

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Icandra 50 mg/850 mg филмирани таблетки  
Icandra 50 mg/1000 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Icandra 50 mg/850 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg вилдаглиптин (*vildagliptin*) и 850 mg метформин хидрохлорид (*metformin hydrochloride*) (еквивалентни на 660 mg метформин).

Icandra 50 mg/1000 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg вилдаглиптин (*vildagliptin*) и 1000 mg метформин хидрохлорид (*metformin hydrochloride*) (еквивалентни на 780 mg метформин).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Icandra 50 mg/850 mg филмирани таблетки

Жълта, елипсоидна филмирана таблетка със скосени ръбове, с напечатани “NVR” от едната страна и “SEN” от другата.

Icandra 50 mg/1000 mg филмирани таблетки

Тъмножълта, елипсоидна филмирана таблетка със скосени ръбове, с напечатани “NVR” от едната страна и “FLO” от другата.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Icandra е показан за лечение на възрастни пациенти със захарен диабет тип 2:

- Icandra е показан за лечение на възрастни пациенти, при които не е възможно да се постигне задоволителен гликемичен контрол, при максимално поносимата за тях доза перорално приложен метформин или при пациенти, които вече са лекувани с комбинацията вилдаглиптин и метформин под формата на отделни таблетки.
- Icandra е показан в комбинация със сулфанилурейно производно (т.е. тройна комбинирана терапия), в допълнение към диетата и упражненията, при възрастни пациенти, при които не е постигнат адекватен контрол с метформин и сулфанилурейно производно.
- Icandra е показан като тройна комбинирана терапия с инсулин, в допълнение към диетата и упражненията за подобряване на гликемичния контрол при възрастни пациенти, при които постоянната доза инсулин и метформин, приложени самостоятелно не постигат адекватен гликемичен контрол.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

#### Възрастни с нормална бъбречна функция ( $GFR \geq 90$ ml/мин)

Дозата при антихипергликемичната терапия с Icacandra трябва да бъде индивидуализирана въз основа на текущата схема на пациента, ефективността и поносимостта, като не се превишава максималната препоръчителна дневна доза от 100 mg вилдаглиптин. Icacandra може да се започне или като таблетка от 50 mg/850 mg или като таблетка от 50 mg/1000 mg, приложена два пъти дневно, една таблетка сутрин и една вечер.

- При пациенти, при които не е постигнат адекватен контрол с максималната поносима доза метформин, прилаган като монотерапия:

Началната доза на Icacandra трябва да предоставя вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно (100 mg обща дневна доза) плюс дозата на метформин, приемана до момента.

- При пациенти, при които са прилагани едновременно вилдаглиптин и метформин като отделни таблетки:

Icacandra трябва да се започне в същите дози на вилдаглиптин и метформин, както приеманите до момента.

- При пациенти, при които не е постигнат адекватен контрол с двойна комбинация с метформин и сулфанилурейно производно:

Дозата на Icacandra трябва да предоставя вилдаглиптин в доза от 50 mg два пъти дневно (100 mg обща дневна доза), а дозата на метформин трябва да бъде подобна на приеманата до момента. Когато Icacandra се прилага в комбинация със сулфанилурейно производно, може да се има предвид по-ниска доза на сулфанилурейното производно, за да се намали риска от хипогликемия.

- При пациенти, при които не е постигнат адекватен контрол с двойна комбинирана терапия с инсулин и максимална поносима доза метформин:

Дозата на Icacandra трябва да предоставя вилдаглиптин в доза от 50 mg два пъти дневно (100 mg обща дневна доза), а дозата на метформин трябва да бъде подобна на дозата, приемана до момента.

Безопасността и ефикасността на вилдаглиптин и метформин, прилагани като тройна перорална терапия в комбинация с тиазолидиндион не са установени.

#### Специални групи пациенти

##### Старческа възраст ( $\geq 65$ години)

Тъй като метформин се екскретира през бъбреците, а пациентите в старческа възраст показват тенденция към намаляване на бъбречната функция, при пациентите в старческа възраст, които приемат Icacandra, редовно трябва да се проследява функцията на бъбреците (вж. точки 4.4 и 5.2).

##### Бъбречно увреждане

Преди започване на лечение с продукти, съдържащи метформин, трябва да се направи оценка на GFR стойностите, а след това - поне веднъж годишно. При пациенти с повишен риск от по-нататъшно прогресиране на бъбречно увреждане и при пациенти в старческа възраст трябва по-често да се прави оценка на бъбречната функция, например на всеки 3-6 месеца.

За предпочитане е максималната дневна доза метформин да бъде разделена на 2-3 дневни дози. Фактори, които могат да увеличат риска от лактатна ацидоза (вж. точка 4.4), трябва да бъдат преразгледани, преди да се обмисли започването на лечение с метформин при пациенти с  $GFR < 60$  ml/мин.

Ако не е достъпна дозова форма на Isandra с адекватно количество на активното вещество, вместо комбинация с фиксирани дози трябва да се използват отделните монокомпоненти.

GFR ml/min	Метформин	Вилдаглиптин
60-89	Максималната дневна доза е 3000 mg. Може да се обмисли намаляване на дозата при влошаване на бъбречната функция.	Не се налага коригиране на дозата.
45-59	Максималната дневна доза е 2000 mg. Началната доза е поне половината от максималната доза.	Максималната дневна доза е 50 mg.
30-44	Максималната дневна доза е 1000 mg. Началната доза е поне половината от максималната доза.	
<30	Метформин е противопоказан.	

#### *Чернодробно увреждане*

Isandra не трябва да се прилага при пациенти с чернодробно увреждане, включително тези със стойности на аланин аминотрансфераза (АЛАТ) или аспартат аминотрансферазата (АСАТ) преди започване на лечението > 3 пъти горната граница на нормалното (ГН) (вж. точки 4.3, 4.4 и 4.8).

#### *Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)*

Тъй като метформин се екскретира през бъбреците, а пациентите в старческа възраст показват тенденция към намаляване на бъбречната функция, при пациентите в старческа възраст, които приемат Isandra, редовно трябва да се проследява функцията на бъбреците (вж. точки 4.4 и 5.2).

#### *Педиатрична популация*

Не се препоръчва употребата на Isandra при деца и юноши (< 18 години). Безопасността и ефикасността на Isandra при деца и юноши (< 18 години) не са установени. Липсват данни.

#### Начин на приложение

Перорално приложение.

Приемането на Isandra с или веднага след хранене може да намали стомашно-чревните симптоми, свързани с метформин (вж. също точка 5.2).

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Всеки тип остра метаболитна ацидоза (като лактатна ацидоза, диабетна кетоацидоза)
- Диабетна прекома
- Тежка бъбречна недостатъчност (GFR < 30 ml/min) (вж. точка 4.4)
- Остри състояния, които могат да променят бъбречната функция, като:
  - дехидратация,
  - тежка инфекция,
  - шок,
  - вътресъдово приложение на йодирани контрастни вещества (вж. точка 4.4).
- Остро или хронично заболяване, което може да причини тъканна хипоксия, като:
  - сърдечна или дихателна недостатъчност,
  - скорошен миокарден инфаркт,
  - шок.
- Чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8)

- Остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм
- Кърмене (вж. точка 4.6)

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Общи

Icandra не е заместител на инсулина при инсулин-зависими пациенти и не трябва да се прилага при пациенти със захарен диабет тип 1.

##### Лактатна ацидоза

Лактатната ацидоза, много рядко, но сериозно метаболитно усложнение, най-често настъпва при остро влошаване на бъбречната функция, кардио-респираторно заболяване или сепсис. Натрупването на метформин настъпва при остро влошаване на бъбречната функция и увеличава риска от лактатна ацидоза.

В случай на дехидратация (тежка диария или повръщане, треска или намален прием на течности) трябва временно да се спре приема на метформин и е препоръчително да се установи връзка с медицински специалист.

Приемът на лекарствени продукти, които могат остро да увредят бъбречната функция (като антихипертензивни средства, диуретици и НСПВС) трябва да се започне с повишено внимание при пациенти, лекувани с метформин. Други рискови фактори за лактатна ацидоза са прекомерен прием на алкохол, чернодробна недостатъчност, недостатъчно контролиран диабет, кетоза, продължително гладуване и всякакви състояния, свързани с хипоксия, както и едновременната употреба на лекарствени продукти, които могат да причинят лактатна ацидоза (вж. точки 4.3 и 4.5).

Пациентите и/или болногледачите трябва да бъдат информирани за риска от лактатна ацидоза. Лактатната ацидоза се характеризира с ацидозна диспнея, коремна болка, мускулни крампи, астения и хипотермия последвани от кома. В случай на съмнение за симптоми пациентът трябва да спре приема на метформин и незабавно да потърси лекарска помощ. Диагностичните лабораторни находки са понижено кръвно рН (< 7,35), повишени нива на плазмения лактат (> 5 mmol/l) и повишена анионна разлика и съотношение лактат/пируват.

