

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Icandra 50 mg/850 mg filmovertrukne tabletter  
Icandra 50 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

### Icandra 50 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg vildagliptin og 850 mg metforminhydrochlorid (svarende til 660 mg af metformin).

### Icandra 50 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg vildagliptin og 1000 mg metforminhydrochlorid (svarende til 780 mg af metformin).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukket tablet.

### Icandra 50 mg/850 mg filmovertrukne tabletter.

Gul, oval, filmovertrukket tablet med skrå kant, præget med "NVR" på den ene side og "SEH" på den anden side.

### Icandra 50 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter

Mørkegul, oval, filmovertrukket tablet med skrå kant, præget med "NVR" på den ene side og "FLO" på den anden side.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Icandra er indiceret til behandling af type 2-diabetes mellitus:

- Icandra er indiceret til behandling af voksne patienter, der ikke opnår tilstrækkelig glykæmisk kontrol på monoterapi med den maksimalt tolererede dosis oral metformin, eller som allerede behandles med kombinationen af vildagliptin og metformin i form af separate tabletter.
- Icandra er indiceret i kombination med et sulfonylurinstof (dvs. trippelbehandling) som supplement til diæt og motion hos voksne patienter, der ikke opnår tilstrækkelig kontrol med metformin og et sulfonylurinstof.
- Icandra er indiceret som trippelbehandling med insulin som supplement til diæt og motion for at forbedre den glykæmiske kontrol hos voksne patienter, der ikke opnår tilstrækkelig glykæmisk kontrol med en stabil dosis insulin og metformin alene.

## 4.2 Dosering og administration

### Dosering

#### Voksne med normal nyrefunktion (GFR $\geq$ 90 ml/min)

Doseringen af antihyperglykæmisk behandling med Icandra bør individualiseres på basis af patientens aktuelle regime, effektivitet og tolerabilitet, uden at overskride den maksimalt anbefalede daglige dosis på 100 mg vildagliptin. Behandling med Icandra kan påbegyndes med én tablet på enten 50 mg/850 mg eller 50 mg/1000 mg to gange daglig, givet som en tablet om morgenen og en tablet om aftenen.

- Patienter, der er utilstrækkeligt kontrolleret med den maksimalt anbefalede dosis metformin som monoterapi:

Startdosis af Icandra bør gives som 50 mg vildagliptin to gange dagligt (i alt 100 mg dagligt) samt den dosis metformin, som allerede administreres.

- Patienter, der skifter fra samtidig administration af vildagliptin og metformin som separate tabletter:

Icandra bør initieres med de doser af vildagliptin og metformin, som allerede administreres.

- Patienter, der er utilstrækkeligt kontrolleret med en kombination af metformin og et sulfonylurinstof:

Icandra bør gives som 50 mg vildagliptin to gange dagligt (i alt 100 mg dagligt) sammen med en dosis metformin svarende til den dosis, der allerede administreres. Når Icandra anvendes i kombination med et sulfonylurinstof, kan en lavere dosis sulfonylurinstof overvejes for at nedsætte risikoen for hypoglykæmi.

- Patienter, der er utilstrækkeligt kontrolleret med en kombination af insulin og den maksimalt tolererede dosis metformin:

Icandra bør gives som 50 mg vildagliptin to gange dagligt (i alt 100 mg dagligt) sammen med en dosis metformin svarende til den dosis, der allerede administreres.

Sikkerheden og virkningen af vildagliptin og metformin som trippelbehandling i kombination med et glitazon er ikke klarlagt.

#### Særlige populationer

##### Ældre patienter ( $\geq$ 65 år)

Da metformin udskilles via nyrerne, og ældre patienter har en tendens til nedsat nyrefunktion, skal ældre patienter, der tager Icandra, have overvåget deres nyrefunktion regelmæssigt (se pkt. 4.4 og 5.2).

##### Nedsat nyrefunktion

GFR skal bestemmes, inden behandling med metforminholdige præparater iværksættes og derefter mindst én gang om året. Hos patienter med øget risiko for yderligere progression af nyreinsufficiens og hos ældre bør nyrefunktionen vurderes oftere, f.eks. hver 3.-6. måned.

Den maksimale daglige metformindosis skal helst fordeles på 2-3 doser. Faktorer, som kan øge risikoen for laktacidose (se pkt. 4.4), skal gennemgås, inden påbegyndelse af metforminbehandling overvejes hos patienter med GFR  $<$  60 ml/min.

Hvis der ikke findes en passende styrke af Icandra, bør enkeltstofferne anvendes enkeltvist i stedet for fastdosis-kombinationen.

GFR ml/min	Metformin	Vildagliptin
60-89	Den maksimale daglige dosis er 3.000 mg Dosisreduktion kan overvejes i forbindelse med tiltagende nedsættelse af nyrefunktionen.	Dosisjustering ikke nødvendig.
45-59	Den maksimale daglige dosis er 2.000 mg Startdosis er højst halvdelen af den maksimale dosis.	Maksimal daglig dosis er 50 mg.
30-44	Den maksimale daglige dosis er 1.000 mg Startdosen er højst halvdelen af den maksimale dosis.	
<30	Metformin er kontraindiceret.	

#### *Nedsat leverfunktion*

Icandra bør ikke anvendes til patienter med nedsat leverfunktion, inklusive dem der før behandlingstidspunktet har alanin-aminotransferase (ALAT) eller aspartat-aminotransferase (ASAT) > 3x den øvre normale grænseværdi (ULN) (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.8).

#### *Pædiatrisk population*

Icandra bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år. Icandras sikkerhed og virkning hos børn og unge (<18 år) er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Administration

Oral anvendelse.

Indtagelse af Icandra sammen med eller umiddelbart efter mad kan reducere de gastrointestinale symptomer, der sættes i forbindelse med metformin (se også pkt. 5.2).

### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Enhver type af akut metabolisk acidose (såsom laktatacidose, diabetisk ketoacidose)
- Diabetisk præ-koma
- Svær nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min) (se pkt. 4.4).
- Akutte tilstande, der eventuelt kan ændre nyrefunktionen, f.eks.
  - dehydrering
  - svær infektion
  - chok
  - intravaskulær administration af kontraststoffer, der indeholder iod (se pkt. 4.4)
- Akut eller kronisk sygdom, der kan medføre vævshypoksi, f.eks.
  - hjerte- eller åndedrætsinsufficiens
  - nyligt myokardieinfarkt
  - chok
- Nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8)
- Akut alkoholforgiftning, alkoholisme
- Amning (se pkt. 4.6)

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Generelt

Icandra er ikke en erstatning for insulin til insulinkrævende patienter og må ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes.

## Laktatacidose

Laktatacidose er en meget sjælden, men alvorlig metabolisk komplikation, som oftest indtræder ved akut forværring af nyrefunktionen eller ved kardiopulmonal sygdom eller sepsis. Ved akut forværring af nyrefunktionen akkumuleres metformin, hvilket øger risikoen for laktatacidose.

Patienterne skal informeres om, at i tilfælde af dehydrering (alvorlig diarré eller opkastning, feber eller nedsat væskeindtagelse) skal metforminbehandlingen afbrydes midlertidigt, og at det anbefales, at de kontakter en læge.

Lægemidler, som kan medføre akut nedsættelse af nyrefunktionen (såsom antihypertensiva, diuretika og NSAID'er), bør opstartes med forsigtighed hos patienter i behandling med metformin. Andre risikofaktorer for laktatacidose omfatter stort alkoholforbrug, leverinsufficiens, utilstrækkeligt kontrolleret diabetes, ketose, langvarig faste og enhver tilstand forbundet med hypoksi samt samtidig brug af lægemidler, der kan forårsage laktatacidose (se pkt. 4.3 og 4.4).

Patienter og/eller omsorgspersoner skal informeres om risikoen for laktatacidose. Laktatacidose er kendetegnet ved acidotisk dyspnø, mavesmerter, muskeltkræmper, asteni og hypotermi efterfulgt af koma. Patienterne skal informeres om at stoppe med at tage metformin og øjeblikkeligt søge lægehjælp ved symptomer, der kan give mistanke om laktatacidose. Diagnostiske laboratoriefund er nedsat pH i blodet (< 7,35), forhøjet laktatniveau i blodet (> 5 mmol/l) samt øget anion-gap og laktat/pyruvat-ratio.

### Administration af iodholdige kontrastmidler

Intravaskulær administration af iodholdige kontrastmidler kan medføre kontrastinduceret nefropati, resulterende i akkumulation af metformin og en øget risiko for laktatacidose. Behandling med metformin skal afbrydes forud for eller på tidspunktet for en billeddiagnostisk procedure og først genoptages efter mindst 48 timer, forudsat at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil, se pkt. 4.2 og 4.5.

## Nyrefunktion

GFR skal bestemmes inden behandlingsstart og regelmæssigt derefter, se pkt. 4.2. Metformin er kontraindiceret hos patienter med GFR < 30 ml/min, og behandlingen skal afbrydes midlertidigt ved tilstedeværelse af tilstande, der påvirker nyrefunktionen (se pkt. 4.3).

