

**LISA I**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Icandra 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Icandra 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Icandra 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg vildagliptiini (*Vildagliptinum*) ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi (*Metformini hydrochloridum*) (vastab 660 mg metformiinile).

Icandra 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg vildagliptiini (*Vildagliptinum*) ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi (*Metformini hydrochloridum*) (vastab 780 mg metformiinile).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Icandra 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollane, ovaalne, kaldservadega õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on kiri „NVR” ja teisel „SEH”.

Icandra 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tumekollane, ovaalne, kaldservadega õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on kiri „NVR” ja teisel „FLO”.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Icandra on näidustatud lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele glükeemilise kontrolli parandamiseks 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanutel:

- kellel metformiinvesinikkloriidiga ei ole saavutatud piisavat kontrolli;
- kes juba saavad vildagliptiini ja metformiinvesinikkloriidi kombinatsiooni eraldi tablettidena;
- kui kombinatsioonis teiste suhkurtõveravimitega, kaasa arvatud insuliiniga, ei ole saavutatud piisavat kontrolli (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.1 olemasolevaid andmeid eri kombinatsioonravige kohta).

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

### Annustamine

#### Normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanud patsiendid (GFR $\geq$ 90 ml/min)

Icandra annus hüperglükeemiavastases ravis tuleb määrata individuaalselt sõltuvalt patsiendi praegusest raviskeemist, efektiivsusest ja talutavusest ning see ei tohi ületada soovitatavat ööpäevast vildagliptiini annust 100 mg. Ravi Icandraga võib alustada kas 50 mg/850 mg või 50 mg/1000 mg tabletitugevusega kaks korda päevas, üks tablett hommikul ja teine õhtul.

- Patsiendid, kellel monoteeraapia maksimaalse metformiini annusega ei taga adekvaatset kontrolli:

ravi Icandraga tuleks alustada vildagliptiini annusega 50 mg kaks korda päevas (kokku 100 mg ööpäevas) koos juba võetava metformiini annusega.

- Patsiendid, kes lähevad üle vildagliptiini ja metformiini eraldi tablettidena kasutamisel: ravi Icandraga tuleks alustada vildagliptiini ja metformiini samades annustes.

- Patsiendid, kellel kaksikkombinatsioon metformiini ja sulfonüüluureaga ei taga adekvaatset kontrolli:

Icandra annus peaks vastama vildagliptiini annusele 50 mg kaks korda päevas (kokku 100 mg ööpäevas) ja metformiini annusele, mis on sarnane juba võetavaga. Icandra ja sulfonüüluurea kooskasutamisel tuleks kaaluda sulfonüüluurea väiksemat annust, et vähendada hüperglükeemia riski.

- Patsiendid, kellel kaksikkombinatsioon insuliini ja maksimaalse talutava metformiini annusega ei taga adekvaatset kontrolli:

Icandra annus peaks vastama vildagliptiini annusele 50 mg kaks korda päevas (kokku 100 mg ööpäevas) ja metformiini annusele, mis on sarnane juba võetavaga.

Vildagliptiini ja metformiini ohutus ja efektiivsus kasutamisel kolmikravis koos tiasolidiindioonidega ei ole kindlaks tehtud.

#### Patsientide erirühmad

##### Eakad patsiendid (vanus $\geq$ 65 aastat)

Kuna metformiin eritub neerude kaudu ning eakatel patsientidel esineb sageli neerufunktsiooni langust, tuleb Icandrat kasutataval eakatel patsientidel regulaarselt kontrollida neerufunktsiooni (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

##### Neerukahjustus

Enne ravi alustamist metformiini sisaldavate ravimitega tuleb määrata glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) ja edaspidi vähemalt üks kord aastas. Patsientidel, kellel esineb suurenenud risk neerukahjustuse progresseerumiseks, samuti eakatel, tuleb neerufunktsiooni hinnata sagedamini, nt iga 3...6 kuu järel.

Metformiini maksimaalne ööpäevane annus tuleb eelistatult jagada 2...3 annuseks. Patsientidel, kelle GFR on alla 60 ml/min, tuleb enne ravi alustamist metformiiniga üle vaadata riskitegurid, mis võivad suurendada laktatsidoosi riski (vt lõik 4.4).

Kui puudub Icandra sobiv tugevus, tuleb fikseeritud annuse kombinatsioonravimi asemel kasutada eraldi toimeaineid.

| GFR ml/min | Metformiin  | Vildagliptiin                         |
|------------|---|---------------------------------------|
| 60...89    | Maksimaalne ööpäevane annus on 3000 mg.<br>Halveneva neerufunktsiooni korral võib kaaluda annuse vähendamist. | Annuse kohandamine ei ole vajalik.    |
| 45...59    | Maksimaalne ööpäevane annus on 2000 mg.<br>Algannus on kõige rohkem pool maksimaalsest annusest.              | Maksimaalne ööpäevane annus on 50 mg. |
| 30...44    | Maksimaalne ööpäevane annus on 1000 mg.<br>Algannus on kõige rohkem pool maksimaalsest annusest.              |                                       |
| <30        | Metformiin on vastunäidustatud.   |                                       |

#### *Maksakahjustus*

Icandrat ei tohi kasutada maksakahjustusega patsientidel, kaasa arvatud nendel patsientidel, kel ravieelnealaniinaminotransferaasi (ALAT) või aspartaatinotransferaasi (ASAT) väärtus on > 3x üle normivahemiku ülempiiri (ULN) (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.8).

#### *Lapsed*

Icandrat ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel (vanus < 18 aasta). Icandra ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel (vanus < 18 aasta) ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

Suukaudne.

Icandra võtmine koos toiduga või vahetult pärast sööki võib vähendada metformiiniga seotud seedetrakti kõrvaltoimete esinemist (vt ka lõik 5.2).

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes
- Igat tüüpi äge metaboolne atsidoos (nt laktatsidoos, diabeetiline ketoatsidoos)
- Diabeetiline prekooma
- Raske neerupuudulikkus (GFR < 30 ml/min) (vt lõik 4.4)
- Ägedad seisundid, mis võivad mõjutada neerufunktsiooni, nagu:
  - dehüdratsioon,
  - raskekujuline infektsioon,
  - šokk,
  - jodeeritud kontrastainete intravaskulaarne manustamine (vt lõik 4.4).
- Äge või krooniline haigus, mis võib põhjustada kudede hüpoksiat, nagu:
  - südame- või hingamispuudulikkus,
  - hiljutine müokardiinfarkt,
  - šokk.
- Maksakahjustus (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8)
- Äge alkoholimürgistus, alkoholism
- Imetamine (vt lõik 4.6)

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Üldine

Icandra ei asenda insuliini insuliinravi vajavatel patsientidel ning seda ei tohi kasutada I tüüpi diabeediga patsientidel.

## Laktatsidoos

Laktatsidoos on väga harv, kuid tõsine ainevahetuslik tüsistus, mis võib kõige sagedamini ilmneda neerufunktsiooni ägeda halvenemise, kardiorespiratoorse haiguse või sepsise korral. Neerufunktsiooni ägedal halvenemisel metformiin kuhjub ja suureneb laktatsidoosi tekkerisk.

Dehüdratsiooni korral (raske kõhulahtisus või oksendamine, palavik või vähenenud vedeliku tarbimine) tuleb metformiini kasutamine ajutiselt katkestada ja soovitatav on pidada nõu arstiga.

Metformiinravi saavatel patsientidel tuleb ravi neerufunktsiooni tugevalt mõjutavate ravimitega (nt antihüpertensiivsed ravimid, diureetikumid ja MSPVA-d) alustada ettevaatusega. Teisteks riskiteguriteks, mis võivad põhjustada laktatsidoosi teket, on liigne alkoholi tarbimine, maksapuudulikkus, ebapiisavalt kontrollitud diabeet, ketoos, pikaajaline paastumine ja mis tahes hüpoksiaga seotud haigusseisundid, samuti teiste laktatsidoosi tekitada võivate ravimite samaaegne kasutamine (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Patsiente/hooldajaid tuleb teavitada laktatsidoosi tekkeriskist. Laktatsidoosi iseloomustab atsidootiline düspnoe, kõhuvalu, lihaskrambid, asteenia ja hüpotermia, millele järgneb kooma. Nende sümptomite tekkekahtluse korral peab patsient ravi katkestama ja pöörduma viivitamatult arsti poole. Diagnostilise tähendusega laboratoorses tulemusel on vere pH vähenemine (< 7,35), plasma laktaadisalduse suurenemine (> 5 mmol/l), suurenenud anioonivaegus ja laktaadi/püruvaadi suhe.