##### Приложение на йодирани контрастни вещества

Вътресъдовото приложение на йодирани контрастни вещества може да доведе до контраст-индуцирана нефропатия, водеща до натрупването на метформин и повишен риск от лактатна ацидоза. Метформин трябва да се спре преди или по време на процедурата за образна диагностика и не трябва да се възобновява до най-малко 48 часа след това, при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна (вж. точки 4.2 и 4.5).

##### Бъбречна функция

Преди започване на лечението трябва да се направи оценка на стойностите на GFR и редовно след това (вж. точка 4.2). Метформин е противопоказан при пациенти с GFR < 30 ml/мин и трябва да бъде временно спряно при наличие на състояния, които променят бъбречната функция (вж. точка 4.3).

##### Чернодробно увреждане

Пациенти с чернодробно увреждане, включително тези със стойности на АЛАТ или АСАТ преди започване на лечението > 3 пъти ГГН, не трябва да бъдат лекувани с Icandra (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.8).

### Проследяване на чернодробните ензими

Има съобщения за редки случаи на нарушена чернодробна функция (включително хепатит) след прием на вилдаглиптин. В тези случаи пациентите като цяло са без симптоми, без клинични последици и стойностите на изследванията за чернодробна функция (ИЧФ) се възвръщат до нормалните след прекратяване на лечението. Преди започване на лечението с Icacandra трябва да се проведат ИЧФ, за да се знае изходното ниво на пациента. По време на лечението с Icacandra чернодробната функция трябва да се наблюдава на тримесечни интервали през първата година и периодично след това. Пациентите, при които се повишат стойностите на трансаминазите, трябва да бъдат проследени чрез повторна оценка на чернодробната функция за потвърждаване на данните и след това ИЧФ да се правят често, докато отклоненията се върнат към нормалните стойности. Ако покачането на АСАТ или АЛАТ три пъти над ГГН, или повече, персистира, се препоръчва преустановяване на лечението с Icacandra. Пациентите, които развият иктер или други признаци, предполагащи нарушена чернодробна функция, трябва да прекратят лечението си с Icacandra.

След прекратяване на лечението с Icacandra и нормализиране на ИЧФ, лечението с Icacandra не трябва да се започва отново.

### Нарушения на кожата

При неклинични токсикологични изпитвания има съобщения за нарушения на кожата по крайниците при маймуни, в това число мехури и разязвявания (вж. точка 5.3). Въпреки че при клинични изпитвания не се наблюдава повишена честота на кожни лезии, съществува ограничен опит при пациенти с кожни усложнения, в резултат от диабет. Освен това има постмаркетингови съобщения за булозни и екфолиативни кожни лезии. Следователно, при спазване на рутинните здравни грижи за пациентите с диабет, се препоръчва мониторинг за нарушения на кожата като мехури или разязвявания.

### Остър панкреатит

Употребата на вилдаглиптин е свързана с риск от развитие на остър панкреатит. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерния симптом на остър панкреатит.

Ако се подозира наличие на панкреатит, приемът на вилдаглиптин трябва да се преустанови, ако се потвърди наличие на остър панкреатит, лечението с вилдаглиптин не трябва да се подновява. Необходимо е повишено внимание при пациенти, с анамнеза за прекаран остър панкреатит.

### Хипогликемия

Известно е, че сулфанилуреите може да предизвикат хипогликемия. Пациентите, приемащи вилдаглиптин в комбинация със сулфанилурейно производно могат да бъдат изложени на риск от възникване на хипогликемия. Поради тази причина, може да се обмисли прилагането на по-ниска доза на сулфанилурейното производно, за да се намали риска от възникване на хипогликемия.

### Операция

Метформин трябва да се спре по време на операция под обща, спинална или епидурална анестезия. Лечението може да бъде възобновено не по-рано от 48 часа след операцията или възобновяването на храненето през уста, и при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна.

## 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани официални проучвания за взаимодействия с Icandra. Следните данни отразяват информацията, налична за отделните активни вещества.

### Вилдаглиптин

Вилдаглиптин има нисък потенциал за взаимодействия при едновременното му прилагане с други лекарствени продукти. Тъй като вилдаглиптин не е субстрат на ензима цитохром Р (СУР) 450 и не инхибира, и не индуцира ензимите СУР 450, няма вероятност за взаимодействие с активни вещества, които са субстрати, инхибитори или индуктори на тези ензими.

Резултатите от клинични проучвания, проведени с пероралните антидиабетни продукти пиоглитазон, метформин и глибурид, в комбинация с вилдаглиптин, не показват клинично значими фармакокинетични взаимодействия в таргетната популация.

Проучвания за лекарствените взаимодействия с дигоксин (субстрат на Р-гликопротеин) и варфарин (субстрат на СУР2С9) при здрави индивиди не показват клинично значими фармакокинетични взаимодействия след едновременно прилагане с вилдаглиптин.

Проучвания за лекарствени взаимодействия при здрави индивиди са проведени с амлодипин, рамиприл, валсартан и симвастатин. При тези проучвания, след едновременно прилагане с вилдаглиптин, не се наблюдават клинично значими фармакокинетични взаимодействия. Това обаче, не е установено за прицелната популация.

### Комбинация с АСЕ инхибитори

Възможен е повишен риск от развитие на ангиоедем при пациенти със съпътстващ прием на АСЕ инхибитори (вж. точка 4.8).

Както и при другите перорални антидиабетни продукти, хипогликемичния ефект на вилдаглиптин може да бъде намален от определени активни вещества, включващи тиазиди, кортикостероиди, тироидни препарати и симпатомиметици.

### Метформин

#### Комбинации, които не се препоръчват

##### *Алкохол*

Алкохолната интоксикация се свързва с повишен риск от лактатна ацидоза, особено в случаи на гладуване, недохранване или чернодробна недостатъчност.

##### *Йодирани контрастни вещества*

Метформин трябва задължително да се спре преди или по време на процедурата за образна диагностика и не трябва да се възобновява до най-малко 48 часа след това, при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна (вж. точки 4.2 и 4.4).

##### *Катионни активни вещества*

Катионните активни вещества, които се елиминират посредством бъбречна тубулна секреция (напр. циметидин) могат да взаимодействат с метформин чрез конкуриране за обща транспортна система в бъбречните тубули и следователно да забавят елиминирането на метформин, което може да повиши риска от лактатна ацидоза. Изпитване при здрави доброволци показва, че циметидин, приложен в доза 400 mg два пъти дневно, увеличава системната експозиция на метформин (AUC) с 50%. Поради това, когато едновременно се прилагат катионни лекарствени продукти, които се елиминират чрез бъбречна тубулна секреция, трябва да се обмисли стриктно проследяване на гликемичния контрол, коригиране на дозата в рамките на препоръчаната дозировка и промяна в лечението на диабета (вж. точка 4.4).

#### Комбинации, които изискват предпазни мерки при употреба

Някои лекарствени продукти могат да се отразят неблагоприятно на бъбречната функция, което може да увеличи риска от лактатна ацидоза, например НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа (СОХ) II, АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти и диуретици, особено бримкови диуретици. При започването или употребата на такива продукти в комбинация с метформин е необходимо внимателно проследяване на бъбречната функция.

Глюкокортикоидите, бета-2-агонистите и диуретиците имат присъща хипергликемична активност. Пациентът трябва да бъде информиран за това и трябва да се извършва по-често проследяване на кръвната захар, особено в началото на лечението. Ако е необходимо, дозата на Icardra може да бъде коригирана по време на съпътстващото лечение и след преустановяването му.

Инхибиторите на ангиотензин конвертирация ензим (АСЕ) могат да понижат нивото на кръвната захар. Ако е необходимо, дозата на антихипергликемичния лекарствен продукт трябва да бъде коригирана по време на лечение с друг лекарствен продукт и при преустановяването му.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на Icardra при бременни жени. За вилдаглиптин експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност при високи дози. За метформин, проучванията при животни не показват репродуктивна токсичност. Експерименталните проучвания при животни проведени с вилдаглиптин и метформин не се показали доказателства за тератогенност, но са показали фетотоксични ефекти при токсични за майката дози (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Icardra не трябва да се използва по време на бременност.

### Кърмене

Проучванията при животни показват екскреция както на метформин, така и на вилдаглиптин в млякото. Не е известно дали вилдаглиптин се екскретира в кърмата, но метформин се екскретира в кърмата в малки количества. Поради потенциалния риск от хипогликемия на новороденото, свързана и с метформин и с липсата на данни за вилдаглиптин при хора, Icardra не трябва да се използва по време на кърмене (вж. точка 4.3).

### Фертилитет

Не са провеждани проучвания за ефекта на Icardra върху фертилитета при хора (вж. точка 5.3).

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, които получат замаяване, като нежелана реакция, трябва да избягват да шофират и да работят с машини.



## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Няма проведени клинични проучвания за лечение с Iсандра. Установено е, обаче, че биеквивалентността на Iсандра е както на едновременно приложени вилдаглиптин и метформин (вж. точка 5.2). Представените тук данни се отнасят за едновременното прилагане на вилдаглиптин и метформин, като вилдаглиптин е бил добавен към лечение с метформин. Не са провеждани проучвания, при които към лечение с вилдаглиптин е добавен метформин.