## Nedsat leverfunktion

Patienter med nedsat leverfunktion bør ikke behandles med Icandra, inklusive dem der før behandlingstidspunktet har ALAT eller ASAT > 3x ULN (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.8).

### Monitorering af leverenzzymer

Der er rapporteret sjældne tilfælde af leverdysfunktion med vildagliptin (inklusive hepatitis). I disse tilfælde var patienterne generelt asymptomatiske uden kliniske følgetilstande, og leverfunktionstests (LFTs) blev normale efter behandlingsophør. LFTs skal udføres før initiering af behandling med Icandra for at kende patientens *baseline*-værdi. Leverfunktionen skal monitoreres under behandling med Icandra med 3 måneders interval i det første år og derefter regelmæssigt. Patienter, som udvikler forhøjede transaminaseniveauer, skal monitoreres med en sekundær evaluering af leverfunktionen for at bekræfte resultatet og skal derefter følges med hyppige LFTs, indtil abnormaliteten/-erne er tilbage på normalen. Hvis en øgning i ASAT eller ALAT på 3x ULN eller derover varer ved, anbefales seponering af Icandra. Patienter, der udvikler gulsot eller andre symptomer, som tyder på leverdysfunktion, bør ophøre behandling med Icandra.

Efter behandlingsophør med Icandra og normalisering af LFT, bør behandling med Icandra ikke genoptages.

## Hudsygdomme

Hudlæsioner, herunder blære- og sår dannelse, er rapporteret for vildagliptin på abers ekstremiteter i non-kliniske toksikologi-undersøgelser (se pkt. 5.3). Selvom der ikke er set øget forekomst af hudlæsioner i kliniske forsøg, var der begrænset erfaring med patienter med diabetiske hudkomplikationer. Derudover er der efter markedsføringen rapporteret om bulløse og eksfoliative hudlæsioner. Det anbefales derfor - i overensstemmelse med rutinekontrol af diabetespatienten - at monitorere for hudlæsioner, såsom blære- eller sår dannelse.

## Akut pankreatitis

Anvendelse af vildagliptin er blevet forbundet med en risiko for udvikling af akut pankreatitis. Patienter bør informeres om de karakteristiske symptomer ved akut pankreatitis.

Hvis der er mistanke om pankreatitis, bør vildagliptin seponeres. Hvis akut pankreatitis bekræftes, må behandling med vildagliptin ikke genoptages. Forsigtighed skal udvises hos patienter med akut pankreatitis i anamnesen.

## Hypoglykæmi

Det er velkendt, at sulfonylurinstoffer forårsager hypoglykæmi. Patienter i behandling med vildagliptin i kombination med et sulfonylurinstof kan være i risiko for at udvikle hypoglykæmi. For at nedsætte risikoen for hypoglykæmi bør en lavere dosis sulfonylurinstof overvejes.

## Operation

Behandling med metformin skal afbrydes på tidspunktet for kirurgi under generel, spinal eller epidural anæstesi og må tidligst genoptages 48 timer efter kirurgi eller genoptagelse af oral ernæring og under forudsætning af, at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført nogen formelle interaktionsstudier med Icandra. De følgende udsagn afspejler derfor den tilgængelige information om de individuelle aktive substanser.

### Vildagliptin

Vildagliptin har lavt potentiale for interaktioner med samtidigt administrerede lægemidler. Vildagliptin er ikke et cytokrom P (CYP) 450-enzymsubstrat og hæmmer eller inducerer ikke CYP 450-enzym, og der vil derfor være lav risiko for interaktion med aktive stoffer, som er substrater, hæmmere eller induktorer af disse enzymer.

Resultaterne fra kliniske forsøg udført med de orale antidiabetika, pioglitazon, metformin og glyburid i kombination med vildagliptin har ikke vist nogen klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner hos målpopulationen.

Studier af lægemiddel-lægemiddel interaktioner med digoxin (P-glycoproteinsubstrat) og warfarin (CYP2C9-substrat) hos raske forsøgspersoner har ikke vist nogen klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner efter samtidig administration med vildagliptin.

Der er udført lægemiddel-lægemiddel-interaktionsstudier på raske forsøgspersoner med amlodipin, ramipril, valsartan og simvastatin. Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner efter samtidig administration med vildagliptin. Dette er dog ikke fastslået hos målpopulationen.

### Kombination med ACE-hæmmere

Der kan være en øget risiko for angioødem hos patienter, som samtidig tager ACE-hæmmere (se pkt. 4.8).

Som ved andre orale antidiabetika kan den hypoglykæmiske virkning af vildagliptin mindskes af visse aktive stoffer, herunder thiazider, kortikosteroider, thyroideaprodukter og sympatomimetika.

### Metformin

#### Kombination anbefales ikke

##### *Alkohol*

Alkoholintoksikation er forbundet med en øget risiko for laktatacidose, især i tilfælde af faste, fejlernæring eller leverinsufficiens.

##### *Iodholdige kontrastmidler*

Behandling med metformin skal afbrydes forud for eller på tidspunktet for billeddiagnostiske procedurer og først genoptages mindst 48 timer herefter, forudsat at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil, se pkt. 4.2 og 4.4.

##### *Kationiske lægemidler*

Kationiske lægemidler, der elimineres ved tubulær sekretion (f.eks. cimetidin) kan interagere med metformin ved at konkurrere om fælles tubulære transportsystemer og dermed forsinke eliminationen af metformin, hvilket kan forhøje risikoen for laktatacidose. Et studie med raske frivillige forsøgspersoner viste, at cimetidin, administreret som 400 mg daglig, øgede den systemiske eksponering af metformin (AUC) med 50 %. Derfor skal der udføres nøje overvågning af glykæmisk kontrol, dosisjustering inden for den anbefalede dosering og ændringer i diabetesbehandlingen. Overvågningen skal finde sted ved samtidig administration af kationiske lægemidler, der elimineres ved tubulær sekretion (se pkt. 4.4).

#### Kombinationer, der kræver sikkerhedsforanstaltninger

Visse lægemidler kan påvirke nyrefunktionen negativt, hvilket kan øge risikoen for laktatacidose, f.eks. NSAID'er, herunder selektive cyklooxygenase (COX) II-hæmmere, ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister og diuretika, især loop-diuretika. Ved initiering eller brug af sådanne præparater i kombination med metformin skal nyrefunktionen monitoreres tæt.

Glukokortikoider, beta-2-agonister og diuretika har indbygget hyperglykæmisk aktivitet. Patienten skal informeres, og der skal udføres mere hyppig overvågning af blodsukker, især i begyndelsen af behandlingen. Om nødvendigt skal dosis af Icandra eventuelt justeres under samtidig behandling og ved seponering.

ACE-hæmmere (angiotensin converting enzyme hæmmere) kan reducere blodsukkerniveauet. Om nødvendigt skal doseringen af det antihyperglykæmiske lægemiddel justeres under behandling med de andre lægemidler og ved seponering.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af Icandra til gravide kvinder. For vildagliptin har dyreforsøg påvist reproduktionstoksicitet ved høje doser. Dyreforsøg har ikke påvist reproduktionstoksicitet for metformin. De udførte dyreforsøg med vildagliptin og metformin har ikke vist tegn på teratogenicitet, men viste føtotoksicitet ved doser, der også viste maternal toksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Icandra bør ikke anvendes under graviditeten.

## Amning

Dyreforsøg har påvist udskillelse i mælk af både metformin og vildagliptin. Det er ukendt, om vildagliptin udskilles i human mælk, men metformin udskilles i små mængder i human mælk. På grund af både den potentielle risiko for neonatal hypoglykæmi relateret til metformin og manglen på humane data for vildagliptin, må Icandra ikke anvendes under amning (se pkt. 4.3).

## Fertilitet

Der er ikke udført studier vedrørende Icandra virkning på human fertilitet (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter, der oplever svimmelhed som en bivirkning, skal undgå at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

Der er ikke foretaget nogen terapeutiske kliniske forsøg med Icandra. Bioækvivalens for Icandra med samtidig administration af vildagliptin og metformin er imidlertid påvist (se pkt. 5.2). De data, der præsenteres her, vedrører samtidig administration af vildagliptin og metformin, hvor vildagliptin er tillægsbehandling til metformin. Der har ikke været foretaget studier af metformin som tillægsbehandling til vildagliptin.

## Oversigt over bivirkningsprofilen

De fleste bivirkninger var milde og forbigående og krævede ikke afbrydelser af behandlingen. Der blev ikke fundet nogen forbindelse mellem bivirkninger og alder, etnicitet, eksponeringsvarighed eller daglig dosis.

