționați următoarele:

- glucocorticoizi utilizați, în general, pentru tratarea inflamațiilor
- beta-2 agoniști utilizați, în general, pentru tratarea tulburărilor respiratorii
- alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului zaharat
- medicamente care cresc cantitatea de urină eliminată (diuretice)
- medicamente utilizate pentru tratarea durerii și a inflamației (AINS și inhibitori COX-2, de exemplu ibuprofen și celecoxib)
- anumite medicamente pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute (inhibitori ECA și antagoniști ai receptorilor de angiotensină II)
- anumite medicamente care afectează tiroida, sau
- anumite medicamente care afectează sistemul nervos.

Icandra împreună cu alcool

Evitați consumul excesiv de alcool etilic în timp ce luați Icandra, deoarece acesta poate crește riscul de acidoză lactică (vezi pct. „Atenționări și precauții”).

Sarcina și alăptarea

- Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre riscul potențial al administrării Icandra în timpul sarcinii.
- Nu utilizați Icandra dacă sunteți gravidă sau alăptați (vezi și “Nu utilizați Icandra”).

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dacă simțiți amețeli în timp ce utilizați Icandra, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje.

3. Cum să utilizați Icandra

Cantitatea de Icandra pe care trebuie să o utilizeze diferite persoane variază în funcție de starea acestora. Medicul dumneavoastră vă va spune exact câte comprimate de Icandra trebuie să luați.

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de un comprimat filmat de 50 mg/850 mg sau de 50 mg/1000 mg, administrată de două ori pe zi.

Dacă funcționarea rinichilor dumneavoastră este redusă, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză mai mică. De asemenea, dacă luați un medicament antidiabetic cunoscut sub denumirea de sulfoniluree, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză mai mică.

Medicul dumneavoastră vă poate prescrie acest medicament pentru a-l lua singur sau împreună cu alte medicamente care scad concentrația de zahăr din sângele dumneavoastră.

Când și cum să luați Icandra

- Înghițiți comprimatele întregi, cu un pahar cu apă.
- Luați un comprimat dimineața și pe celălalt seara cu sau imediat după masă. Administrarea comprimatelor imediat după masă va scădea riscul unei tulburări gastrice.

Continuați să respectați orice recomandări referitoare la regimul alimentar pe care vi le-a dat medicul dumneavoastră. În mod special, dacă urmați un regim alimentar diabetic de control al greutateii, continuați acest regim în timpul administrării Icandra.

Dacă utilizați mai mult Icandra decât trebuie

Dacă luați prea multe comprimate de Icandra, sau dacă altcineva ia comprimatele dumneavoastră, **discutați imediat cu un medic sau un farmacist**. Poate fi necesară îngrijire medicală. Dacă trebuie să mergeți la un medic sau la spital, luați cutia și acest prospect cu dumneavoastră.

Dacă uitați să utilizați Icandra

Dacă uitați să luați un comprimat, luați-l la următoarea dumneavoastră masă, cu excepția cazului în care urmează oricum să luați unul în acel moment. Nu luați o doză dublă (două comprimate odată) pentru a compensa comprimatul uitat.

Dacă încetați să utilizați Icandra

Continuați să luați acest medicament atâta timp cât vă prescrie medicul dumneavoastră pentru a vă putea controla nivelul de zahăr din sânge. Nu opriți administrarea Icandra decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să faceți asta. Dacă aveți întrebări despre cât timp trebuie să luați acest medicament, discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Trebuie să **întrerupeți tratamentul cu Icandra și să mergeți imediat la medicul dumneavoastră** dacă prezentați următoarele reacții adverse:

- **Acidoză lactică** (foarte rar: pot afecta până la 1 din 10000 persoane): Icandra poate cauza o reacție adversă foarte rară (poate afecta până la 1 utilizator din 10000), dar foarte gravă, numită acidoză lactică (vezi pct. „Atenționări și precauții”). Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să **încetați să luați Icandra și să vă adresați imediat unui medic sau celui mai apropiat spital**, deoarece acidoza lactică poate duce la comă.
- Edem angioneurotic (rar: pot afecta până la 1 din 1000 persoane): simptomele includ umflarea feței, limbii sau gâtului, dificultăți la înghițire, dificultăți ale respirației, apariția bruscă de erupții pe piele sau urticarie, deoarece pot indica o reacție numită „edem angioneurotic”.
- Boală hepatică (hepatită) (rar): simptomele includ îngălbenirea pielii sau ochilor, greața, pierderea poftei de mâncare sau urina închisă la culoare, deoarece pot indica o boală hepatică (hepatită).
- Inflamația pancreasului (pancreatită) (cu frecvența necunoscută): Simptomele includ durere severă și persistentă la nivelul abdomenului (zona stomacului), care poate merge spre spate, însoțită sau nu de greață și vărsături.

Alte reacții adverse

Unii pacienți au avut următoarele reacții adverse când au utilizat Icandra:

- Foarte frecvente (pot afecta peste 1 din 10 persoane): greață, vărsături, diaree, dureri în și în jurul stomacului (dureri abdominale), lipsa poftei de mâncare.
- Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane): amețală, durere de cap, tremor care nu poate fi controlat, gust metalic, valoare mică a glucozei sanguine.
- Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane): durere articulară, oboseală, constipație, mâini, glezne sau picioare umflate (edem).
- Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane): durere în gât, secreție nazală, febră; semne ale unor valori mari de acid lactic în sânge (cunoscute sub numele de acidoză lactică), cum sunt somnolență sau amețală, greață sau vărsături severe, dureri abdominale, bătăi cardiace neregulate sau puternice, respirație rapidă; înroșirea pielii, mâncărime; valori scăzute ale vitaminei B12 (paloare, oboseală, simptome mentale cum sunt confuzia sau tulburări de memorie).

Unii pacienți au prezentat următoarele reacții adverse când au utilizat Icandra și o sulfoniluree:

- Frecvente: amețeli, tremor, slăbiciune, concentrație scăzută de glucoză în sânge, transpirație excesivă.

Unii pacienți au prezentat următoarele reacții adverse când au utilizat Icandra și insulină:

- Frecvente: durere de cap, frisoane, greață (stare de rău), concentrație scăzută de glucoză în sânge, senzație de arsură în capul pieptului.
- Mai puțin frecvente: diaree, flatulență.

După punerea pe piață a acestui medicament, au fost raportate și următoarele reacții adverse:

- Cu frecvența necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile): erupție pe piele, însoțită de senzație de mâncărime, inflamație a pancreasului, descumamarea localizată a pielii sau vezicule, durere la nivelul mușchilor.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Icandra

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
- A se păstra în ambalajul original (blister) pentru a fi protejat de umiditate.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Icandra

- Substanțele active sunt vildagliptin și clorhidrat de metformină.
- Fiecare comprimat filmat de Icandra 50 mg/850 mg conține vildagliptin 50 mg și clorhidrat de metformină 850 mg (echivalent cu metformină 660 mg).
- Fiecare comprimat filmat de Icandra 50 mg/1000 mg conține vildagliptin 50 mg și clorhidrat de metformină 1000 mg (echivalent cu metformină 780 mg).
- Celelalte componente sunt: hidroxipropilceluloză, stearat de magneziu, hipromeloză, dioxid de titan (E 171), oxid galben de fer (E 172), macrogol 4000 și talc.

Cum arată Icandra și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate Icandra 50 mg/850 mg sunt comprimate ovale, de culoare galbenă, inscripționate cu „NVR” pe o față și „SEH” pe cealaltă.

Comprimatele filmate de Icandra 50 mg/1000 mg sunt comprimate ovale, de culoare galben-închis, inscripționate cu „NVR” pe o față și „FLO” pe cealaltă.

Icandra este disponibil în cutii conținând 10, 30, 60, 120, 180 sau 360 comprimate filmate și în ambalaje colective care conțin 120 (2x60), 180 (3x60) sau 360 (6x60) comprimate filmate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj și concentrațiile să fie disponibile în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>