### Обобщение на профила на безопасност

По-голямата част от нежеланите реакции са леки и преходни, и не изискват преустановяване на лечението. Не е установена връзка между нежеланите реакции и възрастта, етническата принадлежност, продължителността на експозицията или дневната доза.

Има съобщения за редки случаи на нарушена чернодробна функция (включително хепатит) след прием на вилдаглиптин. В тези случаи пациентите като цяло са без симптоми, без клинични последици и стойностите на изследванията за чернодробна функция се възвръщат до нормалните след прекратяване на лечението. В данните от контролирани проучвания с монотерапия или адювантна терапия с продължителност до 24 седмици, честотата на повишаване на АЛАТ или АСАТ  $\geq 3$  пъти ГН (класифицирана като наличие при най-малко 2 последователни измервания или при финалната on-treatment визита) е 0,2%, 0,3% и 0,2% съответно за вилдаглиптин 50 mg веднъж дневно, вилдаглиптин 50 mg двукратно дневно и всички сравнителни лекарствени подукти. Тези повишавания на трансаминазите като цяло са безсимптомни, непрогресиращи по характер и не са свързани с холестаза или иктер.

При лечение с вилдаглиптин се съобщава за редки случаи на ангиоедем с честота сходна с тази на контролите. По-голяма част от случаите са съобщени, когато вилдаглиптин е прилаган в комбинация с АСЕ инхибитор. По-голямата част от събитията са леки по тежест и отзвучават при продължаване на лечението с вилдаглиптин.

### Таблично представяне на нежеланите реакции

Нежеланите реакции съобщавани при пациенти, които получават вилдаглиптин в двойнослепи проучвания, като монотерапия и допълваща терапия са изброени по-долу по системно-органна класификация и абсолютна честота. Нежеланите реакции изброени в Таблица 5 се основават на съществуващата информация в кратката характеристика на продукта метформин в ЕС. По честотата се дефинират като много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции съобщени при пациенти, които получават вилдаглиптин 100 mg дневно като допълваща терапия към метформин, сравнени с плацебо плюс метформин, при двойнослепи проучвания (N=208)**

<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
Чести	Хипогликемия
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Чести	Тремор
Чести	Главоболие
Чести	Замаяност
Нечести	Умора
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Чести	Гадене

*Описание на избрани нежелани реакции*

При контролирани клинични проучвания с комбинация вилдаглиптин 100 mg дневно плюс метформин не се съобщава за преустановяване на лечението поради нежелани реакции както в групата на вилдаглиптин 100 mg дневно плюс метформин така и в групата на плацебо плюс метформин.

При клинични изпитвания появата на хипогликемия е честа при пациенти, приемащи вилдаглиптин 100 mg дневно в комбинация с метформин (1%) и нечеста при пациенти, получаващи плацебо + метформин (0,4%). Не се съобщава за тежки епизоди на хипогликемия в терапевтичните групи с вилдаглиптин.

В хода на клинични изпитвания, теглото не се променя спрямо изходната стойност, когато вилдаглиптин 100 mg се добавя към метформин (+0,2 kg и -1,0 kg съответно, за вилдаглиптин и плацебо).

Клинични изпитвания с над 2-годишна продължителност не показват идентифициране на допълнителни, свързани с лекарствената безопасност сигнали или непредвидени рискове при добавяне на вилдаглиптин към метформин.

Комбинация със сулфанилурейно производно

**Таблица 2 Нежелани лекарствени реакции, съобщени при пациенти, които получават вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно в комбинация с метформин и сулфанилурейно производно (N=157)**

<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
Чести	Хипогликемия
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Чести	Замаяност, тремор
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Чести	Хиперхидроза
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Чести	Астения

*Описание на избрани нежелани реакции*

Не се съобщава за прекратяване на лечението поради възникване на нежелани реакции в терапевтичната група на вилдаглиптин + метформин + глимепирид спрямо 0,6% в терапевтичната група на плацебо + метформин + глимепирид.

Случаи на хипогликемия има и в двете терапевтични групи (5,1% за групата вилдаглиптин + метформин + глимепирид спрямо 1,9% за групата плацебо + метформин + глимепирид). В групата на вилдаглиптин се съобщава за един тежък случай на хипогликемия.

В края на проучването, ефектът върху средното телесно тегло е неутрален (+0,6 kg в групата на вилдаглиптин и -0,1 kg в групата на плацебо).

Комбинация с инсулин

**Таблица 3 Нежелани лекарствени реакции, съобщени при пациенти, които получават вилдаглиптин 100 mg дневно в комбинация с инсулин (с или без метформин) в хода на двойнослепи проучвания (N=371)**

<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
Чести	Понижение на кръвната захар
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Чести	Главоболие, треска
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Чести	Гадене, гастроезофагеална рефлуксна болест
Нечести	Диария, флатуленция

*Описание на избрани нежелани реакции*

В хода на контролирани клинични изпитвания, при които вилдаглиптин в доза от 50 mg два пъти дневно е прилаган в комбинация с инсулин, с или без метформин, общата честота на прекъсване на лечението поради възникване на нежелани реакции е 0,3% в терапевтичната група на вилдаглиптин и няма прекъсване на лечението в групата на плацебо.

Честотата на хипогликемия е подобна в двете терапевтични групи (14,0% в групата на вилдаглиптин спрямо 16,4% групата на плацебо). Двама пациенти съобщават за случаи на тежка хипогликемия в групата на вилдаглиптин и 6 пациента в групата на плацебо.

В края на проучването, ефектът върху средното телесно тегло е неутрален (+0,6 kg промяна спрямо изходната стойност в групата на вилдаглиптин и без промяна в теглото в групата на плацебо).

Допълнителна информация за отделните активни вещества на фиксираната комбинация

Вилдаглиптин

**Таблица 4 Нежелани лекарствени реакции съобщени при пациенти, които получават вилдаглиптин 100 mg дневно като монотерапия при двойнослепи проучвания (N=1 855)**

<b>Инфекции и инфестации</b>	
Много редки	Инфекции на горни дихателни пътища
Много редки	Назофарингит
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
Нечести	Хипогликемия
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Чести	Замаяност
Нечести	Главоболие
<b>Съдови нарушения</b>	
Нечести	Периферни отоци
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Нечести	Запек
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
Нечести	Артралгия

*Описание на избрани нежелани реакции*

Общата честота на преустановяване на лечението поради нежелани реакции, при контролирани проучвания с монотерапия, не е по-висока при пациенти лекувани с вилдаглиптин в доза 100 mg дневно (0,3%) в сравнение с приемащите плацебо (0,6%) или сравнителни продукти (0,5%).

В хода на сравнителни контролирани изпитвания като монотерапия, появата на хипогликемия е нечеста, докладвана при 0,4% (7 от 1 855) от пациентите, лекувани с вилдаглиптин 100 mg дневно, спрямо 0,2% (2 от 1 082) при пациентите в групите, лекувани с активен сравнителен лекарствен продукт или плацебо, без доклади за сериозни или тежки нежелани реакции.

В хода на клинични изпитвания, теглото не се променя спрямо изходната стойност, когато вилдаглиптин 100 mg дневно е прилаган като монотерапия (-0,3 kg и -1,3 kg, съответно за вилдаглиптин и плацебо).

Клинични изпитвания с 2-годишна продължителност не показват идентифициране на допълнителни, свързани с лекарствената безопасност сигнали или непредвидени рискове при прилагане на вилдаглиптин като монотерапия.

### Метформин

**Таблица 5 Нежелани лекарствени реакции за съставката метформин**

<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
Много редки	Намаляване на абсорбцията на витамин В <sub>12</sub> и лактатна ацидоза*
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Чести	Метален вкус
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Много чести	Гадене, повръщане, диария, коремна болка и липса на апетит
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	
Много редки	Отклонения в стойности на показателите за чернодробната функция или хепатит **
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Много редки	Кожни реакции като еритем, сърбеж или уртикария
*Намаляване на абсорбцията на витамин В <sub>12</sub> , с намаляване на серумното ниво, се наблюдава много рядко при пациенти на дългосрочно лечение с метформин. Трябва да се има предвид такава етиология, ако при пациент се развие мегалобластна анемия.	
**Наблюдавани са изолирани случаи на променени стойности на чернодробните функционални показатели или хепатит, които отшумяват след преустановяване на лечението с метформин.	

Стомашно-чревните нежелани реакции възникват най-често при започване на терапията и отзвучават спонтанно в повечето случаи. За да бъдат предотвратени се препоръчва дневната доза метформин да се раздели в два приема по време на, или след хранене. Бавното увеличаване на дозата може също да подобри стомашно-чревната поносимост.

Таблица 6 Постмаркетингови нежелани реакции

<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
С неизвестна честота	Панкреатит
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	
С неизвестна честота	Хепатит (обратим след спиране на приема на лекарствения продукт) Отклонения в чернодробните функционални показатели (обратими след спиране на приема на лекарствения продукт)
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
С неизвестна честота	Миалгия
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
С неизвестна честота	Уртикария Ексфолиативни и булозни кожни лезии, включително булезен пемфигоид

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

#### 4.9 Предозиране

Няма данни свързани с предозиране с Icsandra.