Der er rapporteret sjældne tilfælde af leverdysfunktion (inklusive hepatitis) med vildagliptin. I disse tilfælde var patienterne generelt asymptomatiske uden kliniske følgetilstande og leverfunktionstest blev normal efter ophør med behandlingen. I data fra kontrollerede monoterapi- og tillægsbehandlingsstudier i op til 24-ugers varighed var incidensen af ALAT- eller ASAT-forhøjelser  $> 3x$  ULN (klassificeret som til stede ved mindst 2 fortløbende målinger eller ved det sidste behandlingsbesøg) var 0,2 % for vildagliptin 50 mg en gang daglig, 0,3 % for vildagliptin 50 mg to gange daglig og 0,2 % for alle sammenligningsstofferne. Disse transaminaseforhøjelser var generelt asymptomatiske, ikke-progredierende og ikke associeret med kolestase eller gulsot.

Sjældne tilfælde af angioødem er rapporteret med vildagliptin med en frekvens, der svarer til kontrolgruppens. En større andel af tilfælde blev rapporteret, når vildagliptin blev administreret i kombination med en ACE-hæmmer. De fleste hændelser var milde og forsvandt ved fortsat vildagliptin-behandling.

## Skematisk oversigt over bivirkninger

De bivirkninger, der blev rapporteret hos patienter, der fik vildagliptin som monoterapi og tillægsbehandling i dobbeltblindede studier, er opført nedenfor efter organsystemklasse og absolut hyppighed. De bivirkninger, der er anført i tabel 5, er baseret på oplysninger, der er til rådighed i det produktresumé for metformin, der er tilgængeligt i EU. Hyppigheden defineres som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.



**Tabel 1 Bivirkninger, der blev rapporteret hos patienter, der fik vildagliptin 100 mg daglig som tillægsbehandling til metformin, sammenlignet med placebo plus metformin i dobbeltblindede studier (N=208)**

<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Almindelig	Hypoglykæmi
<b>Nervesystemet</b>	
Almindelig	Tremor
Almindelig	Hovedpine
Almindelig	Svimmelhed
Ikke almindelig	Træthed
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Almindelig	Kvalme

*Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*

I kontrollerede kliniske forsøg med kombinationen af vildagliptin 100 mg daglig plus metformin blev der ikke rapporteret nogen udtræden på grund af bivirkninger hverken i gruppen, der blev behandlet med vildagliptin 100 mg daglig plus metformin, eller i gruppen, der blev behandlet med placebo plus metformin.

I kliniske forsøg var hyppigheden af hypoglykæmi almindelig hos patienter, der fik vildagliptin kombineret med metformin (1 %), og ikke almindelig hos patienter, som fik placebo + metformin (0,4 %). Ingen alvorlige hypoglykæmihændelser blev rapporteret i vildagliptin-armene.

I kliniske forsøg ændrede vægten sig ikke fra *baseline*, når vildagliptin 100 mg daglig blev tilføjet metformin (+0,2 kg og -1,0 kg for henholdsvis vildagliptin og placebo).

Kliniske forsøg af op til over 2 års varighed viste ingen yderligere sikkerhedssignaler eller uforudsete risici, når vildagliptin blev føjet til metformin.

Kombination med et sulfonylurinstof

**Tabel 2 Bivirkninger, der blev rapporteret hos patienter, der fik vildagliptin 50 mg to gange dagligt i kombination med metformin og et sulfonylurinstof (N=157)**

<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Almindelig	Hypoglykæmi
<b>Nervesystemet</b>	
Almindelig	Svimmelhed, tremor
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Almindelig	Hyperhidrose
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Almindelig	Asteni

*Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*

Der blev ikke rapporteret om seponering grundet bivirkninger i vildagliptin + metformin + glimepirid-behandlingsgruppen *versus* 0,6 % i placebo + metformin + glimepirid-behandlingsgruppen.

Hyppigheden af hypoglykæmi var almindelig i begge behandlingsgrupper (5,1 % i vildagliptin + metformin + glimepirid-gruppen *versus* 1,9 % i placebo + metformin + glimepirid-gruppen). Et alvorligt hypoglykæmisk tilfælde blev rapporteret i vildagliptin-gruppen.

Ved afslutningen af studiet var virkningen på gennemsnits-kropsvægten neutral (+0,6 kg i vildagliptin-gruppen og -0,1 kg i placebo-gruppen).

### Kombination med insulin

**Tabel 3 Bivirkninger, der blev rapporteret hos patienter, der fik vildagliptin 100 mg dagligt i kombination med insulin (med eller uden metformin) i dobbeltblindede studier (N=371)**

<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Almindelig	Nedsat blodsukker
<b>Nervesystemet</b>	
Almindelig	Hovedpine, kulderystelser
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Almindelig	Kvalme, gastroøsofageal refluks sygdom
Ikke almindelig	Diarré, flatulens

#### *Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*

I kontrollerede kliniske studier med vildagliptin 50 mg to gange dagligt i kombination med insulin, med eller uden samtidig administration af metformin, var den samlede seponeringshyppighed grundet bivirkninger 0,3 % i vildagliptin-gruppen og 0 i placebo-gruppen.

Hyppigheden af hypoglykæmi var ens i de 2 behandlingsgrupper (14,0 % i vildagliptin-gruppen *versus* 16,4 % i placebo-gruppen). To patienter i vildagliptin-gruppen rapporterede om alvorlige hypoglykæmiske tilfælde og 6 patienter i placebo-gruppen.

Ved afslutningen af studiet var virkningen på gennemsnits-kropsvægten neutral (+0,6 kg i forhold til *baseline* i vildagliptin-gruppen og ingen vægtændring i placebo-gruppen).

#### Yderligere oplysninger om de enkelte aktive stoffer i den faste kombination

#### Vildagliptin

**Tabel 4 Bivirkninger rapporteret hos patienter, der fik vildagliptin 100 mg som monoterapi i dobbeltblindede studier (N=1855)**

<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	
Meget sjælden	Øvre luftvejsinfektioner
Meget sjælden	Næsesvælgrumskatar
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Ikke almindelig	Hypoglykæmi
<b>Nervesystemet</b>	
Almindelig	Svimmelhed
Ikke almindelig	Hovedpine
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Ikke almindelig	Perifere ødemer
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Ikke almindelig	Obstipation
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	
Ikke almindelig	Artralgi

#### *Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*

Den samlede hyppighed af udtræden af kontrollerede monoterapiforsøg på grund af bivirkninger var ikke større for de patienter, der fik behandling med vildagliptin-doser på 100 mg daglig (0,3 %) end for de patienter, der fik placebo (0,6 %) eller sammenligningsstoffer (0,5 %).

I sammenlignende kontrollerede monoterapistudier var hypoglykæmi ikke almindelig, rapporteret hos 0,4 % (7 ud af 1.855) af de patienter, som blev behandlet med vildagliptin 100 mg daglig, sammenlignet med 0,2 % (2 ud af 1.082) af patienterne i de grupper, der blev behandlet med et aktivt sammenligningsstof eller placebo, og der blev ikke rapporteret nogen alvorlige eller svære bivirkninger.

I kliniske forsøg ændrede vægten sig ikke fra *baseline*, når vildagliptin 100 mg daglig blev administreret som monoterapi (-0,3 kg og -1,3 kg for henholdsvis vildagliptin og placebo).

Kliniske forsøg af op til 2 års varighed viste ingen yderligere sikkerhedssignaler eller uforudsete risici med vildagliptin monoterapi.

### Metformin

**Tabel 5 Bivirkninger for metforminkomponenten**

<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Meget sjælden	Reduktion af vitamin B <sub>12</sub> -absorption og laktatacidose*
<b>Nervesystemet</b>	
Almindelig	Metallisk smag
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Meget almindelig	Kvalme, opkastning, diare, mavesmerter og appetitløshed
<b>Lever og galdeveje</b>	
Meget sjælden	Unormale værdier ved leverfunktionstests eller hepatitis**
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Meget sjælden	Hudreaktioner som erytem, pruritus og urticaria
*En reduktion af vitamin B12-absorption med reduktion af serumniveauer er observeret meget sjældent hos patienter, der blev behandlet i længere tid med metformin. Hensyntagen til en sådan ætiologi anbefales, hvis en patient udviser megaloblastisk anæmi.	
**Isolerede tilfælde af unormale værdier ved leverfunktionstests eller hepatitis, der afhjælpes ved seponering af metformin, er rapporteret.	

Gastrointestinale bivirkninger opstår oftest i begyndelsen af behandlingen og ophører spontant i de fleste tilfælde. For at undgå dem anbefales det, at metformin tages i 2 daglige doser under eller efter måltid. En langsom stigning i dosis kan også forbedre den gastrointestinale tolerabilitet.

### Post-marketing erfaring

**Tabel 6 Bivirkninger fra post-marketing**

<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Ikke kendt	Pankreatitis
<b>Lever og galdeveje</b>	
Ikke kendt	Hepatitis (reversibel ved seponering af lægemidlet) Unormale leverfunktionsværdier (reversibel ved seponering af lægemidlet)
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	
Ikke kendt	Myalgi
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Ikke kendt	Urticaria Eksfoliative og bulløse hudlæsioner, herunder bulløs pemfigoid

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

## 4.9 Overdosering

Der findes ingen data vedrørende overdosering af Icandra.

### Vildagliptin

Data vedrørende overdosering af vildagliptin er begrænsede.