### Jodeeritud kontrastaine manustamine

Jodeeritud kontrastaine intravaskulaarne manustamine võib viia kontrastaine indutseeritud nefropaatia tekkeni, mille tulemusel metformiin kuhjub ja seega suureneb laktatsidoosi risk. Selliste uuringute puhul tuleb metformiini kasutamine ajutiselt katkestada protseduuri ajaks või enne seda ja mitte uuesti alustada enne, kui uuringust on möödunud vähemalt 48 tundi ning neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne, vt lõigud 4.2 ja 4.5.

## Neerufunktsioon

Enne ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal tuleb määrata glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR), vt lõik 4.2. Metformiin on vastunäidustatud patsientidele, kelle GFR on alla 30 ml/min ning ravi tuleb ajutiselt katkestada neerufunktsiooni mõjutavate seisundite tekkimisel, vt lõik 4.3.

Ettevaatus on vajalik samaaegsel ravil ravimitega, mis võivad mõjutada neerude funktsiooni, muuta oluliselt hemodünaamikat või vähendada neerude läbivoolutust ja suurendada metformiini süsteemset ekspositsiooni (vt lõik 4.5).

## Maksakahjustus

Icandrat ei tohi kasutada maksakahjustusega patsientidel, kaasa arvatud nendel patsientidel, kel ravieelne ALAT või ASAT on > 3x üle ULN-i (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.8).

### Maksaensüümide jälgimine

Harvadel juhtudel on teatatud vildagliptiini saanud patsientidel maksa väärtalitlusest (kaasa arvatud hepatiit). Sellistel juhtudel on patsiendid olnud üldjoontes asümptomaatilised ilma kliiniliste tagajärgedeta ja maksafunktsiooni testide tulemused (LFT-d) on peale ravi katkestamist taas normaliseerunud. Enne raviga alustamist Icandraga peavad tehtud olema maksafunktsiooni testid (LFT-d), et oleks teada patsiendi testide lähteväärtused. Ravi ajal Icandraga tuleb jälgida maksafunktsiooni esimese aasta jooksul kolmekuuliste intervallidena ning seejärel perioodiliselt. Patsientidele, kellel leitakse maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, tehakse selle leiu kinnitamiseks teine maksafunktsiooni kontroll ning seejärel sagedased LFT-d kuni kõrvalekalde(-kallete) normaliseerumiseni. Kui püsib ASAT või ALAT aktiivsuse suurenemine kolm või enam korda üle ULN-i, on soovitatav Icandra-ravi lõpetada. Patsiendid, kellel on kollatõbi või teised nähud, mis viitavad maksa väärtalitlusele, peaksid lõpetama ravi Icandraga.

Pärast ravi lõpetamist Icandraga ja maksa LFT-i normaliseerumist ei tohiks ravi Icandraga jätkata.

### Nahakahjustused

Mittekliinilistes toksikoloogilistes uuringutes on vildagliptiini kasutamisel kirjeldatud nahakahjustusi (sh ville ja haavandeid) ahvide jäsemel (vt lõik 5.3). Kuigi kliinilistes uuringutes ei täheldatud nahakahjustuste suurenenud esinemissagedust, on ravimi kasutamise kogemus diabeetiliste nahakahjustustega patsientidel vähene. Lisaks on turuletulekujärgselt teatatud villilistest ja eksfoliatiivsetest nahakahjustustest. Seetõttu soovitatakse diabeedihageid jälgida nahakahjustuste (villide või haavandite) tekke suhtes.

### Äge pankreatiit

Vildagliptiini kasutamist on seostatud ägeda pankreatiidi tekkeriskiga. Patsiente tuleb teavitada ägedale pankreatiidile iseloomulikest sümptomitest.

Pankreatiidi kahtluse korral tuleb vildagliptiini kasutamine lõpetada; kui kinnitatakse ägeda pankreatiidi diagnoos, ei tohi vildagliptiin-ravi uuesti alustada. Ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kellel on varem olnud äge pankreatiit.

### Hüpoglükeemia

Sulfonüüluuread põhjustavad teadaolevalt hüpoglükeemiat. Patsientidel, kes saavad vildagliptiini koos sulfonüüluureaga, võib olla risk hüpoglükeemia tekkeks. Seetõttu võiks kaaluda sulfonüüluurea madalamat annust, et vähendada hüpoglükeemia riski.

### Kirurgia

Ravi metformiiniga peab katkestama, kui operatsiooniks kasutatakse üld-, spinaal- või epiduraalanesteesiat. Ravi võib uuesti alustada mitte varem kui 48 tundi pärast operatsiooni või toidu suukaudse manustamisega taasalustamist ning eeldusel, et neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Icandraga ei ole nõuetekohaseid koostoimeuuringuid läbi viidud. Järgnev informatsioon kajastab üksikute toimeainete kohta saadud andmeid.

### Vildagliptiin

Vildagliptiinil on madal potentsiaal koostoimete tekkeks samaaegselt manustatud ravimitega. Kuna vildagliptiin ei ole tsütokroom P (CYP) 450 ensüümide substraat ning ei inhibeerigi ega indutseeri CYP 450 ensüüme, ei ole tõenäoline koostoimete teke toimeainetega, mis on nende ensüümide substraadid, inhibiitorid või indutseerijad.

Vildagliptiiniga kombinatsioonis suukaudsete diabeediravimitega (pioglitason, metformiin ja gliburiid) läbi viidud uuringute tulemused ei ole sihtgrupis näidanud kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid.

Ravimite koostoimeuuringud digoksiini (P-glükoproteiini substraat) ja varfariiniga (CYP2C9 substraat) tervetel isikutel ei ole näidanud kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid pärast vildagliptiini samaaegset manustamist.

Ravimite koostoimeuuringud tervetel isikutel on läbi viidud amlodipiini, ramipriili, valsartaani ja simvastatiiniga. Nendes uuringutes ei täheldatud pärast vildagliptiiniga koosmanustamist kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid. Ent sihtrühmas ei ole see kindlaks tehtud.

#### Kombinatsioon AKE inhibiitoritega

Patsientidel, kes samaaegselt kasutavad AKE inhibiitoreid, võib esineda suurem angioödeemi risk (vt lõik 4.8).

Nagu ka teiste suukaudsete diabeediravimite puhul, võivad vildagliptiini hüperglükeemilist toimet vähendada teatud toimeained, sealhulgas tiasiidid, glükokortikosteroidid, kilpnäärmeravimid ja sümpatomimeetikumid.

#### Metformiin

##### Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

##### Alkohol

Alkoholimürgistus on seotud laktatsidoosi suurenenud riskiga, eriti paastumise, alatoitumise või maksakahjustuse korral.

##### Jodeeritud kontrastaine

Röntgenuuringute puhul tuleb metformiini kasutamine ajutiselt katkestada protseduuri ajaks või enne seda ja mitte uuesti alustada enne, kui uuringust on möödunud vähemalt 48 tundi ning neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne, vt lõigud 4.2 ja 4.4.

##### Katioonaktiivsed ravimid

Katioonaktiivsetel ravimidel, mis erituvad tubulaarsekretsiooni teel (nt tsimetidiin), võib olla koostoimeid metformiiniga, konkureerides ühise tubulaartransportsüsteemi pärast, põhjustades metformiini eliminatsiooni aeglustumist, mis omakorda võib suurendada laktatsidoosi riski. Tervete vabatahtlikega läbiviidud uuring näitas, et tsimetidiini annuse 400 mg kaks korda päevas toimel suurenes metformiini süsteemne ekspositsioon (AUC) 50%. Seetõttu peab hoolikalt jälgima veresuhkru taset ning kaaluma annuse korrigeerimist soovitatava annusevahemiku piires ja diabeedi ravi muutmist, kui samaaegselt manustatakse tubulaarsekretsiooni teel elimineeruvaid katioonaktiivseid ravimeid (vt lõik 4.4).

##### Kombinatsioonid, mis nõuavad ettevaatust

Mõned ravimid võivad avaldada neerufunktsioonile mittesoovivat toimet ning seega suurendada laktatsidoosi riski, nt MSPVA-d, sh selektiivsed tsüklo-oksügenaas (COX) II inhibiitorid, AKE-inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid ja diureetikumid, eriti lingudiureetikumid. Kasutades neid ravimeid kombinatsioonis metformiiniga, on vajalik hoolikas neerufunktsiooni jälgimine.

Glükokortikosteroidid, beeta-2-adrenomimeetikumid ja diureetikumid omavad nn sisemist hüperglükeemilist aktiivsust. Patsienti tuleb sellest teavitada, samuti tuleb sagedamini kontrollida veresuhkru taset, eriti ravi alguses. Vajadusel tuleb ravi ajal teise ravimpreparaadiga või pärast selle ärajätmist Icacra annust korrigeerida.

Angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorite toimetel võib langeda veresuhkru tase. Vajadusel tuleb ravi ajal teise ravimpreparaadiga või pärast selle ärajätmist antihüperglükeemilise ravimi annust korrigeerida.

Samaaegne ravimite kasutamine, mis mõjutavad metformiini neerude kaudu eritamise eest vastutavaid neerude tubulaartranspordisüsteeme (nt orgaaniline katioonne transporter-2 [OCT2]/ ravimeid ja toksiline väljutava valguga [multidrug and toxin extrusion, MATE] inhibiitorid, nagu ranolasiin, vandetanii, dolutegraviir ja tsimetidiin) võib suurendada metformiini süsteemset ekspositsiooni.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Icandra kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Vildagliptiini loomkatsed on näidanud suurte annuste kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Metformiini loomkatsed ei ole näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Vildagliptiini ja metformiiniga läbiviidud loomkatsetes ei ole leitud teratogeensuse ilminguid, kuid emasloomale toksilistel annustel on olnud toksiline toime lootele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Icandrat ei tohi kasutada raseduse ajal.

##### Imetamine

Loomkatsed on näidanud, et nii metformiin kui vildagliptiin erituvad rinnapiima. Ei ole teada, kas vildagliptiin eritub inimese rinnapiima, kuid metformiin eritub väikestes kogustes inimese rinnapiima. Kuna metformiin võib vastündinul põhjustada hüpoglükeemiat ja inimkatsete tulemused vildagliptiini kohta puuduvad, ei tohi Icandrat rinnaga toitmise ajal kasutada (vt lõik 4.3).

##### Fertiilsus

Uuringuid Icandra toime kohta inimese fertiilsusele ei ole läbi viidud (vt lõik 5.3).

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Patsiendid, kellel võib kõrvaltoimena tekkida pearinglus, peavad hoiduma autojuhtimisest või masinatega töötamisest.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

Ohutusosalased andmed on saadud 6197-lt patsiendilt, kes kasutasid vildagliptiini/metformiini randomiseeritud platseebokontrolliga uuringutes. Nendest patsientidest kasutasid 3698 vildagliptiini/metformiini ning 2499 platseebot/metformiini.

Ravimiga Icandra ei ole kliinilisi ravimuuringuid läbi viidud. Samas on tõestatud Icandra bioekvivalentsus koosmanustatud vildagliptiini ja metformiiniga (vt lõik 5.2).

Enamus kõrvaltoimetest olid kerged ja mööduvad ning ei vajanud ravi katkestamist. Ei leitud seost kõrvaltoimete ning vanuse, etnilise kuuluvuse, ravi kestuse või ööpäevase annuse vahel. Vildagliptiini kasutamist on seostatud pankreatiidi tekkeriskiga. Pärast metformiini kasutamist on teatatud laktatsidoosi tekkest, eriti kaasuva neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.4).



## Kõrvaltoimete kokkuvõte tabeli kujul

Järgnevalt on organsüsteemi klassi ja absoluutse esinemissageduse järgi loetletud kõrvaltoimed, mida kirjeldati patsientidel, kes said topeltpimedates kliinilistes uuringutes vildagliptiini monoterapia ja täiendava ravimina. Esinemissagedus on määratletud kui väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

**Tabel 1 Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed patsientidel, kes said vildagliptiini ja metformiini (kas eraldi toimeainetena või fikseeritud kombinatsioonannuses) või kombinatsioonis teiste diabeediravimitega**

| Organsüsteemi klass - kõrvaltoime   | Esinemissagedus       |
|---|-----------------------|
| <b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>                                       |                       |
| Ülemiste hingamisteede infektsioon  | Sage                  |
| Nasofarüngiit   | Sage                  |
| <b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>   |                       |
| Hüüpoglükeemia  | Aeg-ajalt             |
| Isutus  | Aeg-ajalt             |
| Vitamiin B <sub>12</sub> vähenenud imendumine ja laktatsidoos                 | Väga harv*            |
| <b>Närvisüsteemi häired</b>   |                       |
| Pearinglus  | Sage                  |
| Peavalu   | Sage                  |
| Treemor   | Sage                  |
| Metallimaitse suus  | Aeg-ajalt             |
| <b>Seedetrakti häired</b>   |                       |
| Oksendamine   | Sage                  |
| Kõhulahtisus  | Sage                  |
| Iiveldus  | Sage                  |
| Gastroösofageaalne reflukshaigus  | Sage                  |
| Kõhupuhitus   | Sage                  |
| Kõhukinnisus  | Sage                  |
| Kõhuvalu, sh valu ülakõhus  | Sage                  |
| Pankreatiit   | Aeg-ajalt             |
| <b>Maksa ja sapiteede häired</b>  |                       |
| Hepatiit  | Aeg-ajalt             |
| <b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>  |                       |
| Liighigistamine   | Sage                  |
| Sügelus   | Sage                  |
| Lööve   | Sage                  |
| Dermatiit   | Sage                  |
| Erüteem   | Aeg-ajalt             |
| Urtikaaria  | Aeg-ajalt             |
| Eksfoliatiivsed ja villilised nahakahjustused, sealhulgas villiline pemfigoid | Teadmata <sup>†</sup> |
| Naha vaskuliit  | Teadmata <sup>†</sup> |
| <b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>                               |                       |
| Artralgia   | Sage                  |
| Müalgia   | Aeg-ajalt             |
| <b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>                          |                       |
| Asteenia  | Sage                  |
| Väsimus   | Aeg-ajalt             |
| Külmavärinad  | Aeg-ajalt             |
| Perifeerne turse  | Aeg-ajalt             |

| <b>Uuringud</b>  |           |
|--|-----------|
| Ebanormaalsed maksafunktsiooni testide tulemused   | Aeg-ajalt |
| * Kõrvaltoimed, millest teatati patsientidel, kes said metformiini monoterapiiana ja mida ei täheldatud patsientidel, kes said vildagliptiin+metformiini fikseeritud kombinatsioonannuses. Lisateabe saamiseks vaadake metformiini ravimi omaduste kokkuvõtet. |           |
| † Vastavalt turuletulekujärgsele kogemusele.   |           |

## Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

### Vildagliptiin

#### *Maksakahjustus*

Harvadel juhtudel on vildagliptiini kasutamisel teatatud maksafunktsiooni häiretest (kaasa arvatud hepatiit). Sellistel juhtudel on patsiendid olnud üldjoontes asümptomaatilised ilma kliiniliste tagajärgedeta ja maksafunktsiooni testide tulemused on peale ravi katkestamist taas normaliseerunud. Kuni 24 nädalat kestnud kontrolliga monoterapija ja täiendava ravi uuringutes oli  $\geq 3$  korra ULN-i (normi ülemist piiri) ületavate ALAT või ASAT väärtuste (mis esinesid vähemalt kahel järjestikusel mõõtmisel või viimasel ravivisiidil) esinemissagedus vildagliptiini annuse 50 mg üks kord ööpäevas, vildagliptiini annuse 50 mg kaks korda ööpäevas ja platseebo puhul vastavalt 0,2%, 0,3% ja 0,2%. Need transaminaaside tõusud olid üldjoontes asümptomaatilised, olemuselt mitteprogresseeruvad ja sellega ei kaasunud kolestaasi ega kollatõbe.

#### *Angioödeem*

Harvadel juhtudel, kontrollgrupiga lähedase sagedusega, on vildagliptiini kasutamisel esinenud angioödeemi. Suurema sagedusega on angioödeemi juhtusid esinenud vildagliptiini manustamisel koos angiotensiinkonvertaasi inhibiitoriga (AKE inhibiitor). Enamikel kordadel oli tegemist kergekujuliste juhtudega, mis taandusid vildagliptiiniga ravi jätkamisel.

#### *Hüpopglükeemia*

Võrdlevates kontrolliga monoterapija uuringutes, kus vildagliptiini (0,4%) kasutati monoterapiiana koos aktiivse võrdlusravimi või platseeboga (0,2%), täheldati hüpopglükeemia juhtusid aeg-ajalt. Tõsiseid hüpopglükeemia episoode ei kirjeldatud. Koos metformiiniga kasutamisel esines hüpopglükeemiat 1%-l vildagliptiiniga ravitud patsientidel ning 0,4%-l platseebot saanud patsientidel. Pioglitasoni lisamisel esines hüpopglükeemiat 0,6%-l vildagliptiiniga ravitud patsientidel ning 1,9%-l platseebot saanud patsientidel. Sulfonüüluurea lisamisel esines hüpopglükeemiat 1,2%-l vildagliptiiniga ravitud patsientidel ning 0,6%-l platseebot saanud patsientidel. Sulfonüüluurea ja metformiini lisamisel esines hüpopglükeemiat 5,1%-l vildagliptiiniga ravitud patsientidel ning 1,9%-l platseebot saanud patsientidel. Patsientidel, kes kasutasid vildagliptiini kombinatsioonis insuliiniga, oli hüpopglükeemia tekkesagedus 14% vildagliptiinirühmas ning 16% platseeborühmas.