Вилдаглиптин

Информацията по отношение на предозиране с вилдаглиптин е ограничена.

Симптоми

Информацията за вероятните симптоми на предозиране с вилдаглиптин е получена от проучване за поносимост на увеличаваща се доза при здрави индивиди, на които е прилаган вилдаглиптин за 10 дни. При 400 mg е имало три случая на мускулни болки и отделни случаи на леки и преходни парестезии, висока температура, отоци и преходно повишаване на нивото на липазата. При 600 mg едно лице е получило оток на стъпалата и ръцете, и повишаване на нивата на креатинфосфокиназата (КФК), АСАТ, С-реактивния протеин (CRP) и миоглобина. Три други лица са получили отоци по ходилата, в два от случаите с парестезии. Всички симптоми и отклонения в лабораторните показатели отзвучават без лечение след преустановяване приема на изследвания лекарствен продукт.

Метформин

Предозиране с висока доза метформин (или при съпътстващ риск от лактатна ацидоза) може да доведе до лактатна ацидоза, която представлява спешно състояние и трябва да се лекува в болница.

## Лечение

Най-ефективния метод за отстраняване на метформин е хемодиализата. Вилдаглиптин, обаче, не може да бъде отстранен чрез хемодиализа, но основния му метаболит след хидролиза (LAY 151) може да се диализира. Препоръчва се поддържащо лечение.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на диабет, комбинация от перорални, понижаващи кръвната захар лекарства, АТС код: A10BD08

#### Механизъм на действие

Isandra комбинира две антихипергликемични средства с взаимно допълващи се механизми на действие за подобряване на гликемичния контрол при пациенти с диабет тип 2: вилдаглиптин, представител на класа лекарствени продукти стимулиращи клетките в островите на панкреаса и метформин хидрохлорид, представител на групата на бигванидите.

Вилдаглиптин, който спада към класа лекарствени продукти стимулиращи островните клетки в панкреаса, е мощен и селективен инхибитор на дипептидил пептидаза-4 (DPP-4). Метформин влияе основно чрез намаляване на ендогенното образуване на глюкоза в черния дроб.

#### Фармакодинамични ефекти

##### Вилдаглиптин

Вилдаглиптин действа основно чрез инхибиране на DPP-4, ензимът отговорен за разграждането на инкретиновите хормони GLP-1 (глюкагон подобен пептид-1) и GIP (глюкоза-зависим инсулинотропен полипептид).

Приложението на вилдаглиптин води до бързо и пълно инхибиране на активността на DPP-4, в резултат на което се повишават ендогенните нива на инкретиновите хормони GLP-1 и GIP, както на гладно така и след нахранване.

Посредством повишаване на ендогенните нива на тези инкретинови хормони, вилдаглиптин повишава чувствителността на бета клетките към кръвната захар, което води до подобряване на глюкоза-зависимата инсулинова секреция. Лечението с вилдаглиптин 50-100 mg дневно при пациенти с диабет тип 2 значимо подобрява показателите за бета-клетъчната функция, които включват НОМА-β (Homeostasis Model Assessment –β), съотношението проинсулин спрямо инсулин и измерването на реактивността на бета клетките при теста за толерантност при често даване на храна. При лица, които нямат диабет (нормогликемия), вилдаглиптин не стимулира секрецията на инсулин и не намалява нивото на кръвната захар.

Чрез повишаване на ендогенното ниво на GLP-1, вилдаглиптин повишава чувствителността на алфа клетките към кръвната захар, което води до по-адекватна на кръвната захар секреция на глюкагон.

Засиленото увеличаване на съотношението инсулин/глюкагон в хода на хипергликемия, поради повишено ниво на инкретинови хормони води до намаляване на синтеза на глюкоза от черния дроб, както на гладно, така и след нахранване, което води до намаляване на гликемията.

Известният ефект, че повишеното ниво на GLP-1 забавя стомашното изпразване не се наблюдава при лечение с вилдаглиптин.

### Метформин

Метформин е бигванид с антихипергликемичен ефект, който намалява стойностите на глюкоза в плазмата, както на гладно така и след нахранване. Той не стимулира секрецията на инсулин и поради това не води до хипогликемия или увеличаване на телесното тегло.

Метформин може да оказва своя глюкозо-понижаващ ефект посредством три механизма:

- посредством намаляване на образуването на глюкоза в черния дроб чрез инхибиране на глюконеогенезата и гликогенолизата;
- в мускулите посредством умерено изразено увеличаване на инсулиновата чувствителност, подобрявайки периферното поемане и усвояване на глюкозата;
- посредством забавяне на абсорбцията на глюкозата в червата.

Метформин стимулира вътреклетъчния синтез на гликоген, посредством повлияване на гликоген синтетазата и повишава транспортния капацитет на специфични типове мембранни глюкозни транспортери (GLUT-1 и GLUT-4).

При хора, независимо от влиянието си върху гликемията, метформин има благоприятни ефекти върху липидния метаболизъм. В средно- и дългосрочни клинични проучвания, при прием на терапевтични дози е показано, че: метформин понижава серумните нива на общия холестерол, LDL- холестерола и триглицеридите.

Проспективното, рандомизирано проучване UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) установява дългосрочните ползи от интензивния контрол на кръвната захар при пациенти с диабет тип 2. Анализът на резултатите при пациенти с наднормено тегло, лекувани с метформин след неуспех от лечение само с диета показват:

- значимо намаляване на абсолютния риск от всяко свързано с диабета усложнение в групата на метформин (29,8 събития/1 000 пациент-години) спрямо пациентите оставени само на диета (43,3 събития/1 000 пациент-години),  $p=0,0023$  и спрямо групите на комбинирана терапия със сулфонилурейни продукти и на монотерапия с инсулин (40,1 събития/1 000 пациент-години),  $p=0,0034$ ;
- значимо намаляване на абсолютния риск от свързана с диабета смъртност: метформин 7,5 събития/1 000 пациент-години, само на диета 12,7 събития/1 000 пациент-години,  $p=0,017$ ;
- значимо намаляване на абсолютния риск от обща смъртност: метформин 13,5 събития/1 000 пациент-години спрямо само на диета 20,6 събития/1 000 пациент-години ( $p=0,011$ ) и спрямо групите на комбинирана терапия със сулфонилурейни продукти и на монотерапия с инсулин 18,9 събития/1 000 пациент-години ( $p=0,021$ );
- значимо намаляване на абсолютния риск от инфаркт на миокарда: метформин 11 събития/1 000 пациент-години, само на диета 18 събития/1 000 пациент-години ( $p=0,01$ ).

### Клинична ефикасност и безопасност

Прибавянето на вилдаглиптин към лечението на пациенти, чийто гликемичен контрол не е задоволителен въпреки монотерапията с метформин, след 6-месечно лечение води до допълнително статистически значимо средно понижаване на стойностите на  $HbA_{1c}$  в сравнение с плацебо (разлики между групите от -0,7% до -1,1%, съответно, за вилдаглиптин 50 mg и 100 mg). Процентът на пациентите, които постигат понижаване на стойностите на  $HbA_{1c}$  с  $\geq 0,7\%$  спрямо изходните е статистически значимо по-висок в двете групи на вилдаглиптин плюс метформин (съответно 46% и 60%) спрямо групата на метформин плюс плацебо (20%).

В 24-седмично клинично изпитване, вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) е сравнен с пиоглитазон (30 mg веднъж дневно) при пациенти, при които не е постигнат адекватен гликемичен контрол с метформин (средна дневна доза: 2020 mg). Средното понижение на нивата на  $HbA_{1c}$ , при среден изходен  $HbA_{1c}$  от 8,4%, е -0,9% при добавяне на вилдаглиптин към метформин и -1,0% при добавяне на пиоглитазон към метформин. Средното повишаване на телесното тегло, наблюдавано при пациентите, приемащи пиоглитазон в допълнение към

метформин е +1,9 kg, спрямо +0,3 kg при пациентите, приемащи вилдаглиптин в допълнение към метформин.

В клинично изпитване с 2-годишна продължителност вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) е сравнен с глимепирид (до 6 mg/ден - средна доза през 2-те години: 4,6 mg) при пациенти, лекувани с метформин (средна дневна доза: 1894 mg). След 1 година средното понижение на нивата на HbA<sub>1c</sub> е -0,4% при добавяне на вилдаглиптин към метформин и -0,5% при добавяне на глимепирид към метформин, при среден изходен HbA<sub>1c</sub> от 7,3%. Промяната в телесното тегло при вилдаглиптин е -0,2 kg спрямо +1,6 kg при глимепирид. Честотата на случаите на хипогликемия е сигнификантно по-ниска в групата на вилдаглиптин (1,7%) в сравнение с групата на глимепирид (16,2%). В крайната точка на проучването (след 2 години) стойностите на HbA<sub>1c</sub> са подобни на изходните стойности в двете терапевтични групи, а различията по отношение на промяната в телесното тегло и случаите на хипогликемия се запазват.