#### Symptomer

Oplysningerne om de sandsynlige symptomer på overdosering med vildagliptin er taget fra et studie af tolerabilitet af stigende doser hos raske forsøgspersoner, som fik vildagliptin i 10 dage. Ved 400 mg var der tre tilfælde af muskelsmerter, et enkelt tilfælde af mild og forbigående paræstesi, feber, ødem og en forbigående stigning i lipaseniveauerne. Ved 600 mg oplevede en forsøgsperson ødem i hænder og fødder og en stigning i kretininfosfokinase (CPK), ASAT, C-reaktivt protein (CRP) og myoglobin-niveauer. Tre andre forsøgspersoner oplevede ødem i fødderne med paræstesi i to tilfælde. Alle symptomer og laboratorieabnormaliteter blev afhjulpes uden behandling efter seponering af forsøgsmedicinen.

### Metformin

En stor overdosis metformin (eller samtidig eksisterende risiko for laktatacidose) kan medføre laktatacidose, der er et akut medicinsk tilfælde og skal behandles på hospitalet.

#### Behandling

Den mest effektive metode til at fjerne metformin er hæmodialyse. Vildagliptin kan imidlertid ikke fjernes via hæmodialyse, selv om hydrolysens hovedmetabolit (LAY 151) kan fjernes ved hæmodialyse. Der anbefales støttende behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler til diabetes, kombinationer af orale lægemidler til reduktion af blodsukkeret, ATC-kode: A10BD08

#### Virkningsmekanisme

Icandra kombinerer to antihyperglykæmiske midler med komplementære virkningsmekanismer for at forbedre den glykæmiske kontrol hos patienter med type 2-diabetes: vildagliptin, der tilhører klassen af  $\alpha$ -celle-forstærkere, og metformin-hydrochlorid, der tilhører klassen af biguanider.

Vildagliptin, der tilhører klassen af  $\alpha$ -celle-forstærkere, er en potent og selektiv dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4)-hæmmer. Metformin virker primært ved at reducere den endogene glucoseproduktion i leveren.

#### Farmakodynamisk virkning

##### Vildagliptin

Vildagliptin virker primært ved at hæmme DPP-4, det enzym, der er ansvarligt for nedbrydningen af inkretin-hormonerne GLP-1 (glucagonlignende peptid 1) og GIP (glucoseafhængigt insulinotrop polypeptid).

Administration af vildagliptin medfører en hurtig og fuldstændig hæmning af DPP-4-aktiviteten, hvilket medfører øget fastende og postprandiale endogene værdier for inkretinhormonerne GLP-1 og GIP.

Ved at øge de endogene niveauer af disse inkretinhormoner øger vildagliptin betacellernes følsomhed over for glucose, og dermed forbedres den glucoseafhængige insulinsekretion. Behandling med vildagliptin 50-100 mg daglig til patienter med type 2-diabetes forbedrede signifikant markørerne for betacellefunktionen, herunder HOMA- $\beta$  (Homeostasis Model Assessment- $\beta$ ), proinsulin-insulinratioen og målinger af betacellerespons fra den hyppigt afprøvede måltidstolerancetest. Hos personer uden diabetes (normal glykæmi) stimulerer vildagliptin ikke insulinsekretionen eller reducerer glucoseniveauerne.

Vildagliptin forbedrer alfacellernes følsomhed over for glucose ved at øge de endogene GLP-1-niveauer, og det resulterer i mere glucosepassende glucagonsekretion.

Den større øgning af insulin/glucagon-ratioen under hyperglykæmi på grund af forhøjede inkretinhormonniveauer bevirker, at der sker et fald i fastende og postprandial glucoseproduktion i leveren, hvilket fører til nedsat glykæmi.

Den kendte virkning at forhøjede GLP-1-niveauer forsinket ventrikeltømningen blev ikke observeret med vildagliptin-behandling.

### Metformin

Metformin er et biguanid med antihyperglykæmiske virkninger, der sænker både det basale og postprandiale blodsukker. Det stimulerer ikke insulinsekretionen og fremkalder derfor ikke hypoglykæmi eller forhøjet vægtøgning.

Metformin kan udøve den glucosesænkende effekt via tre mekanismer:

- ved reduktion af glucoseproduktionen i leveren gennem hæmning af glukoneogenesen og glykogenolysen;
- i musklerne ved i beskeden grad at øge insulinfølsomheden og derved forbedre den perifere glucoseoptagelse og -udnyttelse;
- ved at forsinke glucoseabsorption i tarmsystemet.

Metformin stimulerer den intracellulære glykogensyntese ved at virke på glykogensyntase og øger transportkapaciteten for specifikke typer membran-glucosetransportører (GLUT-1 og GLUT-4).

Hos mennesker har metformin, uafhængig af stoffets virkning på glykæmi, en gunstig virkning på lipidmetabolismen. Dette er påvist ved terapeutiske doser i kontrollerede, mellemlange eller langsigtede kliniske studier: metformin reducerer serum-niveauer af total kolesterol, LDL-kolesterol og triglycerider.

Det prospektive, randomiserede studie UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) har fastslået den langsigtede fordel ved intensiv styring af blodsukker ved type 2-diabetes. Analyse af resultaterne for overvægtige patienter, der blev behandlet med metformin, efter at diæt alene havde slået fejl, viste:

- en signifikant reduktion i den absolutte risiko for diabetesrelaterede komplikationer i metformin-gruppen (29,8 hændelser/1.000 patientår) i forhold til diæt alene (43,3 hændelser/1.000 patientår),  $p=0,0023$ , og i forhold til grupperne med kombineret sulfonylurinstof- og insulin-monoterapi (40,1 hændelser/1.000 patientår),  $p=0,0034$ ;
- en signifikant reduktion i den absolutte risiko for diabetesrelateret dødelighed; metformin 7,5 hændelser/1.000 patientår, diæt alene 12,7 hændelser/1.000 patientår,  $p=0,017$ ;
- en signifikant reduktion i den absolutte risiko for generel dødelighed; metformin 13,5 hændelser/1.000 patientår i forhold til diæt alene 20,6 hændelser/1.000 patientår ( $p=0,011$ ) og i forhold til de kombinerede sulfonylurinstof- og insulin-monoterapigrupper 18,9 hændelser/1.000 patientår ( $p=0,021$ );
- en signifikant reduktion i den absolutte risiko for myokardieinfarkt: metformin 11 hændelser/1.000 patientår, diæt alene 18 hændelser/1.000 patientår, ( $p=0,01$ ).

## Klinisk virkning og sikkerhed

Når vildagliptin blev administreret til patienter, hvis glykæmiske kontrol ikke var tilfredsstillende trods behandling med metformin monoterapi, forekom der yderligere statistisk signifikante middelreduktioner i HbA<sub>1c</sub> efter 6 måneders behandling sammenlignet med placebo (der var en forskel mellem grupperne på -0,7 % til -1,1 % for vildagliptin ved henholdsvis 50 mg og 100 mg). Andelen af patienter, der opnåede en reduktion i HbA<sub>1c</sub> på  $\geq 0,7$  % fra *baseline*, var statistisk signifikant højere i gruppen, der fik vildagliptin og metformin (henholdsvis 46 % og 60 %) i forhold til gruppen, der fik metformin plus placebo (20 %).

I et 24-ugers forsøg blev vildagliptin (50 mg to gange daglig) sammenlignet med pioglitazon (30 mg én gang daglig) hos patienter, der var utilstrækkeligt kontrolleret med metformin (gennemsnitlig daglig dosis: 2020 mg). Middelreduktionen fra *baseline* HbA<sub>1c</sub> på 8,4 % var -0,9 % med vildagliptin lagt til metformin og -1,0 % med pioglitazon lagt til metformin. Der blev observeret en gennemsnitlig vægtøgning på +1,9 kg hos patienter, der fik pioglitazon lagt til metformin sammenlignet med +0,3 kg hos dem, der fik vildagliptin lagt til metformin.

I et klinisk forsøg af 2 års varighed blev vildagliptin (50 mg to gange daglig) sammenlignet med glimepirid (op til 6 mg daglig – gennemsnitlig dosis ved 2 år: 4,6 mg) hos patienter behandlet med metformin (gennemsnitlig daglig dosis: 1894 mg). Efter 1 år var middelreduktionen i HbA<sub>1c</sub> -0,4 % med vildagliptin føjet til metformin, og -0,5 % med glimepirid føjet til metformin fra en middel-*baseline* HbA<sub>1c</sub> på 7,3 %. Ændringer i kropsvægt med vildagliptin var -0,2 kg mod +1,6 kg med glimepirid. Forekomsten af hypoglykæmi var signifikant lavere i vildagliptin-gruppen (1,7 %) end i glimepirid-gruppen (16,2 %). Ved forsøgets afslutning (2 år) var HbA<sub>1c</sub> sammenlignelig med *baseline*-værdier i begge behandlingsgrupper og ændringerne i kropsvægt og hypoglykæmi blev opretholdt.