### Metformiin

#### *Vitamiin B<sub>12</sub> vähenenud imendumine*

Vitamiin B<sub>12</sub> imendumise vähenemist koos vitamiini sisalduse vähenemisega seerumis on väga harva kirjeldatud patsientidel, kes saavad pikaajalist ravi metformiiniga. Selle etioloogiaga tuleks arvestada juhul, kui patsiendil esineb megaloblastiline aneemia.

#### *Maksafunktsioon*

Üksikjuhtudel on kirjeldatud kõrvalekaldeid maksafunktsiooni testides või hepatiiti, mis taanduvad pärast metformiiniga ravi lõpetamist.

#### *Seedetrakti häired*

Ravi alustamisel esineb kõige sagedamini seedetrakti kõrvaltoimeid, mis enamikel juhtudel taanduvad iseeneslikult. Nende vältimiseks soovitatakse metformiini võtta kaheks väiksemaks annuseks jagatuna söögi ajal või pärast sööki. Seedetrakti kõrvaltoimeid võib aidata vähendada ka annuse aeglane suurendamine.

## Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Icandra üleannustamise kohta andmed puuduvad.

#### Vildagliptiin

Andmed vildagliptiini üleannustamise kohta on vähesed.

#### Sümptomid

Andmed vildagliptiini üleannustamise tõenäoliste sümptomite kohta saadi suureneva annuse talutavuse uuringust 10 päeva vältel vildagliptiini saanud tervetel isikutel. 400 mg kasutamisel täheldati kolme lihasvalu juhtu ning üksikjuhtudel kergelt ja mööduvat paresteesiat, palavikku, turseid ja lipaasisalduse mööduvat suurenemist. 600 mg kasutamisel tekkis ühel isikul käte ja jalgade turse ning kreatiinfosfokinaasi (KFK), ASAT, C-reaktiivse valgu (CRV) ja müoglobiini sisalduse suurenemine. Kolmel muul isikul tekkis jalgade turse, millega kahel juhul kaasnes paresteesia. Kõik sümptomid ja laboratoorsed kõrvalekalded taandusid ilma ravita pärast uuringuravimi ärajätmist.

#### Metformiin

Metformiini suur üleannustamine (või kui esineb kaasuv laktatsidoosi risk) võib viia laktatsidoosi tekkeni, mis on erakorraline seisund ja vajab haiglaravi.

#### Ravi

Metformiin on kõige efektiivsemalt eemaldatav hemodialüüsi teel. Ent vildagliptiin ei ole eemaldatav hemodialüüsi teel, kuigi hüdrolüüsil tekkiv põhimetaboliit (LAY 151) on eemaldatav hemodialüüsi teel. Soovitav on toetav ravi.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: Diabeediravimid, suukaudsete vere glükoosisisaldust vähendavate ainete kombinatsioonid, ATC-kood: A10BD08

#### Toimemehhanism

Icandra sisaldab kahte antihüperglükeemilise toimega ravimit, millel on teineteist täiendav toimemehhanism veresuhkru taseme langetamisel II tüüpi diabeediga patsientidel: pankrease saarekeste stimulaatorite rühma kuuluv vildagliptiin ja biguaanide rühma ravim metformiinvetikloriid.

Vildagliptiin, mis kuulub pankrease saarekeste stimulaatorite rühma, on tugevatoimeline ja selektiivne dipeptidüüldipeptidaas-4 (DPP-4) inhibiitor. Metformiini põhitoe seisneb endogeense glükoosi produktsiooni vähendamises maksas.

## Farmakodünaamilised toimed

### Vildagliptiin

Vildagliptiin inhibeerib dipeptidüldipeptidaas-4 (DPP-4) ensüümi, mis tagab inkretiinhormoonide GLP-1 (glükagoonitaoline peptiid 1) ja GIP (glükoos-sõltuv insulintroopne polüpeptiid) lagundamise.

Vildagliptiini manustamise tulemuseks on DPP-4 aktiivsuse kiire ja täielik inhibeerimine, mille tulemusena suureneb inkretiinhormoonide GLP-1 ja GIP endogeenne sisaldus tühja kõhuga ja söömisjärgelt.

Suurendades nende inkretiinhormoonide endogeenset sisaldust, suurendab vildagliptiin beetarakkude tundlikkust glükoosi suhtes, mille tulemusena paraneb glükoosist sõltuv insuliini sekretsioon. II tüüpi diabeediga patsientide ravi vildagliptiiniga annuses 50...100 mg ööpäevas viis beetarakkude funktsiooni näitajate, sh HOMA- $\beta$  (*Homeostasis Model Assessment*- $\beta$ ), proinsuliini ja insuliini suhte ning beetarakkude tundlikkusenäitajate olulise paranemiseni sagedase proovivõtuga toidutaluvuse testi põhjal. Mittediabeetikutel (normaalse veresuhkru tasemega isikutel) ei stimuleeri vildagliptiin insuliini sekretsiooni ega vähenda glükoosisisaldust.

Suurendades endogeense GLP-1 sisaldust, suurendab vildagliptiin ka alfarakkude tundlikkust glükoosi suhtes, mille tulemuseks on glükoosile sobivam glükagooni sekretsioon.

Insuliini/glükagooni suhte suurenemine hüperglükeemia ajal inkretiinhormoonide sisalduse suurenemise tõttu viib tühja kõhuga ja söömisjärgse glükoosi produktsiooni vähenemiseni maksas, mille tulemuseks on veresuhkru sisalduse langus.

Vildagliptiiniga ravi puhul ei ole täheldatud GLP-1 taseme tõusu teadaolevat mao tühjendamist aeglustavat toimet.

### Metformiin

Metformiin on antihüperglükeemilise toimega biguaaniid, mis langetab nii basaalsel kui söögijärgset plasma glükoosisisaldust. Metformiin ei stimuleeri insuliini sekretsiooni ning seetõttu ei põhjusta ka hüperglükeemiat või kaalutõusu.

Metformiini vere glükoosisisaldust langetav toime avaldub kolme toimemehhanismi kaudu:

- vähendab glükoosi produktsiooni maksas glükoneogeneesi ja glükogenolüüsi pärssimise teel;
- suurendades mõõdukalt lihaskoe insuliinitundlikkust, parandab glükoosi perifeerset omastamist ja utiliseerimist;
- aeglustab glükoosi imendumist seedetraktist.

Metformiin stimuleerib intratsellulaarset glükogeeni sünteesi, avaldades toimet glükogeensüntaasile ja suurendab spetsiifiliste membraani glükoosikandurite (GLUT-1 ja GLUT-2) transpordivõimet.

Sõltumatult veresuhkru sisaldust langetavast toimest on metformiinil soodne toime lipiidide ainevahetusele. Seda on demonstreeritud raviannuste kasutamisel keskmise kestusega või pikaajalistes kontrollitud kliinilistes uuringutes: metformiin alandab vere üldkolesterooli, LDL-kolesterooli ja triglütseriidide taset.

Prospektiivses randomiseeritud uuringus UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*) leidis tõestust efektiivse veresuhkru kontrolli pikaajaline kasu II tüüpi diabeedi korral. Metformiiniga ravitud ülekaaluliste patsientide (kui ainult dieet ei osutunud piisavaks) ravitulemuste analüüs näitas järgmist:

- diabeedi tüsistuste absoluutne risk vähenes märkimisväärselt metformiini rühmas (29,8 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) võrreldes ainult dieedi (43,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta,  $p=0,0023$ ) ning sulfonüüluurea kombinatsioon- ja insuliini monoterapia rühmadega (40,1 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta,  $p=0,0034$ );
- diabeediga seotud suremuse absoluutne risk vähenes märkimisväärselt: metformiini kasutamisel 7,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi puhul 12,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ( $p=0,017$ );
- üldise suremuse absoluutne risk vähenes märkimisväärselt: metformiini kasutamisel 13,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta võrreldes ainult dieedi (20,6 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) ( $p=0,011$ ) ning sulfonüüluurea kombinatsioon- ja insuliini monoterapia rühmadega (18,9 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta,  $p=0,021$ );
- müokardiinfarkti absoluutne risk vähenes märkimisväärselt: metformiini kasutamisel 11 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi puhul 18 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ( $p=0,01$ ).