В 52-седмично изпитване вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) е сравнен с гликлазид (средна дневна доза: 229,5 mg/ден) при пациенти, непостижали контрол с метформин (изходна доза на метформин 1928 mg/ден). След 1 година средното понижение на HbA<sub>1c</sub> е -0,81% при добавяне на вилдаглиптин към метформин (при среден изходен HbA<sub>1c</sub> 8,4%) и -0,85% при добавяне на гликлазид към метформин (при среден изходен HbA<sub>1c</sub> 8,5%); показана е статистически значима не по-малка ефикасност (95% CI -0,11 – 0,20). Промяната в телесното тегло е +0,1 kg при вилдаглиптин спрямо +1,4 kg при гликлазид.

В 24-седмично клинично изпитване е оценена ефикасността на фиксираната дозова комбинация от вилдаглиптин и метформин (постепенно титирирана до доза от 50 mg/500mg два пъти дневно или 50 mg/1000 mg два пъти дневно), приложена като първоначална терапия при пациенти, неприемали преди това други лекарства. Комбинацията вилдаглиптин/метформин 50 mg/1000 mg, приложена два пъти дневно, понижава HbA<sub>1c</sub> с -1,82%, вилдаглиптин/метформин 50 mg/500 mg, приложена два пъти дневно, с -1,61%, метформин 1000 mg, приложен два пъти дневно, с -1,36%, а вилдаглиптин 50 mg, приложен два пъти дневно, с -1,09 при изходен HbA<sub>1c</sub> 8,6%. Понижението на HbA<sub>1c</sub>, наблюдавано при пациенти с изходен HbA<sub>1c</sub> ≥10,0%, е по-голямо.

24-седмично, рандомизирано, двойносляпо, плацебо контролирано изпитване е проведено при 318 пациенти, за да оцени ефикасността и безопасността на вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) в комбинация с метформин (≥1500 mg дневно) и глимепирид (≥4 mg дневно). Вилдаглиптин в комбинация с метформин и глимепирид сигнификантно понижава HbA<sub>1c</sub> спрямо плацебо. Постигнатото с плацебо понижение на HbA<sub>1c</sub> спрямо изходната стойност от 8,8% е -0,76%.

24-седмично рандомизирано, двойносляпо, плацебо контролирано изпитване е проведено при 449 пациенти, за да оценти ефикасността и безопасността на вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) в комбинация с постоянна доза базален или смесен инсулин (средна дневна доза от 41 единици), със съпътстващ прием на метформин (N=276) или без съпътстващ прием на метформин (N=173). Вилдаглиптин в комбинация с инсулин сигнификантно понижава HbA<sub>1c</sub> спрямо плацебо. В общата популация коригираното спрямо плацебо понижение от средна изходната стойност на HbA<sub>1c</sub> 8,8%, е -0,72%. В подгрупите, лекувани инсулин, с или без съпътстващ прием на метформин, коригираното спрямо плацебо средно понижение на HbA<sub>1c</sub> е съответно -0,63% и -0,84%. Честотата на хипогликемия в общата популация е 8,4% и 7,2%, съответно в групите на вилдаглиптин и плацебо. При пациентите, приемащи вилдаглиптин, не се наблюдава повишаване на теглото (+0,2 kg), докато при приемащите плацебо се наблюдава понижение на теглото (-0,7 kg).

В друго 24-седмично проучване при пациенти с по-напреднал захарен диабет тип 2, при които не е постигнат адекватен контрол с лечението с инсулин (кратко и бързодействащ, средна инсулинова доза от 80 IU/дневно), средното понижение на HbA<sub>1c</sub> при добавяне на вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) към инсулина е статистически значимо по-голямо,



отколкото при комбинацията плацебо плюс инсулин (0,5% спрямо 0,2%). Честотата на хипогликемия е по-ниска в групата на вилдаглиптин, отколкото в плацебо групата (22,9% спрямо 29,6%).

#### Сърдечно-съдов риск

Мета анализ на независимо и предварително определените сърдечно-съдови нежелани събития от 37 фаза III и IV клинични изпитвания при монотерапия и комбинирана терапия, с продължителност над 2 години (средна експозиция 50 седмици за вилдаглиптин и 49 седмици за сравнителните продукти), показва, че лечението с вилдаглиптин не е свързано с повишаване на сърдечно-съдовия риск спрямо сравнителните продукти. Съставната крайна точка на предварително определените големи сърдечно-съдови събития (major adverse cardiovascular events – MACE), включително миокарден инфаркт, инсулт или смърт поради сърдечно-съдова причина, е подобна при вилдаглиптин спрямо комбинирани активни и плацебо сравнителни продукти [Относителен риск по Mantel–Haenszel (M-H RR) 0,82 (95% CI 0,61-1,11)]. MACE настъпва при 83 от 9 599 (0,86%) пациенти, лекувани с вилдаглиптин и при 85 от 7 102 (1,20%) пациенти, лекувани със сравнителен продукт. Оценката на всеки отделен компонент на MACE не показва повишен риск (подобен M-H RR). Събития с потвърдена сърдечна недостатъчност (CH), дефинирана като CH, изискваща хоспитализация, или новопоявила се CH, се съобщават при 41 (0,43%) от пациентите, лекувани с вилдаглиптин и при 32 (0,45%) от пациентите, лекувани със сравнителен продукт M-H RR 1,08 (95 CI 0,68-1,70).

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с вилдаглиптин в комбинация с метформин във всички подгрупи на педиатричната популация със захарен диабет тип 2 (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Icandra

#### Абсорбция

Доказана е биоеквивалентност на Icandra при три различни дозировки (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg и 50 mg/1 000 mg) спрямо комбинация от отделни таблетки вилдаглиптин и метформин хидрохлорид в съответстващите дози.

Храната не повлиява степента и скоростта на абсорбция на вилдаглиптин от Icandra. Скоростта и степента на абсорбция на метформин от Icandra 50 mg/1 000 mg са намалени, когато се прилага едновременно с храна, което се отразява в понижаване на  $C_{max}$  с 26%, AUC с 7% и забавяне на достигането на  $T_{max}$  (2,0 до 4,0 часа).

Последващото изложение отразява фармакокинетичните свойства на отделните активни вещества в Icandra.

### Вилдаглиптин

#### Абсорбция

След перорално приложение на гладно вилдаглиптин се абсорбира бързо с пикова плазмена концентрация наблюдавана на 1,7 час. Храната слабо забавя времето за достигане на пиковата плазмена концентрация до 2,5 часа, но не повлиява общата експозиция (AUC). Приложението на вилдаглиптин с храна води до понижаване на  $C_{max}$  (19%) спрямо приложение на гладно. Степента на промяна, обаче, не е клинично значима, така че вилдаглиптин може да се прилага с или без храна. Абсолютната бионаличност е 85%.

### Разпределение

Свързването на вилдаглиптин с плазмените протеини е слабо (9,3%) и вилдаглиптин се разпределя поравно между плазмата и червените кръвни клетки. Средния обем на разпределение на вилдаглиптин в стационарно състояние след интравенозно приложение ( $V_{ss}$ ) е 71 литра, което предполага екстраваскуларно разпределение.

### Биотрансформация

Метаболизмът е основният път на елиминиране на вилдаглиптин при хора, което се отнася за 69% от дозата. Основният метаболит (LAY 151) е фармакологично неактивен и е продукт на хидролизата на циано групата, съставлява 57% от дозата, последван от продукт на amidна хидролиза (4% от дозата). DPP-4 допринася частично за хидролизата на вилдаглиптин, което се основава на *in vivo* проучване, в което са използвани плъхове с дефицит на DPP-4. Вилдаглиптин не се метаболизира от CYP 450 ензимите до степен, която може да бъде определена. Следователно, не се очаква метаболитният клирънс на вилдаглиптин да се повлияе от едновременното приложение с CYP 450 инхибитори и/или индуктори. *In vitro* проучванията показват, че вилдаглиптин не инхибира/индуцира ензимите CYP 450. Ето защо, няма вероятност вилдаглиптин да повлиява метаболитния клирънс на едновременно прилаганите лекарства, метаболизирани от CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 или CYP 3A4/5.

### Елиминиране

След перорално приложение на [ $^{14}$ C] вилдаглиптин, приблизително 85% от дозата се екскретира в урината и 15% от дозата се възстановява във фецеса. Бъбречната екскреция на непроменен вилдаглиптин съставлява 23% от дозата след перорално приложение. След интравенозно приложение на здрави индивиди, общият плазмен и бъбречен клирънс на вилдаглиптин е, съответно, 41 и 13 л/час. Средният елиминационен полуживот след интравенозно приложение е приблизително 2 часа. Елиминационният полуживот след перорално приложение е приблизително 3 часа.

### Линейност/нелинейност

$C_{max}$  на вилдаглиптин и площта под кривата плазмена концентрация спрямо време (AUC) се повишават по приблизително доза-пропорционален начин в рамките на терапевтичния дозов интервал.

### Характеристики при пациентите

Пол: Не се наблюдават клинично значими разлики във фармакокинетиката на вилдаглиптин при здрави мъже и жени в широк диапазон на възраст и индекс на телесна маса (ИТМ). Инхибирането на DPP-4 от вилдаглиптин не се повлиява от пола.