I et 52-ugers studie blev vildagliptin (50 mg to gange daglig) sammenlignet med gliclazid (gennemsnitlig daglig dosis 229,5 mg) hos patienter, som var utilstrækkeligt kontrolleret med metformin (metformin-*baseline*-dosis 1.928 mg/daglig). Efter 1 år var middelreduktionen i HbA<sub>1c</sub> -0,81 % med vildagliptin i kombination med metformin (gennemsnitlig *baseline*-HbA<sub>1c</sub> 8,4 %) og -0,85 % med gliclazid i kombination med metformin (gennemsnitlig *baseline*-HbA<sub>1c</sub> 8,5 %); statistisk non-inferioritet blev opnået (95 % CI -0,11-0,20). Ændring i kropsvægt med vildagliptin var +0,1 kg sammenlignet med en vægtforøgelse på +1,4 kg med gliclazid.

Et 24-ugers studie evaluerede virkningen af fast-dosiskombinationen af vildagliptin og metformin (gradvist titreret til en dosis på 50 mg/500 mg to gange daglig eller 50 mg/1.000 mg to gange daglig) som initialbehandling hos lægemiddel-naive patienter. Vildagliptin/metformin 50 mg/1.000 mg to gange daglig reducerede HbA<sub>1c</sub> med -1,82 %, vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg to gange daglig med -1,61 %, metformin 1.000 mg to gange daglig med -1,36 % og vildagliptin 50 mg to gange daglig med -1,09 % i forhold til en gennemsnitlig *baseline*-HbA<sub>1c</sub> på 8,6 %. Reduktionen i HbA<sub>1c</sub> observeret hos patienter med en *baseline*-HbA<sub>1c</sub> på  $\geq 10,0$  % var større.

Et 24-ugers randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie med 318 patienter evaluerede virkningen og sikkerheden af vildagliptin (50 mg to gange dagligt) i kombination med metformin ( $\geq 1500$  mg dagligt) og glimepirid ( $\geq 4$  mg dagligt). Vildagliptin i kombination med metformin og glimepirid reducerede HbA<sub>1c</sub> signifikant sammenlignet med placebo. Den gennemsnitlige placebo-korrigerede reduktion i HbA<sub>1c</sub> i forhold til middel-*baseline* på 8,8 % var -0,76 %.

Et 24-ugers randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie med 449 patienter evaluerede virkningen og sikkerheden af vildagliptin (50 mg to gange dagligt) i kombination med en stabil dosis af basal eller blandet insulin (gennemsnitlig daglig dosis på 41 enheder), med samtidig administration af metformin (N=276) eller uden samtidig administration af metformin (N=173). Vildagliptin i

kombination med insulin nedsatte HbA<sub>1c</sub> signifikant sammenlignet med placebo. I den samlede population var den gennemsnitlige placebo-korrigerede reduktion i HbA<sub>1c</sub> i forhold til middel-*baseline* på 8,8 % -0,72 %. I undergrupperne, som blev behandlet med insulin med eller uden samtidig administration af metformin, var den gennemsnitlige placebo-korrigerede reduktion i HbA<sub>1c</sub> henholdsvis -0,63 % og -0,84 %. Hyppigheden af hypoglykæmi i den samlede population var 8,4 % og 7,2 % i henholdsvis vildagliptin- og placebo-gruppen. Patienter, der fik vildagliptin, oplevede ingen vægtøgning (+0,2 kg), mens de patienter, der fik placebo, oplevede en vægtreduktion (-0,7 kg).

I et andet 24-ugers studie med patienter med mere avanceret type 2-diabetes, som ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med insulin (hurtigt- og langtids-virkende, gennemsnitlig insulindosis på 80 IE/dag), var den gennemsnitlige reduktion i HbA<sub>1c</sub>, når vildagliptin (50 mg to gange dagligt) blev føjet til insulin, statistisk signifikant større end med placebo plus insulin (0,5 % *versus* 0,2 %). Hyppigheden af hypoglykæmi var lavere i vildagliptin-gruppen end i placebo-gruppen (22,9 % *versus* 29,6 %).

### Kardiovaskulær risiko

En metaanalyse af uafhængige og prospektivt bekræftede kardiovaskulære hændelser fra 37 kliniske fase III og IV monoterapi- og kombinationsbehandlingsstudier af en varighed på op til mere end 2 år (gennemsnitlig eksponering var 50 uger for vildagliptin og 49 uger for komparatorer) blev udført og viste, at vildagliptin-behandling ikke var forbundet med en øget kardiovaskulær risiko i forhold til komparatorer. Det sammensatte endepunkt for bekræftede alvorlige kardiovaskulære bivirkninger [*Major Adverse Cardiovascular Events* (MACE)], herunder akut myokardieinfarkt, slagtilfælde eller kardiovaskulær død var sammenligneligt for vildagliptin *versus* kombinerede aktive og placebo-komparatorer [Mantel-Haenszel risiko-ratio (M-H RR) 0,82 (95% CI 0,61-1,11)].-MACE forekom hos 83 ud af 9.599 (0,86%) patienter behandlet med vildagliptin og hos 85 ud af 7.102 (1,20%) patienter behandlet med komparatorer. En vurdering af hver enkelt MACE komponent viste ingen øget risiko (ens M-H RR). Bekræftet hjertesvigtshændelser, defineret som hjertesvigt med behov for hospitalsindlæggelse eller nye tilfælde af hjertesvigt, blev rapporteret for 41 (0,43%) patienter behandlet med vildagliptin og for 32 (0,45%) patienter behandlet med komparatorer med en M-H RR på 1,08 (95% CI 0,68-1,70).

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med vildagliptin i kombination med metformin i alle undergrupper af den pædiatriske population med type 2-diabetes mellitus (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Icandra

#### Absorption

Bioækvivalens er påvist mellem Icandra ved tre dosisstyrker (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg og 50 mg/1000 mg) i forhold til fri kombination af vildagliptin- og metforminhydrochloridtabletter ved de tilsvarende doser.

Mad påvirker ikke absorptionsomfang og -hastighed for vildagliptin fra Icandra. Absorptionshastighed og -omfang for metformin fra Icandra 50 mg/1000 mg blev reduceret ved indgivelse med mad, som er afspejlet af en reduktion i C<sub>max</sub> på 26 %, AUC på 7 % og forsinket T<sub>max</sub> (2,0 til 4,0 t).

Følgende udsagn afspejler de farmakokinetiske egenskaber for de enkelte aktive stoffer i Icandra.

## Vildagliptin

### Absorption

Efter oral administration hos fastende absorberes vildagliptin hurtigt med maksimale plasmakoncentrationer ved 1,7 timer. Mad forsinket tiden til maksimal plasmakoncentration en anelse til 2,5 time, men ændrer ikke den samlede eksponering (AUC). Administration af vildagliptin sammen med mad resulterede i et fald i  $C_{\max}$  (19 %) sammenlignet med dosering i den fastende tilstand. Ændringens størrelse er dog ikke klinisk signifikant, så vildagliptin kan gives med eller uden mad. Den absolutte biotilgængelighed er 85 %.

### Fordeling

Vildagliptins plasmaproteinbinding er lav (9,3 %), og vildagliptin fordeles ligeligt mellem plasma og erythrocytter. Vildagliptins gennemsnitlige fordelingsvolumen ved steady state efter intravenøs administration ( $V_{ss}$ ) er 71 liter, hvilket indikerer ekstravaskulær fordeling.

### Biotransformation

Metabolisering er den vigtigste eliminationsvej for vildagliptin hos mennesker, idet den redegør for 69 % af dosis. Hovedmetabolitten (LAY 151), som er farmakologisk inaktiv og hydrolyseproduktet af cyanodelen, gør rede for 57 % af dosis, efterfulgt af amidhydrolyseproduktet (4 % af dosis). DPP-4 bidrager delvist til hydrolysen af vildagliptin på basis af et *in vivo*-studie af rotter med DPP-4-mangel. Vildagliptin metaboliseres ikke af CYP 450-enzymet i målbart omfang. Derfor forventes den metaboliske clearance for vildagliptin ikke at blive påvirket af samtidig administration af præparater, der er CYP 450-hæmmere og/eller -induktorer. *In vitro*-studier har vist, at vildagliptin ikke hæmmer/inducerer CYP 450-enzymet. Derfor vil vildagliptin sandsynligvis ikke påvirke den metaboliske clearance af samtidigt administrerede præparater, som metaboliseres af CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 eller CYP 3A4/5.

### Elimination

Efter oral administration af [ $^{14}\text{C}$ ] vildagliptin blev ca. 85 % af dosis udskilt i urinen, og 15 % af dosis genfindes i fæces. Renal udskillelse af uændret vildagliptin udgjorde 23 % af dosis efter oral administration. Efter intravenøs administration til raske forsøgspersoner er den totale plasma- og renale clearance af vildagliptin henholdsvis 41 og 13 l/t. Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid efter intravenøs administration er ca. 2 timer. Eliminationshalveringstiden efter oral administration er ca. 3 timer.