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Vildagliptiini lisamine patsientide raviskeemi, kelle glükeemiline kontroll ei olnud rahuldav vaatamata metformiini monoterapiale, saavutasid pärast 6-kuulise ravi järgselt statistiliselt märkimisväärse keskmise  $HbA_{1c}$  languse võrreldes platseeboga (gruppidevaheline erinevus  $-0,7\% \dots -1,1\%$  vastavalt vildagliptiini 50 mg ja 100 mg puhul). Patsientide protsent, kes saavutasid  $HbA_{1c}$  languse  $\geq 0,7\%$  algväärtusest, oli statistiliselt märkimisväärselt suurem nii vildagliptiini kui vildagliptiini pluss metformiini rühmades (vastavalt 46% ja 60%) võrreldes metformiini pluss platseebo rühmaga (20%).

24-nädalases uuringus võrreldi vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) pioglitazoniga (30 mg üks kord ööpäevas) patsientidel, kelle glükeemiline kontroll ainult metformiiniga oli ebapiisav (keskmine ööpäevane annus: 2020 mg). Metformiinile lisatuna vähenes  $HbA_{1c}$ , mille algväärtus oli 8,4%, vildagliptiini korral keskmiselt  $-0,9\%$  ning pioglitazoni korral  $-1,0\%$ . Keskmist kaalu suurenemist ( $+1,9$  kg) täheldati metformiini koos pioglitazoniga saanutel, võrreldes nendega, kes said metformiini koos vildagliptiiniga ( $+0,3$  kg).

2 aastat kestvas kliinilises uuringus võrreldi vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) glimepiriidiga (kuni 6 mg ööpäevas – keskmine annus 2-aastal: 4,6 mg) patsientidel, keda raviti metformiiniga (keskmine ööpäevane annus 1894 mg). Ühe aasta pärast oli vildagliptiini lisamisel metformiinile  $HbA_{1c}$  langus keskmiselt  $-0,4\%$  ning glimepiriidi lisamisel metformiinile  $-0,5\%$ , keskmisest  $HbA_{1c}$ -st algväärtusega 7,3%. Vildagliptiini korral oli kehakaalu muutus  $-0,2$  kg vs  $+1,6$  kg glimepiriidi korral. Hüpoglükeemia esinemissagedus vildagliptiini grupis oli märkimisväärselt madalam (1,7%) kui glimepiriidi grupis (16,2%). Uuringu tulemusnäitajani jõudes (2 aasta lõpul) olid mõlemas ravigrupis  $HbA_{1c}$  väärtused sarnased algväärtustega ning kehakaalu muutused ja hüpoglükeemia esinemissageduse erinevused jäid samaks.

52 nädala pikkusel uuringuperioodil võrreldi vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) gliklasiidiga (keskmine ööpäevane annus: 229,5 mg) patsientidel, kellel metformiiniga puudus adekvaatne glükeemiline kontroll (metformiini annuse algväärtus 1928 mg/ööpäevas). Ühe aasta möödudes oli keskmine  $HbA_{1c}$  väärtuse vähenemine uuringugrupis, kus metformiinile lisati juurde vildagliptiini,  $-0,81\%$  (keskmine  $HbA_{1c}$  algväärtus oli 8,4%) ning uuringugrupis, kus metformiinile lisati juurde gliklasiidi,  $-0,85\%$  (keskmine  $HbA_{1c}$  algväärtus oli 8,5%); saavutati statistiliselt mitteamalaväärne tulemus (95% CI  $-0,11 - 0,20$ ). Kehakaalu muutus vildagliptiiniga oli  $+0,1$  kg võrreldes  $+1,4$  kg kaalutõusuga gliklasiidi puhul.

24-nädalases uuringus hinnati varem ravi mittesaanud patsientidel algravina kasutamisel vildagliptiini ja metformiini (raviannust suurendati järk-järgult 50 mg/500 mg-ni või 50 mg/1000 mg-ni kaks korda ööpäevas) fikseeritud annustega kombineeritud ravi efektiivsust. Vildagliptiin/metformiin 50 mg/1000 mg kaks korda ööpäevas alandas HbA<sub>1c</sub> väärtust -1,82% võrra, vildagliptiin/metformiin 50 mg/500 mg kaks korda ööpäevas -1,61% võrra, metformiin 1000 mg kaks korda ööpäevas -1,36% võrra ja vildagliptiin 50 mg kaks korda ööpäevas -1,09% võrra HbA<sub>1c</sub> keskmisest algväärtusest 8,6%. Uuringus osalejatel, kelle HbA<sub>1c</sub> algväärtus oli  $\geq 10,0\%$ , oli alanemine suurem.

24-nädalane randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga uuring viidi läbi 318 patsiendil hindamaks vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis metformiini ( $\geq 1500$  mg ööpäevas) ja glimepiriidiga ( $\geq 4$  mg ööpäevas). Vildagliptiin kombinatsioonis metformiini ja glimepiriidiga alandas platseeboga võrreldes märkimisväärselt HbA<sub>1c</sub> taset. Keskmine platseebokohandatud HbA<sub>1c</sub> taseme alanemine võrreldes keskmise algväärtusega 8,8% oli -0,76%.

Viieaastane mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime uuring (VERIFY) viidi läbi II tüüpi diabeediga patsientidel, hindamaks vildagliptiini ja metformiini varajase kombinatsioonravi (N=998) toimet võrreldes konventsionaalse esmase metformiini monoterapiaga, millele järgneb kombinatsioonravi vildagliptiiniga (tsüklilise ravi rühm) (N=1003) esmaselt diagnoositud II tüüpi diabeediga patsientidel. Kaks korda ööpäevas võetava 50 mg vildagliptiini ja metformiini kombinatsioonraviga täheldati „aeg esmase ravi ebaõnnestumiseni“-tüüpi suhtelise riski statistilist ja kliiniliselt märkimisväärset vähenemist (HbA<sub>1c</sub> väärtus  $\geq 7\%$ ) võrreldes metformiini monoterapiaga ravi varem mittesaanud II tüüpi diabeediga patsientidel viie uuringuaasta jooksul (HR [95% CI]: 0,51 [0,45; 0,58];  $p < 0,001$ ). Esmase ravi ebaõnnestus (HbA<sub>1c</sub> väärtus  $\geq 7\%$ ) 429-1 (43,6%) patsiendil kombinatsioonravi rühmas ja 614-1 patsiendil (62,1%) tsüklilise ravi rühmas.

24-nädalane randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga uuring viidi läbi 449 patsiendil hindamaks vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis stabiilses annuses basaal- või seguinsuliiniga (keskmine päevane annus 41 toimeühikut) koos samaaegse metformiini kasutamisega (N=276) või ilma (N=173). Vildagliptiin kombinatsioonis insuliiniga alandas võrreldes platseeboga märkimisväärselt HbA<sub>1c</sub> taset. Kogupopulatsioonis oli keskmine platseebokohandatud keskmise HbA<sub>1c</sub> langus võrreldes 8,8% algväärtusest -0,72%. Alarühmades, keda raviti insuliiniga koos samaaegse metformiini manustamisega või ilma, oli keskmine platseebokohandatud HbA<sub>1c</sub> taseme alanemine vastavalt -0,63% ja -0,84%. Hüpopglükeemia esinemine kogupopulatsioonis oli vildagliptiini- ja platseeborühmades vastavalt 8,4% ja 7,2%. Patsientidel, kes said vildagliptiini, ei esinenud kehakaalu tõusu (+0,2 kg) samal ajal kui platseebot saanud patsientidel esines kehakaalu langus (-0,7 kg).

Teises 24-nädalases uuringus kauglearenenud II tüüpi diabeediga patsientidel, kellel ei olnud insuliiniga (lüh- ja pikatoimeline, keskmine insuliini annus 80 IU/ööpäevas) saavutatud adekvaatset kontrolli, oli vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) lisamisel insuliinile keskmine HbA<sub>1c</sub> taseme alanemine statistiliselt oluliselt suurem kui platseebot lisamisel insuliinile (0,5% vs 0,2%). Hüpopglükeemia esinemine oli vildagliptiini rühmas väiksem kui platseeborühmas (22,9% vs 29,6%).