Възраст: При здрави индивиди в старческа възраст ( $\geq 70$  години), общата експозиция на вилдаглиптин (100 mg веднъж дневно) се увеличава с 32%, с 18% повишаване на пиковата плазмена концентрация в сравнение със здрави млади индивиди (18-40 години). Счита се, обаче, че тези промени не са клинично значими. Инхибирането на DPP-4 от вилдаглиптин не се повлиява от възрастта.

Чернодробно увреждане: При пациенти с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане (Child-Plugh A-C) няма клинично значими промени (максимум ~30%) при експозицията на вилдаглиптин.

Бъбречно увреждане: При индивиди с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане системната експозиция на вилдаглиптин се увеличава ( $C_{max}$  8-66%; AUC 32-134%) и тоталния телесен клирънс намалява в сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция.

Етническа група: Ограничените данни предполагат, че етническата принадлежност не оказва голямо влияние върху фармакокинетиката на вилдаглиптин.

## Метформин

### Абсорбция

След перорален прием на метформин, максималната плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) се достига след около 2,5 часа. Абсолютната бионаличност на таблетка метформин от 500 mg при здрави индивиди е приблизително 50-60%. След перорален прием, неабсорбираната част, която се установява във фецеса е 20-30%.

След перорално приложение абсорбцията на метформин е насищаща и непълна. Приема се, че фармакокинетиката на абсорбцията на метформин не е линейна. При обичайните дози на метформин и схеми на прилагане, стационарна плазмена концентрация се достига в рамките на 24-48 часа и общо взето е под 1  $\mu\text{g/ml}$ . При контролирани клинични проучвания максималните плазмени нива на метформин ( $C_{max}$ ) не надвишават 4  $\mu\text{g/ml}$ , дори при максимални дози.

Храната слабо забавя и намалява степента на абсорбция на метформин. След приложение на доза от 850 mg пиковата плазмена концентрация е с 40% по-ниска, AUC е намалена с 25% и времето за достигане на пикова плазмена концентрация е удължено с 35 минути. Не е ясна клиничната значимост на това намаление.

### Разпределение

Свързването с плазмените протеини е незначително. Метформин се разпределя в еритроцитите. Средният обем на разпределение ( $V_d$ ) варира между 63 и 276 литра.

### Биотрансформация

Метформин се екскретира непроменен в урината. При хора не се установяват метаболити.

### Елиминиране

Метформин се елиминира чрез бъбречна екскреция. Бъбречния клирънс на метформин е  $> 400 \text{ ml/min}$ , което показва, че метформин се елиминира чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция. След перорален прием, привидния терминален елиминационен полуживот е приблизително 6,5 часа. При увредена бъбречна функция, бъбречният клирънс е намален пропорционално на креатининовия клирънс и поради това елиминационният полуживот е удължен, което води до повишено ниво на метформин в плазмата.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

При животни са проведени експериментални проучвания с продължителност до 13 седмици с комбинация от вещества, съдържащи се в Isandra. Не се установяват нови прояви на токсичност с тази комбинация. Следващите данни са установени в проучвания проведени с вилдаглиптин и метформин поотделно.

### Вилдаглиптин

При кучета се наблюдава удължаване на интракардиалното провеждане при доза, при която няма ефект, от 15 mg/kg (7-пъти над експозицията при хора въз основа на  $C_{max}$ ).

Кумулиране на пенести алвеоларни макрофаги в белите дробове се наблюдава при плъхове и мишки. Дозата, при която няма ефект при плъхове е 25 mg/kg (5-пъти над експозицията при хора въз основа на AUC) и 750 mg/kg при мишки (142-пъти над експозицията при хора).

Стомашно-чревните симптоми, особено меки изпражнения, изпражнения със слуз, диария и при по-високи дози кръв в изпражненията, са наблюдавани при кучета. Ниво, при което не се наблюдава ефект не е установено.

Вилдаглиптин не е мутагенен при конвенционалните *in vitro* и *in vivo* изследвания за генотоксичност.

Проучване за фертилитет и ранно ембрионално развитие при плъхове не дава данни за нарушения във фертилитета, репродукцията или ранното ембрионално развитие в резултат на лечението с вилдаглиптин. Ембрио-феталната токсичност е оценявана при плъхове и зайци. Повишена честота на вълнообразни ребра се наблюдава при плъхове във връзка с намалени параметри на телесното тегло на майчиния организъм с доза, при която няма ефект, от 75 mg/kg (10-пъти над експозицията при хора). При зайци, намалено телесно тегло и промени на скелета, показателни за забавяне в развитието, са отбелязани само при наличието на тежка токсичност за майчиния организъм с доза, при която няма ефект, 50 mg/kg (9 пъти над експозицията при хора). При плъхове е проведено пре- и постнатално проучване за развитие. Находки се наблюдават само във връзка с токсичност при майчиния организъм при  $\geq 150$  mg/kg и включват преходно намаляване на телесното тегло и намалена двигателна активност в F1 поколението.

Двугодишно проучване за карциногенност е проведено при плъхове при перорални дози до 900 mg/kg (приблизително 200 пъти експозицията при хора при максимално препоръчаната доза). Не се наблюдава повишаване на честотата на туморите, които биха могли да се отнесат към вилдаглиптин. Друго двугодишно проучване за карциногенност е проведено при мишки с перорални дози до 1 000 mg/kg. Повишената честота на аденокарцином на гърдата и хемангиосарком се наблюдава при доза, при която няма ефект, съответно, от 500 mg/kg (59 пъти експозицията при хора) и 100 mg/kg (16 пъти експозицията при хора). Счита се, че повишената честота на тези тумори при мишки не представлява значим риск за хората, въз основа на липсата на генотоксичност на вилдаглиптин и основния му метаболит, появата на туморите само при един вид и високите съотношения на системна експозиция, при която са наблюдавани туморите.

При 13-седмично проучване за токсичност при маймуни *супомолгус*, кожни лезии са отбелязани при дози  $\geq 5$  mg/kg/ден. Те се локализират винаги по крайниците (ръцете, ходилата, ушите и опашката). При 5 mg/kg/ден (приблизителен еквивалент на AUC експозицията при хора при доза 100 mg), са наблюдавани само мехури. Те са обратими независимо от това, че лечението е продължено и не са свързани с хистопатологични аномалии. Напукана кожа, лющеща се кожа, струпеи и рани на опашката с корелиращи хистопатологични промени са наблюдавани при дози  $\geq 20$  mg/kg/ден (приблизително 3 пъти AUC експозицията при хора при доза 100 mg). Некротични лезии на опашката се наблюдават при  $\geq 80$  mg/kg/ден. Кожните лезии не са обратими при маймуни лекувани с 160 mg/kg/ден по време на 4-седмичния възстановителен период.

### Метформин

Неклиничните данни за метформин не показват особен риск за хора на базата на конвенционални фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал и репродуктивна токсичност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Хидроксипропилцелулоза

Магнезиев стеарат

#### Филмово покритие

Хипромелоза

Титанов диоксид (E 171)

Железен оксид, жълт (E 172)

Макрогол 4000

Талк

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

PA/Alu/PVC/Alu 2 години

PCTFE/PVC/Alu 18 месеца

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка (блистер), за да се предпази от влага.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Алуминий/Алуминиев (PA/Alu/PVC/Alu) блистер

Предлага се в опаковки съдържащи 10, 30, 60, 120, 180 или 360 филмирани таблетки и в групови опаковки, съдържащи 120 (2 опаковки по 60), 180 (3 опаковки по 60) или 360 (6 опаковки по 60) филмирани таблетки.

Полихлоротрифлуороетилен (PCTFE)/PVC/Alu блистер

Предлага се в опаковки съдържащи 10, 30, 60, 120, 180 или 360 филмирани таблетки и в групови опаковки, съдържащи 120 (2 опаковки по 60), 180 (3 опаковки по 60) или 360 (6 опаковки по 60) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки и таблетки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Icandra 50 mg/850 mg филмирани таблетки

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 филмирани таблетки

EU/1/07/425/007-012  
EU/1/07/425/016-018  
EU/1/07/425/025-030  
EU/1/07/425/034-036

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 01 декември 2008 г.  
Дата на последно подновяване: 31 юли 2013 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Германия

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Актуализиран ПУР трябва да се подаде на всеки три години.