### Linearitet/non-linearitet

$C_{\max}$  for vildagliptin og arealet under plasmakoncentrations- mod tidskurven (AUC) steg omtrent dosisproportionalt over det terapeutiske dosisinterval.

### Karakteristika hos patienterne

**Køn:** Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i vildagliptins farmakokinetik hos mandlige og kvindelige forsøgspersoner inden for et bredt interval af alder og BMI. Vildagliptins DPP-4-hæmning er ikke afhængig af køn.

**Alder:** Hos raske ældre forsøgspersoner ( $\geq 70$  år) steg den samlede eksponering for vildagliptin (100 mg en gang daglig) med 32 %, og den maksimale plasmakoncentration steg med 18 % sammenlignet med unge raske forsøgspersoner (18-40 år). Disse ændringer betragtes dog ikke som klinisk relevante. Vildagliptins DPP-4-hæmning er ikke afhængig af alder.

**Leverinsufficiens:** Hos forsøgspersoner med let, moderat eller stærkt nedsat leverfunktion (Child-Pugh-A-C) var der ingen klinisk signifikante forandringer (maksimalt ~30%) i eksponeringen af vildagliptin.

**Nedsat nyrefunktion:** Hos forsøgspersoner med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion var den systemiske eksponering for vildagliptin øget ( $C_{\max}$  8-66 %, AUC 32-134 %), og den totale body-clearance var reduceret sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion.



Etnisk gruppe: Begrænsede data antyder, at race ikke har nogen større betydning for vildagliptins farmakokinetik.

## Metformin

### Absorption

Efter en oral dosis metformin nås den maksimale plasmakoncentration  $C_{max}$  efter ca. 2,5 time. Absolut biotilgængelighed for en 500 mg metformin-tablet er ca. 50-60 % hos raske forsøgspersoner. Efter en oral dosis var den ikke-absorberede fraktion, der blev genfundet i fæces, 20-30 %.

Efter oral administration er metformins absorption mætbar og ufuldstændig. Det antages, at farmakokinetikken for metformins absorption er ikke-lineær. Ved de normale metformindoser og doseringsplaner nås steady-state plasmakoncentrationer inden for 24-48 timer og er generelt mindre end 1 µg/ml. I kontrollerede kliniske forsøg oversteg de maksimale metformin plasmaværdier ( $C_{max}$ ) ikke 4 µg/ml, selv ikke ved maksimumdoser.

Mad forsinket og reducerer omfanget af absorptionen af metformin en smule. Efter administration af en dosis på 850 mg var den maksimale plasmakoncentration 40 % lavere, AUC blev reduceret med 25 % og tiden til maksimal plasmakoncentration blev forøget med 35 minutter. Den kliniske relevans af denne reduktion er ukendt.

### Fordeling

Plasmaproteinbindingen er forsvindende lille. Metformin opdeles i erythrocytter. Det gennemsnitlige fordelingsvolumen ( $V_d$ ) varierede mellem 63-276 liter.

### Biotransformation

Metformin udskilles uændret i urinen. Ingen metabolitter er identificeret hos mennesker.

### Elimination

Metformin udskilles gennem nyrerne. Renal clearance af metformin er > 400 ml/min., hvilket er tegn på at metformin elimineres ved glomerular filtrering og tubulær sekretion. Efter en oral dosis er den tilsyneladende terminale elimineringsstad ca. 6,5 timer. Når nyrefunktionen er svækket, reduceres den renale clearance i forhold til kreatinins, og således forlænges elimineringsstiden, hvilket medfører forøgede metforminniveauer i plasma.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Dyreforsøg af indtil 13 ugers varighed er gennemført med de kombinerede stoffer i Icandra. Der blev ikke identificeret nye typer toksicitet i forbindelse med kombinationen. Følgende data er resultater fra studier, der er udført med vildagliptin eller metformin hver for sig.

### Vildagliptin

Der blev observeret intrakardielle impulsledningsforsinkelser hos hunde med en NOEL (No Observed Effect Level) på 15 mg/kg (7 gange human eksponering baseret på  $C_{max}$ ).

Der blev observeret akkumulering af skummende alveolære makrofager i lungerne hos rotter og mus. Dosis uden effekt hos rotter var 25 mg/kg (5 gange den humane eksponering baseret på AUC) og hos mus 750 mg/kg (142 gange den humane eksponering).

Der blev observeret gastrointestinale symptomer, især løs afføring, slimet afføring og ved højere doser blodig afføring hos hunde. Der blev ikke fastslået et niveau for NOEL.

Vildagliptin var ikke mutagent i konventionelle *in vitro*- og *in vivo*-test for genotoksicitet.

Et studie af fertilitet og tidlig fosterudvikling hos rotter viste ingen dokumentation for nedsat fertilitet, nedsat reproduktionsevne eller forsinket tidlig fosterudvikling på grund af vildagliptin. Den embryoføtale toksicitet blev evalueret hos rotter og kaniner. Der blev observeret en øget incidens af bølgede ribben hos rotter i forbindelse med reducerede maternelle legemsvægtparametre med en NOEL på 75 mg/kg (10 gange human eksponering). Hos kaniner blev der kun bemærket øget føtal vægt og skeletvariationer, som kunne tyde på forsinket udvikling, i forbindelse med svær maternel toksicitet med en no-effect dose på 50 mg/kg (9 gange human eksponering). Der blev udført et præ- og postnatalt udviklingsstudie på rotter. Der blev kun observeret fund i forbindelse med maternel toksicitet ved  $\geq 150$  mg/kg, og de omfattede et forbigående fald i legemsvægten og nedsat motorisk aktivitet i F1-generationen.

Der blev udført et to-årigt karcinogenicitetsstudie med rotter ved orale doser på op til 900 mg/kg (ca. 200 gange human eksponering ved den maksimale anbefalede dosis). Der blev ikke observeret nogen stigninger i tumorincidensen, som kunne henføres til vildagliptin. Der blev udført endnu et toårigt karcinogenicitetsstudie med mus med orale doser på op til 1000 mg/kg. Der blev observeret en stigning i incidensen af mammært adenokarcinom og hæmangiosarkom med en NOEL på henholdsvis 500 mg/kg (59 gange den humane eksponering) og 100 mg/kg (16 gange den humane eksponering). Den øgede incidens af disse tumorer hos mus anses ikke for at udgøre en signifikant risiko for mennesker på grund af vildagliptins og dets hovedmetabolits manglende genotoksicitet, forekomsten af tumorer hos kun én art og de høje systemiske eksponeringsratioer, som tumorerne blev observeret ved.

I et 13-ugers toksikologistudie på cynomolgusaber er der registreret hudlæsioner ved doser  $\geq 5$  mg/kg daglig. De var konsekvent lokaliseret på ekstremiteterne (hænder, fødder, ører og hale). Ved 5 mg/kg daglig (omtrent svarende til human AUC-eksponering ved en dosis på 100 mg), blev der kun observeret vabler. De var reversible på trods af fortsat behandling og var ikke associeret med histopatologiske abnormiteter. Der blev observeret flagende og afskallende hud, sårkorper og halesår med korrelerende histopatologiske forandringer ved doser  $\geq 20$  mg/kg daglig (omtrent 3 gange den humane AUC-eksponering ved dosis på 100 mg). Der blev observeret nekrotiske læsioner på halen ved  $\geq 80$  mg/kg daglig. Hudlæsionerne var ikke reversible hos aber, som blev behandlet med 160 mg/kg daglig i en 4-ugers restitutionsperiode.

### Metformin

Prækliniske data vedrørende metformin viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktionstoksicitet.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletter

Hydroxypropylcellose  
Lactose  
Magnesiumstearat

#### Filmovertrukket:

Hypromellose  
Titandioxid (E 171)  
Jernoxid, gul (E 172)  
Macrogol 4000  
Talcum

## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

PA/Alu/PVC/Alu 2 år

PCTFE/PVC/Alu 18 måneder

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 C.

Opbevares i den originale pakning (blister) for at beskytte mod fugt.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Aluminium/Aluminium-blistre (PA/Alu/PVC/Alu)

Fås i pakninger med 10, 30, 60, 120, 180 eller 360 filmovertrukne tabletter og i multipakninger indeholdende 120 (2 pakninger med 60), 180 (3 pakninger med 60) eller 360 (6 pakninger med 60) filmovertrukne tabletter.