### Kardiovaskulaarne risk

Viidi läbi sõltumatult ja prospektiivselt hinnatud kardiovaskulaarsete sündmuste riski metaanalüüs, mis hõlmas 37 III ja IV faasi monoterapia ja kombinatsioonravi kliinilist uuringut kestusega kuni üle 2 aasta (ravimiga kokkupuute keskmine aeg vildagliptiini puhul 50 nädalat ja võrdlusravimi puhul 49 nädalat) ja analüüs näitas, et vildagliptiin ei suurenda kardiovaskulaarset riski vs võrdlusravi. Olulise kardiovaskulaarse sündmuse, sealhulgas äge müokardi infarkt, insult või kardiovaskulaarne surm, liit-tulemusnäitaja oli vildagliptiinil sarnane võrreldes kombineeritud aktiivse võrdlusravimi ja platseeboga [Mantel–Haenszel (M-H) riski suhe 0,82 (95% CI 0,61...1,11)]. Oluline kardiovaskulaarne sündmus esines 83 patsiendil 9599-st (0,86%), keda raviti vildagliptiiniga, ning 85 patsiendil 7102-st (1,20%), kes said võrdlusravi. Olulise kardiovaskulaarse sündmuse üksikute komponentide hindamisel ei täheldatud riski suurenemist (sarnane M-H riski suhe). Südamepuudulikkuse kinnitatud juhtudest ehk haiglaravi vajanud või esmastest südamepuudulikkuse juhtudest teatati 41 (0,43%) vildagliptiiniga ravitud patsiendil ning 32 (0,45%) võrdlusravi saanud patsiendil, M-H riski suhe 1,08 (95% CI 0,68...1,70).

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama vildagliptiini ja metformiini kombinatsiooniga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta II tüüpi diabeedi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Icandra

#### Imendumine

Bioekvivalentsust on demonstreeritud Icandra kolme annusetugevuse (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg ja 50 mg/1000 mg) ning vildagliptiini ja metformiinvesinikkloriidi tablettide vaba kombinatsiooni vahel samades annustes.

Toit ei mõjuta vildagliptiini imendumise ulatust ja kiirust preparaadist Icandra. Koos toiduga manustamisel vähenes metformiini imendumise kiirus ja ulatus preparaadist Icandra 50 mg/1000 mg, mida näitas  $C_{max}$  vähenemine 26%, AUC vähenemine 7% ja  $T_{max}$  pikenemine (2,0...4,0 t).

Järgnevalt on toodud Icandras sisalduvate üksikute toimeainete farmakokineetilised omadused.

### Vildagliptiin

#### Imendumine

Pärast suukaudset manustamist tühja kõhuga imendub vildagliptiin kiiresti, maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 1,7 tunni möödudes. Toit aeglustab vähesel määral maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aega 2,5 tunnini, kuid ei muuda üldist ekspositsiooni (AUC). Vildagliptiini manustamisel koos toiduga vähenes  $C_{max}$  (19%) võrreldes tühja kõhuga manustamisega. Kuid muutus ei olnud kliiniliselt märkimisväärne, mistõttu vildagliptiini võib manustada koos toiduga või ilma. Absoluutne biosaadavus on 85%.

#### Jaotumine

Vildagliptiini seonduvus plasmavalkudega on väike (9,3%) ning ravim jaotub võrdselt plasma ja erütrotsüütide vahel. Pärast intravenooset manustamist tasakaalukontsentratsiooni faasis on vildagliptiini keskmine jaotusruumala ( $V_{ss}$ ) 71 liitrit, mis näitab ekstravaskulaarset jaotumist.

### Biotransformatsioon

Ainevahetus on põhiline vildagliptiini eliminatsiooni tee inimestel (69% annusest). Põhimetaboliit (LAY 151) on farmakoloogiliselt inaktiivne ja tekib tsüanorühma hüdrolüüsil, moodustades 57% annusest, ning hüdrolüüsib edasi amiidiks (4% annusest). *In vivo* uuringu põhjal, kus kasutati DPP-4 vaegusega rotte, osaleb DPP-4 osaliselt vildagliptiini hüdrolüüsil. Vildagliptiin ei metaboliseeru olulisel määral CYP 450 ensüümide kaudu ning sellest tulenevalt ei mõjuta vildagliptiini metaboolset kliirensit CYP 450 ensüüme inhibeerivate ja/või indutseerivate ravimite samaaegne manustamine. *In vitro* uuringud näitasid, et vildagliptiin ei inhibeeri/indutseeri CYP 450 ensüüme. Seetõttu ei mõjuta vildagliptiin tõenäoliselt CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 või CYP 3A4/5 kaudu metaboliseerivate samaaegselt manustatud ravimite metaboolset kliirensit.

### Eritumine

Pärast [<sup>14</sup>C]-vildagliptiini suukaudset manustamist eritus ligikaudu 85% annusest uriiniga ja 15% väljaheitega. Pärast suukaudset manustamist eritus neerude kaudu muutumatul kujul 23% vildagliptiini annusest. Pärast intravenooset manustamist tervetele isikutele on vildagliptiini kogu plasma- ja neerukliirens vastavalt 41 ja 13 l/t. Keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast intravenooset manustamist oli ligikaudu 2 tundi. Eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast suukaudset manustamist oli ligikaudu 3 tundi.

### Lineaarsus/mittelineaarsus

Vildagliptiini  $C_{max}$  ja kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) suurenesid ligikaudu proportsionaalselt annusega kogu terapeutilise annusevahemiku lõikes.

### Patsientide erirühmad

Sugu: Tervete mees- ja naissoost isikute vahel ei täheldatud vildagliptiini farmakokineetika kliiniliselt olulisi erinevusi laias vanuse- ja kehamassi indeksi (KMI) vahemikus. Sugu ei mõjuta DPP-4 inhibeerimist vildagliptiini poolt.

Vanus: Tervetel eakatel isikutel ( $\geq 70$ -aastased) suurenes vildagliptiini (100 mg üks kord ööpäevas) üldine ekspositsioon 32% ning maksimaalne plasmakontsentratsioon 18% noorte tervete isikutega (18...40-aastased) võrreldes. Neid muutusi ei loeta kliiniliselt märkimisväärseteks. Vanus ei mõjuta DPP-4 inhibeerimist vildagliptiini poolt.

Maksakahjustus: kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega (Child-Pugh A-C) isikutel ei täheldatud vildagliptiini ekspositsiooni kliiniliselt märkimisväärseid muutusi (maksimaalselt ~30%).

Neerukahjustus: Kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega isikutel suurenes vildagliptiini süsteemne ekspositsioon ( $C_{max}$  8...66%; AUC 32...134%) ja vähenes üldkliirens normaalse neerufunktsiooniga isikutega võrreldes.

Etniline kuuluvus: Piiratud andmed viitavad sellele, et rass ei mõjuta oluliselt vildagliptiini farmakokineetikat.

### Metformiin

#### Imendumine

Metformiini suukaudse annuse manustamise järgselt saabub maksimaalne kontsentratsioon plasmas ( $C_{max}$ ) 2,5 t jooksul. Tervetel isikutel on 500 mg metformiini tableti absoluutne biosaadavus ligikaudu 50...60%. Pärast suukaudse annuse manustamist oli imendumata ravimi osakaal roojas 20...30%.

Suukaudsel manustamisel on metformiini imendumine küllastuv ja mittetäielik. Arvatakse, et metformiini imendumise farmakokineetika on mittelineaarne. Metformiini tavaliste annuste ja manustamisskeemide kasutamisel saabub püsikontsentratsioon plasmas 24...48 tunni jooksul ning jääb üldjuhul alla 1 µg/ml. Kontrollitud kliinilistes uuringutes ei ületanud metformiini maksimaalne kontsentratsioon plasmas ( $C_{max}$ ) 4 µg/ml, isegi maksimaalsete annuste puhul.



Toit vähendab ja vähesel määral ka aeglustab metformiini imendumist. Pärast 850 mg annuse manustamist täheldati maksimaalse plasmakontsentratsiooni 40% langust, AUC 25% vähenemist ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aja pikenedust 35 minuti võrra. Selle languse kliiniline tähtsus on teadmata.

#### Jaotumine

Metformiin seondub plasmavalkudega ebaolulisel määral. Ravim tungib erütrotsüütidesse. Keskmise jaotusruumala ( $V_d$ ) on vahemikus 63...276 l.

#### Biotransformatsioon

Metformiin eritub muutumatul kujul uriiniga. Inimestel ei ole metaboliite leitud.