**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
СГЪВАЕМА КУТИЯ ЗА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Icandra 50 mg/850 mg филмирани таблетки  
vildagliptin/metformin hydrochloride

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 50 mg вилдаглиптин и 850 mg метформин хидрохлорид (еквивалентни на 660 mg метформин).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирана таблетка

10 филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки  
60 филмирани таблетки  
120 филмирани таблетки  
180 филмирани таблетки  
360 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка (блистер), за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Icandra 50 mg/850 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Icandra 50 mg/850 mg филмирани таблетки  
vildagliptin/metformin hydrochloride

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВИТЕ ОПАКОВКИ (БЕЗ BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Icandra 50 mg/850 mg филмирани таблетки  
vildagliptin/metformin hydrochloride

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 50 mg вилдаглиптин и 850 mg метформин хидрохлорид (еквивалентни на 660 mg метформин).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирана таблетка

60 филмирани таблетки. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка (блистер), за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/484/013	120 филмирани таблетки (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/014	180 филмирани таблетки (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/015	360 филмирани таблетки (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/031	120 филмирани таблетки (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/08/484/032	180 филмирани таблетки (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/08/484/033	360 филмирани таблетки (PCTFE/PVC/Alu)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Icandra 50 mg/850 mg



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВИТЕ ОПАКОВКИ (С BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Icandra 50 mg/850 mg филмирани таблетки  
vildagliptin/metformin hydrochloride

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 50 mg вилдаглиптин и 850 mg метформин хидрохлорид (еквивалентни на 660 mg метформин).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирана таблетка

Групова опаковка: 120 (2 опаковки по 60) филмирани таблетки.

Групова опаковка: 180 (3 опаковки по 60) филмирани таблетки.

Групова опаковка: 360 (6 опаковки по 60) филмирани таблетки.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка (блистер), за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/484/013	120 филмирани таблетки (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/014	180 филмирани таблетки (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/015	360 филмирани таблетки (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/031	120 филмирани таблетки (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/08/484/032	180 филмирани таблетки (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/08/484/033	360 филмирани таблетки (PCTFE/PVC/Alu)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Icandra 50 mg/850 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
СГЪВАЕМА КУТИЯ ЗА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Icandra 50 mg/1 000 mg филмирани таблетки  
vildagliptin/metformin hydrochloride

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 50 mg вилдаглиптин и 1 000 mg метформин хидрохлорид (еквивалентни на 780 mg метформин).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирана таблетка

10 филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки  
60 филмирани таблетки  
120 филмирани таблетки  
180 филмирани таблетки  
360 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка (блистер), за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Icandra 50 mg/1000 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Icandra 50 mg/1 000 mg филмирани таблетки  
vildagliptin/metformin hydrochloride

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВИТЕ ОПАКОВКИ (БЕЗ BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Icandra 50 mg/1 000 mg филмирани таблетки  
vildagliptin/metformin hydrochloride

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 50 mg вилдаглиптин и 1 000 mg метформин хидрохлорид (еквивалентни на 780 mg метформин).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирана таблетка

60 филмирани таблетки. Част от група опаковка. Да не се продава отделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка (блистер), за да се предпази от влага.



**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/484/016	120 филмирани таблетки (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/017	180 филмирани таблетки (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/018	360 филмирани таблетки (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/034	120 филмирани таблетки (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/08/484/035	180 филмирани таблетки (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/08/484/036	360 филмирани таблетки (PCTFE/PVC/Alu)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Icandra 50 mg/1000 mg

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВИТЕ ОПАКОВКИ (С BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Icandra 50 mg/1 000 mg филмирани таблетки  
vildagliptin/metformin hydrochloride

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 50 mg вилдаглиптин и 1 000 mg метформин хидрохлорид (еквивалентни на 780 mg метформин).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирана таблетка

Групова опаковка: 120 (2 опаковки по 60) филмирани таблетки.

Групова опаковка: 180 (3 опаковки по 60) филмирани таблетки.

Групова опаковка: 360 (6 опаковки по 60) филмирани таблетки.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка (блистер), за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/484/016	120 филмирани таблетки (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/017	180 филмирани таблетки (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/018	360 филмирани таблетки (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/034	120 филмирани таблетки (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/08/484/035	180 филмирани таблетки (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/08/484/036	360 филмирани таблетки (PCTFE/PVC/Alu)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Icandra 50 mg/1000 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

**Icandra 50 mg/850 mg филмирани таблетки**  
**Icandra 50 mg/1 000 mg филмирани таблетки**  
vildagliptin/metformin hydrochloride  
(вилдаглиптин/метформин хидрохлорид)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Icandra и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Icandra
3. Как да приемате Icandra
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Icandra
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Icandra и за какво се използва

Активните вещества в Icandra, вилдаглиптин и метформин, принадлежат към група лекарства наречени “перорални антидиабетни средства”.

Icandra се използва за лечение на възрастни пациенти с диабет тип 2. Този тип диабет също така е известен като инсулинонезависим захарен диабет.

Диабет тип 2 се развива, ако организма не произвежда достатъчно инсулин или, ако инсулинът, който организма произвежда не действа така добре, както би трябвало. Може също така да се развие, ако организма произвежда прекалено много глюкагон.

Както инсулина, така и глюкагона се произвеждат в панкреаса. Инсулинът спомага за понижаване на нивото на захарта в кръвта, особено след нахранване. Глюкагонът отключва процеса на произвеждане на захар от черния дроб, което води до повишаване на нивото на кръвната захар.

#### Как действа Icandra

Двете активни вещества вилдаглиптин и метформин спомагат за контрола на нивото на кръвната захар. Веществото вилдаглиптин действа така, че панкреаса да произвежда повече инсулин и по-малко глюкагон. Веществото метформин действа като подпомага организма да използва инсулина по по-добър начин. Установено е, че това лекарство понижава нивото на кръвната захар, което може да помогне за предотвратяване на усложненията на диабета.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Icandra

### Не приемайте Icandra

- ако сте алергични към вилдаглиптин, метформин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б). Ако мислите, че сте алергични към някоя от тях, говорете с Вашия лекар преди да приемете Icandra.
- ако имате неконтролиран диабет, например с тежка хипергликемия (висока кръвна захар), гадене, повръщане, диария, бърза загуба на тегло, лактатна ацидоза (вижте „Риск от лактатна ацидоза“ по-долу) или кетоацидоза. Кетоацидозата е състояние, при което веществата, наречени „кетонни тела“, се натрупват в кръвта и това може да доведе до диабетна прекома. Симптомите включват болки в стомаха, учестено и дълбоко дишане, сънливост или необичаен плодов аромат на дъха Ви.
- ако наскоро сте преживели сърдечен удар или ако имате сърдечна недостатъчност или сериозни проблеми с кръвообращението или затруднения в дишането, което може да бъде признак на сърдечни проблеми.
- ако имате силно намалена бъбречна функция.
- ако имате тежка инфекция или сериозно обезводняване (загубили сте много вода от организма си).
- ако Ви предстои контрастно рентгеново изследване (специфичен вид рентгеново изследване, което включва инжектиране на багрило). Моля вижте също информацията относно това в раздел “Предупреждения и предпазни мерки”.
- ако имате проблеми с черния дроб.
- ако пиете прекалено много алкохол (независимо дали всеки ден или само от време на време).
- ако кърмите (вижте също “Бременност и кърмене”).

### Предупреждения и предпазни мерки

#### Риск от лактатна ацидоза

Icandra може да причини много рядка, но много сериозна нежелана реакция, наречена лактатна ацидоза, особено ако бъбреците Ви не функционират правилно. Рискът от развитие на лактатна ацидоза се увеличава и при неконтролиран диабет, тежки инфекции, продължително гладуване или прием на алкохол, дехидратация (вижте още информация по-долу), чернодробни проблеми и всякакви състояния, при които част от тялото има намалено снабдяване с кислород (като остро протичаща тежка болест на сърцето).

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар за допълнителни указания.

**Спрете приема на Icandra за кратък период от време, ако имате заболяване, което може да бъде свързано с дехидратация** (значителна загуба на телесни течности) като тежко повръщане, диария, треска, излагане на топлина или ако пиете по-малко течности от нормалното. Говорете с Вашия лекар за допълнителни указания.

**Спрете приема на Icandra и незабавно се свържете с лекар или най-близката болница, ако имате някои от симптомите на лактатна ацидоза, тъй като това състояние може да доведе до кома.**

Симптомите на лактатна ацидоза включват:

- повръщане;
- болки в стомаха (коремни болки);
- мускулни спазми;
- общо усещане за неразположение, придружено с тежка умора;
- затруднено дишане;
- понижена телесна температура и пулс.

Лактатната ацидоза е състояние, изискващо спешна медицинска помощ, и трябва да се лекува в болница.

Icandra не замества инсулина. Поради тази причина Icandra не трябва да се прилага за лечение на захарен диабет тип 1.

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Icandra, ако имате или сте имали заболяване на панкреаса.

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Icandra, ако приемате противодиабетно лекарство, известно като сулфанилурейно лекарство. Вашият лекар може да поиска да намали дозата на сулфанилурейното лекарство, когато я приемате едновременно с Icandra, за да избегне риска от ниска кръвна захар (хипогликемия).

Ако сте приемали вилдаглиптин, но се е наложило да прекратите приема му поради чернодробно заболяване, не трябва да приемате това лекарство.

Диабетните кожни лезии са често усложнение на диабета. Препоръчва се да спазвате препоръките за грижи за кожата и краката, които сте получили от Вашия лекар или медицинска сестра. Също така се препоръчва да обръщате особено внимание на появата на нови мехури или рани, докато приемате Icandra. В случай, че се появят такива, трябва незабавно да се консултирате с Вашия лекар.