Polychlorotrifluoroethylen (PCTFE)/PVC/Alu blister

Fås i pakninger med 10, 30, 60, 120, 180 eller 360 filmovertrukne tabletter og i multipakninger indeholdende 120 (2 pakninger med 60), 180 (3 pakninger med 60) eller 360 (6 pakninger med 60) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser eller tablettstyrker er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

Icandra 50 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

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 filmovertrukne tabletter

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 01. december 2008

Dato for seneste fornyelse: 31. juli 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

- 

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

## **D BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendte opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

En opdateret RMP skal fremsendes hvert 3. år.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON FOR ENHEDSPAKNING**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Icandra 50 mg/850 mg filmovertrukne tabletter  
vildagliptin/metforminhydrochlorid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 50 mg vildagliptin og 850 mg metforminhydrochlorid (svarende til 660 mg metformin).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter

10 filmovertrukne tabletter  
30 filmovertrukne tabletter  
60 filmovertrukne tabletter  
120 filmovertrukne tabletter  
180 filmovertrukne tabletter  
360 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.  
Opbevares i den originale pakning (blister) for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Icandra 50 mg/850 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D STREGKODE**

Der er anført 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:

SN:

NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Icandra 50 mg/850 mg filmovertrukne tabletter  
vildagliptin/metforminhydrochlorid

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON FOR DELPAKNING AF MULTIPAKNINGER (UDEN BLUE BOX)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Icandra 50 mg/850 mg filmovertrukne tabletter  
vildagliptin/metforminhydrochlorid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 50 mg vildagliptin og 850 mg metforminhydrochlorid (svarende til 660 mg metformin).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter

60 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.  
Opbevares i den originale pakning (blister) for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Icandra 50 mg/850 mg

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDERKARTON FOR MULTIPAKNINGER (MED BLUE BOX)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Icandra 50 mg/850 mg filmovertrukne tabletter  
vildagliptin/metforminhydrochlorid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 50 mg vildagliptin og 850 mg metforminhydrochlorid (svarende til 660 mg metformin).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter

Multipakning: 120 (2 pakninger a 60) filmovertrukne tabletter.

Multipakning: 180 (3 pakninger a 60) filmovertrukne tabletter.

Multipakning: 360 (6 pakninger a 60) filmovertrukne tabletter.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.  
Opbevares i den originale pakning (blister) for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Icandra 50 mg/850 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator



**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON FOR ENHEDSPAKNING**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Icandra 50 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter  
vildagliptin/metforminhydrochlorid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 50 mg vildagliptin og 1000 mg metforminhydrochlorid (svarende til 780 mg metformin).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter

10 filmovertrukne tabletter  
30 filmovertrukne tabletter  
60 filmovertrukne tabletter  
120 filmovertrukne tabletter  
180 filmovertrukne tabletter  
360 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

## 9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.  
Opbevares i den originale pakning (blister) for at beskytte mod fugt.

## 10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

## 11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

## 12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

## 13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

## 14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

## 15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

## 16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Icandra 50 mg/1000 mg

## **17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

## **18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:

SN:

NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Icandra 50 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter  
vildagliptin/metforminhydrochlorid

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON FOR DELPAKNING AF MULTIPAKNINGER (UDEN BLUE BOX)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Icandra 50 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter  
vildagliptin/metforminhydrochlorid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 50 mg vildagliptin og 1000 mg metforminhydrochlorid (svarende til 780 mg metformin).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter

60 filmovertrukne tabletter  
Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.  
Opbevares i den originale pakning (blister) for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Icandra 50 mg/1000 mg

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDERKARTON FOR MULTIPAKNINGER (MED BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Icandra 50 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter  
vildagliptin/metforminhydrochlorid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 50 mg vildagliptin og 1000 mg metforminhydrochlorid (svarende til 780 mg metformin).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter

Multipakning: 120 (2 pakninger a 60) filmovertrukne tabletter.

Multipakning: 180 (3 pakninger a 60) filmovertrukne tabletter.

Multipakning: 360 (6 pakninger a 60) filmovertrukne tabletter.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP



**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.  
Opbevares i den originale pakning (blister) for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Icandra 50 mg/1000 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Icandra 50 mg/850 mg filmovertrukne tabletter Icandra 50 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter vildagliptin/metforminhydrochlorid

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Icandra
3. Sådan skal du tage Icandra
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

De aktive stoffer i Icandra, vildagliptin og metformin, tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes ”orale antidiabetika”.

Icandra bruges til at behandle voksne patienter med type 2-diabetes (sukkersyge). Denne type diabetes kaldes også ikke-insulinkrævende diabetes mellitus.

Du får type 2-diabetes, hvis kroppen ikke producerer insulin nok, eller hvis det insulin kroppen producerer, ikke fungerer så godt, som det skulle. Du kan også få det, hvis kroppen producerer for meget glucagon.

Både insulin og glucagon produceres i bugspytkirtlen. Insulin er med til at sænke blodsukkeret, især efter måltiderne. Glucagon får leveren til at producere sukker, hvilket får blodsukkeret til at stige.

#### Hvordan Icandra virker

De to aktive stoffer, vildagliptin og metformin, hjælper med at kontrollere blodsukkeret. Stoffet vildagliptin virker ved at få bugspytkirtlen til at producere mere insulin og mindre glucagon. Stoffet metformin virker ved at hjælpe kroppen til at udnytte insulinet bedre. Dette lægemiddel har vist sig at reducere blodsukkerniveauet, og dette kan medføre, at du undgår komplikationer, som opstår på grund af sukkersyge.

## 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Icandra

### Tag ikke Icandra

- hvis du er allergisk over for vildagliptin, metformin eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6). Hvis du tror, at du måske er allergisk over for et eller flere af disse stoffer, så tal med din læge, før du begynder at tage Icandra.
- hvis du har dårligt kontrolleret diabetes, der eksempelvis er ledsaget af alvorlig hyperglykæmi (højt blodsukker), kvalme, opkastning, diarré, hurtigt vægttab, laktatacidose (se ”Risiko for laktatacidose” nedenfor) eller ketoacidose. Ketoacidose er en tilstand, hvor såkaldte ketonstoffer ophobes i blodet, hvilket kan føre til diabetisk prækoma. Symptomerne omfatter mavesmerter, hurtig og dyb vejrtrækning og søvnighed, og din ånde kan få en usædvanlig frugtagtig lugt.
- hvis du for nylig har haft et hjerteanfald, eller hvis du har haft hjertesvigt eller alvorlige problemer med blodcirkulationen eller åndedrætsbesvær, hvilket kan være tegn på hjerte problemer.
- hvis du har alvorligt nedsat nyrefunktion.
- hvis du har en svær infektion eller er alvorligt dehydreret (har mistet en masse vand fra kroppen).
- hvis du skal have udført en røntgenundersøgelse med kontraststof (en speciel type røntgen, der involverer indsprøjtning af et farvestof). Se også information omkring dette i afsnittet ”Advarsler og forsigtighedsregler”.
- hvis du har leverproblemer.
- hvis du drikker for meget alkohol (uanset om det er hver dag eller kun engang imellem).
- hvis du ammer (se også ”Graviditet og amning”).

### Advarsler og forsigtighedsregler

#### Risiko for laktatacidose

Icandra kan forårsage en meget sjælden, men meget alvorlig bivirkning, som kaldes laktatacidose, især hvis dine nyrer ikke fungerer korrekt. Risikoen for at udvikle laktatacidose er også forhøjet ved dårligt kontrolleret diabetes, alvorlige infektioner, længerevarende faste eller alkoholindtagelse, dehydrering (væskemangel – se yderligere oplysninger nedenfor), leverproblemer og enhver tilstand med nedsat iltforsyning til en legemsdel (såsom akut alvorlig hjertesygdom).

Kontakt lægen for at få yderligere vejledning, hvis noget af ovennævnte gælder for dig.

**Stop med at tage Icandra i en kort periode, hvis du har en tilstand, som kan være forbundet med dehydrering** (betydeligt tab af kropsvæsker), såsom alvorlig opkastning, diarré, feber, udsættelse for varme eller indtagelse af mindre væske end normalt. Kontakt lægen for at få yderligere rådgivning.

**Stop med at tage Icandra og kontakt omgående læge eller nærmeste hospital, hvis du får et eller flere af nedenstående symptomer på laktatacidose**, da denne tilstand kan føre til koma.

Symptomerne på laktatacidose omfatter:

- opkastning
- mavesmerter
- muskelkramper
- almen utilpashed med udpræget træthed
- vejrtrækningsbesvær
- nedsat kropstemperatur og langsommere puls

Laktatacidose er en alvorlig tilstand, der skal behandles på et hospital.

Icandra kan ikke erstatte insulin. Du bør derfor ikke få Icandra til behandling af type 1-diabetes.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet før du tager Icandra, hvis du har eller har haft en sygdom i bugspytkirtlen.

Kontakt lægen, apoteket eller sundhedspersonalet, før du tager Icandra, hvis du tager medicin mod diabetes, kaldet sulfonylurinstof. For at undgå at du får lavt blodsukker [hypoglykæmi], vil din læge måske nedsætte din dosis af sulfonylurinstoffet, når du tager det sammen med Icandra.

Du må ikke tage denne medicin igen, hvis du tidligere har taget vildagliptin, men blev nødt til at stoppe på grund af leversygdom.

Diabetiske hudlæsioner er en almindelig komplikation ved diabetes. Du bør følge de anbefalinger med hensyn til hud- og fodpleje, som du får af din læge eller sygeplejerske. Du bør også være særlig opmærksom på nye frembrud af blærer eller sår, mens du tager Icandra. Skulle dette ske, skal du straks kontakte din læge.