#### Eritumine

Metformiin eritub neerude kaudu. Metformiini renaalne kliirens on  $> 400$  ml/min, mis näitab, et metformiin elimineerub glomerulaarfiltratsiooni ja tubulaarsekretsiooni teel. Suukaudse annuse manustamisel on terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg u 6,5 t. Neerufunktsiooni häire korral väheneb renaalne kliirens võrdeliselt kreatiini kliirensiga ning pikeneb eliminatsiooni poolväärtusaeg, põhjustades metformiinisalduse suurenemist plasmas.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Icandras sisalduvate toimeainete kombinatsiooniga on läbi viidud kuni 13-nädalase kestusega loomkatsed. Toimeainete kombinatsiooniga seotud uusi toksilisuse ilminguid ei leitud. Järgnevalt toodud andmed on saadud ainult vildagliptiini või metformiiniga teostatud uuringutest.

#### Vildagliptiin

Südamesisese impulsi juhtivuse viivitusi täheldati koertel toimeta annuse 15 mg/kg puhul (7-kordne inimesel saavutatav ekspositsioon  $C_{max}$  põhjal).

Rottidel ja hiirtel täheldati alveolaarmakrofaagide kuhjumist kopsudes. Toimeta annus rottidel oli 25 mg/kg (5-kordne inimesel saavutatav ekspositsioon AUC põhjal) ja hiirtel 750 mg/kg (142-kordne inimesel saavutatav ekspositsioon).

Koertel täheldati seedetrakti sümptomeid, eriti pehmet väljaheidet, limast väljaheidet, kõhulahtisust ja suuremate annuste puhul verd väljaheites. Toimeta annust kindlaks ei tehtud.

Vildagliptiin ei olnud mutageenne tavapärastes genotoksilisuse *in vitro* ja *in vivo* testides.

Fertiilsuse ja varajase embrüonaalse arengu uuringus rottidel ei ilmnenud vildagliptiinist tingitud viljakuse langust, reproduktiivsuse või varajase embrüonaalse arengu häireid. Rottidel ja küülikutel uuriti embrüo/loote toksilisust. Rottidel täheldati laineliste ribide esinemissageduse suurenemist seoses emaslooma kehamassi parameetrite langusega, kui toimeta annus oli 75 mg/kg (10-kordne inimesel saavutatav ekspositsioon). Küülikutel täheldati arengupeatusele viitavat loote madalat kehakaalu ja skeleti muutusi ainult tõsise mürgistuse korral emasloomadel, toimeta annuse 50 mg/kg puhul (9-kordne inimesel saavutatav ekspositsioon). Pre- ja postnataalse arengu uuring viidi läbi rottidega. Leide täheldati ainult seoses emaslooma mürgistusega annuste  $\geq 150$  mg/kg puhul ning nendeks olid ajutine kaalulangus ja vähenenud motoorne aktiivsus F1 põlvkonnas.

Kaheaastane kartsinogeensuse uuring viidi läbi rottidel suukaudsete annustega kuni 900 mg/kg (ligikaudu 200 korda suurem inimesel saavutatavast ekspositsioonist maksimaalse soovitatava annuse kasutamisel). Vildagliptiinist tingitud kasvajate esinemissageduse suurenemist ei täheldatud. Teine kaheaastane kartsinogeensuse uuring viidi läbi hiirtel suukaudsete annustega kuni 1000 mg/kg. Rinnanäärme adenokartsinoomide ja hemangiosarkoomide esinemissageduse suurenemist täheldati vastavalt toimet annuse 500 mg/kg (59-kordne inimesel saavutatav ekspositsioon) ja 100 mg/kg (16-kordne inimesel saavutatav ekspositsioon) puhul. Nende kasvajate suurem esinemissagedus hiirtel ei kujuta endast märkimisväärset ohtu inimestele, kuna vildagliptiinil ja tema põhimetaboliidil puudub genotoksiline toime, kuna kasvajaid täheldati ainult ühel liigil ja suurte süsteemse ekspositsiooni väärtuste puhul.

13-nädalases toksilisuse uuringus makaakidel on nahakahjustusi täheldatud annuste  $\geq 5$  mg/kg/päevas kasutamisel. Kahjustuskolled paiknesid väljaulatuvatel kehaosadel (kätel, jalgadel, kõrvadel ja sabal). Annuse 5 mg/kg/päevas manustamisel (ligikaudu samaväärne inimesel saavutatava AUC ekspositsiooniga 100 mg annuse kasutamisel) täheldati ainult villide teket. Need olid pöörduvad hoolimata ravi jätkumisest ning ei olnud seotud patohistoloogiliste muutustega. Naha ketendust, irdumist, koorikuid ja haavandeid sabal koos vastavate patohistoloogiliste muutustega täheldati annuste  $\geq 20$  mg/kg/päevas puhul (ligikaudu 3 korda suurem inimesel saavutatavast AUC ekspositsioonist 100 mg annuse kasutamisel). Nekrootilisi koldeid sabal täheldati annuste  $\geq 80$  mg/kg/päevas kasutamisel. Nahakahjustused ei olnud pöörduvad ahvidel, kes said 160 mg/kg/päevas 4-nädalase paranemisperioodi jooksul.

### Metformiin

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud metformiini kahjulikku toimet inimesele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Hüdroksüpropüülselluloos  
Magneesiumstearaat

#### Tableti kate

Hüpromelloos  
Titaandioksiid (E 171)  
Kollane raudoksiid (E 172)  
Makrogool 4000  
Talk

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

PA/alu/PVC/alu 2 aastat  
PCTFE/PVC/alu 18 kuud  
PVC/PE/PVDC/alu 18 kuud

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis (blistris) niiskuse eest kaitstult.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Alumiinium/Alumiinium (PA/alu/PVC/alu) blister

Pakendis on 10, 30, 60, 120, 180 või 360 õhukese polümeerikattega tabletti ja mitmikpakendis 120 (2 karpi, mis sisaldavad 60), 180 (3 karpi, mis sisaldavad 60) või 360 (6 karpi, mis sisaldavad 60) õhukese polümeerikattega tabletti.

Polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE/PVC/alu) blister

Pakendis on 10, 30, 60, 120, 180 või 360 õhukese polümeerikattega tabletti ja mitmikpakendis 120 (2 karpi, mis sisaldavad 60), 180 (3 karpi, mis sisaldavad 60) või 360 (6 karpi, mis sisaldavad 60) õhukese polümeerikattega tabletti.

Polüvinüülkloriid/Polüetüleen/Polüvinülideenkloriid/Alumiinium (PVC/PE/PVDC/alu) blister

Pakendis on 10, 30, 60, 120, 180 või 360 õhukese polümeerikattega tabletti ja mitmikpakendis 120 (2 karpi, mis sisaldavad 60), 180 (3 karpi, mis sisaldavad 60) või 360 (6 karpi, mis sisaldavad 60) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ja tugevused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

### **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

#### Icandra 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/08/484/001-006

EU/1/08/484/013-015

EU/1/08/484/019-024

EU/1/08/484/031-033

EU/1/08/484/037-045

#### Icandra 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/08/484/007-012

EU/1/08/484/016-018

EU/1/08/484/025-030

EU/1/08/484/034-036

EU/1/08/484/046-054

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01. detsember 2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31. juuli 2013

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST  
EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE  
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Lek d.d, PE PROIZVODNJA LENDA VA  
Trimlini 2D  
Lendava, 9220  
Sloveenia

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED –VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim.

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**



**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**ÜKSIKPAKENDI KARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Icandra 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*vildagliptinum/metformini hydrochloridum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab 50 mg vildagliptiini ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi (vastab 660 mg metformiinile).

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

10 õhukese polümeerikattega tabletti  
30 õhukese polümeerikattega tabletti  
60 õhukese polümeerikattega tabletti  
120 õhukese polümeerikattega tabletti  
180 õhukese polümeerikattega tabletti  
360 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.  
Hoida originaalpakendis (blistris) niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

|                 |   |
|-----------------|---|
| EU/1/08/484/001 | 10 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)   |
| EU/1/08/484/002 | 30 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)   |
| EU/1/08/484/003 | 60 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)   |
| EU/1/08/484/004 | 120 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)  |
| EU/1/08/484/005 | 180 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)  |
| EU/1/08/484/006 | 360 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)  |
| EU/1/08/484/019 | 10 õhukese polümeerikattega tabletti (PCTFE/PVC/alu)    |
| EU/1/08/484/020 | 30 õhukese polümeerikattega tabletti (PCTFE/PVC/alu)    |
| EU/1/08/484/021 | 60 õhukese polümeerikattega tabletti (PCTFE/PVC/alu)    |
| EU/1/08/484/022 | 120 õhukese polümeerikattega tabletti (PCTFE/PVC/alu)   |
| EU/1/08/484/023 | 180 õhukese polümeerikattega tabletti (PCTFE/PVC/alu)   |
| EU/1/08/484/024 | 360 õhukese polümeerikattega tabletti (PCTFE/PVC/alu)   |
| EU/1/08/484/037 | 10 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)  |
| EU/1/08/484/038 | 30 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)  |
| EU/1/08/484/039 | 60 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)  |
| EU/1/08/484/040 | 120 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu) |
| EU/1/08/484/041 | 180 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu) |
| EU/1/08/484/042 | 360 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu) |

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Icandra 50 mg/850 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood**

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Icandra 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*vildagliptinum/metformini hydrochloridum*

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**HULGIPAKENDI SISEKARP („BLUE BOX“ITA)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Icandra 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*vildagliptinum/metformini hydrochloridum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab 50 mg vildagliptiini ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi (vastab 660 mg metformiinile).