Ако Ви се налага да претърпите сериозна операция, трябва задължително да спрете приема на Icandra по време на и известно време след процедурата. Вашият лекар ще реши кога трябва да спрете и кога да възобновите лечението с Icandra.

Ще Ви бъде направено изследване за определяне функцията на черния дроб, преди започване на лечение с Icandra, на тримесечни интервали през първата година и периодично след това. Това е необходимо за да може, признаците на повишени чернодробни ензими да бъдат открити възможно най-скоро.

По време на лечението с Icandra Вашият лекар ще проверява бъбречната Ви функция поне веднъж годишно или по-често, ако сте в старческа възраст и/или ако имате влошена бъбречна функция.

Вашият лекар редовно ще изследва кръвта и урината Ви, за да определя стойностите на захарта.

### **Деца и юноши**

Не се препоръчва употребата на Icandra при деца и юноши на възраст под 18 години.

### **Други лекарства и Icandra**

Ако трябва да Ви бъде поставена инжекция с контрастно средство, съдържащо йод, в кръвообръщението, например в контекста на рентген или скенер, трябва да спрете приема на Icandra преди или по време на инжекцията. Вашият лекар ще реши кога трябва да спрете и кога да възобновите лечението с Icandra.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Може да се наложи по-често да се изследва глюкозата в кръвта и функционирането на бъбреците или Вашият лекар може да коригира дозата на Icandra. Изключително важно е да споменете следното:

- глюкокортикоиди, които основно се използват за лечение на възпаление;
- бета-2 агонисти, които основно се използват за лечение на дихателни заболявания;
- други лекарства, използвани за лечение на диабет;
- лекарства, които увеличават отделянето на урина (диуретици);
- лекарства, използвани за лечение на болка и възпаление (НСПВС и COX-2 инхибитори, като ибупрофен и целекоксиб);



- някои лекарства за лечение на високо кръвно налягане (АСЕ инхибитори и ангиотензин II рецепторни антагонисти);
- някои лекарства, действащи на тиреоидната жлеза;
- някои лекарства, действащи на нервната система.

### **Icandra с алкохол**

Избягвайте прекомерната употреба на алкохол докато приемате Icandra, тъй като това може да увеличи риска от лактатна ацидоза (моля вижте раздел „Предупреждения и предпазни мерки“).

### **Бременност и кърмене**

- Ако сте бременна, смятате че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Вашият лекар ще обсъди с Вас възможния риск от приема на Icandra по време на бременност.
- Не приемайте Icandra, ако сте бременна или кърмите (вижте също точка “Не приемайте Icandra”).

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

Ако чувствате замаяност по време на приема на Icandra, не шофирайте и не работете с инструменти и машини.

## **3. Как да приемате Icandra**

Количеството Icandra, което хората трябва да приемат е различно и зависи от тяхното състояние. Вашият лекар ще Ви каже точно каква доза Icandra да приемете.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е една филмирана таблетка от 50 mg/850 mg или 50 mg/1000 mg, приета два пъти дневно.

Ако имате намалена бъбречна функция, Вашият лекар може да Ви предпише по-ниска доза. Също така, ако приемате антидиабетно лекарство, наречено сулфанилурейя, Вашият лекар може да Ви предпише по-ниска доза.

Вашият лекар може да Ви предпише това лекарство самостоятелно или с определени други лекарства, които понижават нивото на кръвната захар.

### **Кога и как да приемате Icandra**

- Погълнете таблетката цяла с чаша вода
- Вземайте едната таблетка сутрин и другата вечер по време на или веднага след хранене. Приемането на таблетката веднага след хранене ще намали риска от дразнене на стомаха.

Продължавайте да спазвате всички съвети по отношение на диетата, която е назначена от Вашия лекар. Особено, ако сте на диета за контрол на телесното тегло при диабет, продължете да я спазвате, докато приемате Icandra.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Icandra**

Ако сте приели прекалено много таблетки Icandra, или ако някой друг приеме Вашите таблетки, **незабавно се свържете с Вашия лекар или фармацевт**. Може да се нуждаете от медицински грижи. Вземете опаковката и тази листовка с Вас, ако е необходимо да посетите лекар или да отидете в болница.

### **Ако сте пропуснали да приемете Icacandra**

Ако сте пропуснали да приемете таблетка, приемете я със следващото хранене, освен ако тогава не трябва да приемете следващата. Не вземайте двойна доза (две таблетки наведнъж), за да компенсирате пропуснатата таблетка.

### **Ако сте спрели приема на Icacandra**

Продължете да приемате това лекарство толкова дълго, колкото е предписано от Вашия лекар, за да продължите да контролирате нивото на Вашата кръвна захар. Не спирайте приема на Icacandra, освен ако Вашият лекар не Ви каже. Ако имате въпроси относно това, колко дълго да приемате това лекарство, говорете с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Трябва да **спрете приема на Icacandra и да се свържете с Вашия лекар незабавно**, в случай че получите следните нежелани реакции:

- Лактатна ацидоза (много рядка: може да засегне до 1 на 10 000 души): Icacandra може да доведе до много рядка (може да засегне до 1 потребител на 10 000), но много сериозна нежелана реакция, наречена лактатна ацидоза (вижте точка „Предупреждения и предпазни мерки“). Ако това се случи, трябва задължително да **спрете приема на Icacandra и незабавно да се свържете с лекар или най-близката болница**, тъй като лактатната ацидоза може да доведе до кома;
- Ангиоедем (рядка: може да засегне до 1 на 1 000 души): Симптомите включват подуване на лицето, езика или гърлото, затруднено преглъщане, затруднено дишане, внезапна поява на обрив или копривна треска, които може да сигнализират за реакция, известна като ”ангиоедем”;
- Чернодробно заболяване (хепатит) (рядко): Симптомите включват пожълтяване на кожата и очите, гадене, загуба на апетит или тъмно оцветяване на урината, които може да сигнализират за чернодробно заболяване (хепатит);
- Възпаление на панкреаса (панкреатит) (с неизвестна честота): Симптомите включват силна и персистираща болка в корема (в областта на стомаха), която може да ирадира към гърба, гадене и повръщане.

### **Други нежелани реакции**

Някои пациенти получават следните нежелани реакции, докато приемат Icacandra:

- Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души): гадене, повръщане, диария, болка в и около стомаха (коремна болка), загуба на апетит.
- Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души): замаяност, главоболие, треперене, което не може да се контролира, метален вкус, ниска кръвна захар.
- Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души): болки в ставите, умора, запек, подуване на ръцете, глезените и ходилата (оток).
- Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 души): възпалено гърло, хрема, треска; признаци за високо ниво на млечната киселина в кръвта (известно като лактатна ацидоза) като сънливост или замаяност, тежко изразено гадене или повръщане, коремна болка, неравномерен пулс или дълбоко, учестено дишане; зачервяване на кожата, сърбеж; понижено ниво на витамин В12 (бледност, умора, психични симптоми като обърканост или нарушения на паметта).

Някои пациенти получават следните нежелани реакции, докато приемат Icandra и сулфанилурейното лекарство:

- Чести: замаяност, тремор, слабост, ниска кръвна захар, прекомерно потене.

Някои пациенти получават следните нежелани реакции, докато приемат Icandra и инсулин:

- Чести: главоболие, втрисане, гадене (повдигане), ниска кръвна захар, киселини.
- Нечести: диария, газове.

Откакто продуктът е на пазара, се съобщават също така следните нежелани реакции:

- С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка): сърбящ обрив; възпаление на панкреаса; локализирано белене на кожата или образуване на мехури, мускулна болка.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Icandra**

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец след “EXP/ Годен до:”.
- Да не се съхранява над 30°C.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка (блистер), за да се предпази от влага.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Къкво съдържа Icandra**

- Активните вещества са: вилдаглиптин и метформин хидрохлорид.
- Всяка филмирана таблетка Icandra 50 mg/850 mg съдържа 50 mg вилдаглиптин и 850 mg метформин хидрохлорид (еквивалентни на 660 mg метформин).
- Всяка филмирана таблетка Icandra 50 mg/1 000 mg съдържа 50 mg вилдаглиптин и 1 000 mg метформин хидрохлорид (еквивалентни на 780 mg метформин).
- Другите съставки са: хидроксипропилцелулоза, магнезиев стеарат, хидромелоза, титанов диоксид (E 171), жълт железен оксид (E 172), макрогол 4000 и талк.

### **Как изглежда Icandra и какво съдържа опаковката**

Icandra 50 mg/850 mg филмирани таблетки са жълти, елипсовидни таблетки с “NVR” от едната страна и “SEH” от другата.

Icandra 50 mg/1 000 mg филмирани таблетки са тъмножълти, елипсовидни таблетки с “NVR” от едната страна и “FLO” от другата.

Icandra се предлага в опаковки, съдържащи 10, 30, 60, 120, 180 или 360 филмирани таблетки и в групови опаковки, съдържащи 120 (2x60), 180 (3x60) или 360 (6x60) филмирани таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във Вашата страна.

**Притежател на разрешението за употреба**

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

**Производител**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**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**

Apontis Pharma GmbH &  
Co. KG  
Tel: +49 2173 48 4949

**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

**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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>