Hvis du skal have en større operation, skal du stoppe med at tage Icandra under indgrebet og i nogen tid herefter. Lægen vil beslutte, hvornår du skal stoppe behandlingen med Icandra, og hvornår du kan genoptage den igen.

Du vil få taget en blodprøve til undersøgelse af din leverfunktion, før du starter med Icandra-behandlingen, med tre måneders interval i det første år og derefter regelmæssigt. Dette gøres for at opdage tegn på forhøjede leverenzzymer så hurtigt som muligt.

Under behandlingen med Icandra vil lægen kontrollere din nyrefunktion mindst en gang om året eller hyppigere, hvis du er ældre, og/eller hvis din nyrefunktion bliver dårligere.

Lægen vil regelmæssigt teste dit blod og din urin for sukker.

### **Børn og unge**

Icandra anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

### **Brug af anden medicin sammen med Icandra**

Hvis du skal have sprøjtet et kontrastmiddel, som indeholder jod, ind i dit blod, for eksempel i forbindelse med en røntgenundersøgelse eller scanning, skal du stoppe med at tage Icandra forud for eller på tidspunktet for injektionen. Lægen vil beslutte, hvornår du skal stoppe behandlingen med Icandra, og hvornår du kan genoptage den igen.

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Du skal eventuelt have kontrollere dit blodsukker eller din nyrefunktion hyppigere, eller lægen kan ændre din dosis af Icandra. Det er især vigtigt, at du nævner følgende:

- medicin, der generelt bruges til behandling af betændelse (glukokortikoider)
- medicin, der generelt bruges til behandling af åndedrætssygdomme (beta-2-agonister)
- anden medicin, der bruges til at behandle diabetes
- vanddrivende lægemidler (diuretika)
- lægemidler mod smerter og betændelseslignende tilstande (NSAID'er og COX-2-hæmmere, såsom ibuprofen og celecoxib)
- visse lægemidler, der nedsætter blodtrykket (ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister)
- en bestemt type medicin, der påvirker skjoldbruskkirtlen eller
- en bestemt type medicin, der påvirker nervesystemet.

### **Brug af Icandra sammen med alkohol**

Undgå at indtage store mængder alkohol, mens du tager Icandra, da det kan øge risikoen for laktacidose (se afsnittet ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

### **Graviditet og amning**

- Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel. Din læge vil tale med dig om de mulige risici ved at tage Icandra under graviditet.
- Tag ikke Icandra, hvis du er gravid eller ammer (se også ”Tag ikke Icandra”).

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du bruger nogen form for medicin.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Hvis du føler dig svimmel, når du tager Icandra, må du ikke køre bil, arbejde med værktøj eller maskiner.

## **3. Sådan skal du tage Icandra**

Det afhænger af din sygdom, hvor mange Icandratabletter du skal tage. Din læge vil fortælle dig helt nøjagtigt, hvor mange tabletter du skal tage.

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er en filmovertrukken tablet på enten 50 mg/850 mg eller 50 mg/1000 mg 2 gange daglig.

Din læge kan ordinere en lavere dosis, hvis du har nedsat nyrefunktion. Din læge kan også ordinere en lavere dosis, hvis du tager anden medicin – kaldet sulfonylurinstof – mod din diabetes.

Din læge kan ordinere denne medicin alene eller sammen med visse andre lægemidler, som sænker blodsukkeret.

### **Hvornår og hvordan du skal tage Icandra**

- Tabletterne synkes hele med et glas vand
- Tag én tablet om morgenen og den anden om aftenen sammen med eller lige efter mad. Hvis du tager tableten lige efter mad, vil det nedsætte risikoen for maveproblemer.

Fortsæt med at følge eventuelle kostråd, som din læge har givet dig. Især hvis du følger en diabetesdiæt med vægtkontrol, skal du fortsat følge denne, mens du tager Icandra.

### **Hvis du har taget for mange Icandra-tabletter**

**Du skal straks kontakte en læge eller apoteket**, hvis du har taget for mange Icandra-tabletter, eller hvis en anden tager dine tabletter. Lægebehandling kan være nødvendig. Tag pakningen og denne indlægsseddel med, hvis det er nødvendigt at gå til lægen eller på hospitalet.

### **Hvis du har glemt at tage Icandra**

Hvis du glemmer at tage en tablet, skal du tage den sammen med det næste måltid, med mindre du alligevel skal tage en tablet på det pågældende tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis (to tabletter på én gang) som erstatning for den glemte tablet.

### **Hvis du holder op med at tage Icandra**

Bliv ved med at tage dette lægemiddel så længe din læge ordinerer det, så dit blodsukker vedbliver kontrolleret. Hold ikke op med at tage Icandra, medmindre lægen siger det. Tal med din læge, hvis du har spørgsmål til, hvor længe du skal tage medicinen.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Du skal **stoppe med at tage Icandra og kontakte din læge omgående**, hvis du oplever en eller flere af følgende bivirkninger:

- **Laktatacidose** (meget sjælden: kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 brugere):
- Icandra kan forårsage en meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 brugere), men meget alvorlig bivirkning, der kaldes laktatacidose (se afsnittet ”Advarsler og forsigtighedsregler”). Hvis dette sker for dig, skal du **omgående stoppe med at tage Icandra og kontakte læge eller nærmeste hospital**, da laktatacidose kan føre til koma.
- Angioødem (sjælden: kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer): symptomer inkluderer opsvulmet ansigt, tunge eller hals, problemer med at synke, problemer med at trække vejret, pludseligt udslæt eller nældefeber, der kan tyde på en reaktion, kaldet ”angioødem”.
- Leversygdom (hepatitis) (sjælden): symptomer inkluderer gul hud og øjne, kvalme, nedsat appetit eller mørk urin, hvilket kan tyde på en leversygdom (hepatitis).
- Betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis) (hyppighed ikke kendt): Symptomerne inkluderer stærke og vedvarende smerter i maven, der eventuelt breder sig til ryggen, samt kvalme og opkastning.

### Andre bivirkninger

Nogle patienter har oplevet følgende bivirkninger, mens de har taget Icandra:

- Meget almindelige (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer): kvalme, opkastning, diare, smerter i eller omkring maven (mavesmerter), appetitløshed.
- Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer): svimmelhed, hovedpine, rystelser, der ikke kan styres, metallisk smag, lavt blodsukker.
- Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer): ledsmerter, træthed, forstoppelse, hævede hænder, ankler eller fødder (ødem).
- Meget sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer): ondt i halsen, løbende næse, feber, tegn på et højt niveau af mælkesyre i blodet (kaldes laktatacidose), som f.eks. sløvhed eller svimmelhed, svær kvalme eller opkastning, mavesmerter, uregelmæssig hjerterytme eller dyb, hurtig vejrtrækning, rødme i huden, kløe, nedsat niveau af B12-vitamin (bleghed, træthed, mentale symptomer såsom forvirring eller problemer med hukommelsen).

Nogle patienter har oplevet følgende bivirkninger, mens de har taget Icandra og et sulfonylurinstof:

- Almindelige: svimmelhed, rysten, svaghed, lavt blodsukker, øget svedtendens.

Nogle patienter har haft følgende bivirkninger, mens de har taget Icandra og insulin:

- Almindelige: hovedpine, kuldegysninger, kvalme, lavt blodsukker, halsbrand.
- Ikke almindelige: diare, luftafgang fra tarmen.

Siden denne medicin er blevet markedsført er følgende bivirkninger blevet rapporteret:

- Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data): kløende udslæt, betændelse i bugspytkirtlen, områder med afskalning af huden eller blærer i huden, muskelsmerter.

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V\*. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.



## 5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisterkortet og pakningen efter ”EXP” (Udløbsdato). Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
- Opbevares i den originale pakning (blister) for at beskytte mod fugt.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Icandra indeholder:

- Aktive stoffer: vildagliptin og metforminhydrochlorid.
- Hver Icandra 50 mg/850 mg filmovertrukket tablet indeholder 50 mg vildagliptin og 850 mg metforminhydrochlorid (svarende til 660 mg metformin).
- Hver Icandra 50 mg/1000 mg filmovertrukket tablet indeholder 50 mg vildagliptin og 1000 mg metforminhydrochlorid (svarende til 780 mg metformin).
- Øvrige indholdsstoffer: Hydroxypropylcellulose, magnesiumstearat, hypromellose, titandioxid (E 171), gul jernoxid (E 172), macrogol 4000 og talcum.

### Udseende og pakningsstørrelser

Icandra 50 mg/850 mg filmovertrukne tabletter er gule, ovale tabletter med ”NVR” på den ene side og ”SEH” på den anden.

Icandra 50 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter er mørkegule, ovale tabletter med ”NVR” på den ene side og ”FLO” på den anden.

Icandra fås i pakninger med 10, 30, 60, 120, 180 eller 360 filmovertrukne tabletter og i multipakninger med 120 (2x60), 180 (3x60) eller 360 (6x60) filmovertrukne tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser og tabletstyrker er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

### Fremstiller

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**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

**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

**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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

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

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Denne indlægsseddel blev senest ændret****Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>