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

60 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi osa. Mitte müüa eraldi.

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.  
Hoida originaalpakendis (blistris) niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

|                 |   |
|-----------------|---|
| EU/1/08/484/013 | 120 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)  |
| EU/1/08/484/014 | 180 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)  |
| EU/1/08/484/015 | 360 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)  |
| EU/1/08/484/031 | 120 õhukese polümeerikattega tabletti (PCTFE/PVC/alu)   |
| EU/1/08/484/032 | 180 õhukese polümeerikattega tabletti (PCTFE/PVC/alu)   |
| EU/1/08/484/033 | 360 õhukese polümeerikattega tabletti (PCTFE/PVC/alu)   |
| EU/1/08/484/043 | 120 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu) |
| EU/1/08/484/044 | 180 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu) |
| EU/1/08/484/045 | 360 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu) |

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Icandra 50 mg/850 mg

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**HULGIPAKENDI VÄLISKARP („BLUE BOX“IGA)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Icandra 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*vildagliptinum/metformini hydrochloridum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab 50 mg vildagliptiini ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi (vastab 660 mg metformiinile).

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

Mitmikpakend: 120 (2 karpi, mis sisaldavad 60) õhukese polümeerikattega tabletti.

Mitmikpakend: 180 (3 karpi, mis sisaldavad 60) õhukese polümeerikattega tabletti.

Mitmikpakend: 360 (6 karpi, mis sisaldavad 60) õhukese polümeerikattega tabletti.

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis (blistris) niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

|                 |   |
|-----------------|---|
| EU/1/08/484/013 | 120 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)  |
| EU/1/08/484/014 | 180 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)  |
| EU/1/08/484/015 | 360 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)  |
| EU/1/08/484/031 | 120 õhukese polümeerikattega tabletti (PCTFE/PVC/alu)   |
| EU/1/08/484/032 | 180 õhukese polümeerikattega tabletti (PCTFE/PVC/alu)   |
| EU/1/08/484/033 | 360 õhukese polümeerikattega tabletti (PCTFE/PVC/alu)   |
| EU/1/08/484/043 | 120 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu) |
| EU/1/08/484/044 | 180 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu) |
| EU/1/08/484/045 | 360 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu) |

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Icandra 50 mg/850 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN



**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**ÜKSIKPAKENDI KARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Icandra 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*vildagliptinum/metformini hydrochloridum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab 50 mg vildagliptiini ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi (vastab 780 mg metformiinile).

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

10 õhukese polümeerikattega tabletti  
30 õhukese polümeerikattega tabletti  
60 õhukese polümeerikattega tabletti  
120 õhukese polümeerikattega tabletti  
180 õhukese polümeerikattega tabletti  
360 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.  
Hoida originaalpakendis (blistris) niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

|                 |   |
|-----------------|---|
| EU/1/08/484/007 | 10 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)   |
| EU/1/08/484/008 | 30 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)   |
| EU/1/08/484/009 | 60 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)   |
| EU/1/08/484/010 | 120 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)  |
| EU/1/08/484/011 | 180 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)  |
| EU/1/08/484/012 | 360 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)  |
| EU/1/08/484/025 | 10 õhukese polümeerikattega tabletti (PCTFE/PVC/alu)    |
| EU/1/08/484/026 | 30 õhukese polümeerikattega tabletti (PCTFE/PVC/alu)    |
| EU/1/08/484/027 | 60 õhukese polümeerikattega tabletti (PCTFE/PVC/alu)    |
| EU/1/08/484/028 | 120 õhukese polümeerikattega tabletti (PCTFE/PVC/alu)   |
| EU/1/08/484/029 | 180 õhukese polümeerikattega tabletti (PCTFE/PVC/alu)   |
| EU/1/08/484/030 | 360 õhukese polümeerikattega tabletti (PCTFE/PVC/alu)   |
| EU/1/08/484/046 | 10 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)  |
| EU/1/08/484/047 | 30 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)  |
| EU/1/08/484/048 | 60 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)  |
| EU/1/08/484/049 | 120 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu) |
| EU/1/08/484/050 | 180 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu) |
| EU/1/08/484/051 | 360 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu) |

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Icandra 50 mg/1000 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood**

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Icandra 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*vildagliptinum/metformini hydrochloridum*

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**HULGIPAKENDI SISEKARP („BLUE BOX“ITA)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Icandra 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*vildagliptinum/metformini hydrochloridum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab 50 mg vildagliptiini ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi (vastab 780 mg metformiinile).

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

60 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi osa. Mitte müüa eraldi.

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.  
Hoida originaalpakendis (blistris) niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

|                 |   |
|-----------------|---|
| EU/1/08/484/016 | 120 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)  |
| EU/1/08/484/017 | 180 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)  |
| EU/1/08/484/018 | 360 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)  |
| EU/1/08/484/034 | 120 õhukese polümeerikattega tabletti (PCTFE/PVC/alu)   |
| EU/1/08/484/035 | 180 õhukese polümeerikattega tabletti (PCTFE/PVC/alu)   |
| EU/1/08/484/036 | 360 õhukese polümeerikattega tabletti (PCTFE/PVC/alu)   |
| EU/1/08/484/052 | 120 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu) |
| EU/1/08/484/053 | 180 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu) |
| EU/1/08/484/054 | 360 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu) |

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Icandra 50 mg/1000 mg

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****HULGIPAKENDI VÄLISKARP („BLUE BOX“IGA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Icandra 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*vildagliptinum/metformini hydrochloridum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab 50 mg vildagliptiini ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi (vastab 780 mg metformiinile).

**3. ABIAINED****4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

Mitmikpakend: 120 (2 karpi, mis sisaldavad 60) õhukese polümeerikattega tabletti

Mitmikpakend: 180 (3 karpi, mis sisaldavad 60) õhukese polümeerikattega tabletti.

Mitmikpakend: 360 (6 karpi, mis sisaldavad 60) õhukese polümeerikattega tabletti.

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.  
Hoida originaalpakendis (blistris) niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

|                 |   |
|-----------------|---|
| EU/1/08/484/016 | 120 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)  |
| EU/1/08/484/017 | 180 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)  |
| EU/1/08/484/018 | 360 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/alu/PVC/alu)  |
| EU/1/08/484/034 | 120 õhukese polümeerikattega tabletti (PCTFE/PVC/alu)   |
| EU/1/08/484/035 | 180 õhukese polümeerikattega tabletti (PCTFE/PVC/alu)   |
| EU/1/08/484/036 | 360 õhukese polümeerikattega tabletti (PCTFE/PVC/alu)   |
| EU/1/08/484/052 | 120 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu) |
| EU/1/08/484/053 | 180 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu) |
| EU/1/08/484/054 | 360 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PE/PVDC/alu) |

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Icandra 50 mg/1000 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN



## **B. PAKENDI INFOLEHT**

**Pakendi infoleht: teave kasutajale**  
**Icandra 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid**  
**Icandra 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid**  
vildagliptiin/metformiinvesinikkloriid (*Vildagliptinum/Metformini hydrochloridum*)

**Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

**Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Icandra ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Icandra võtmist
3. Kuidas Icandrat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Icandrat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

**1. Mis ravim on Icandra ja milleks seda kasutatakse**

Icandras sisalduvad toimeained vildagliptiin ja metformiin kuuluvad ravimite rühma, mida nimetatakse „suukaudseteks diabeediravimiteks”.

Icandrat kasutatakse 2. tüüpi suhkurtõve raviks täiskasvanutel. Seda suhkurtõve vormi nimetatakse ka insuliinsõltumatuks suhkurtõveks. Icandrat kasutatakse siis, kui suhkurtõbe ei saa ainult dieedi ja füüsilise koormusega ega/või teiste suhkurtõveravimitega (insuliin või sulfonüüluuread) kontrolli all hoida.

II tüüpi suhkurtõbi tekib siis, kui organism ei tooda piisavalt insuliini või kui toodetav insuliin ei toimi nii hästi kui vaja. Haigus võib tekkida ka juhul, kui organism toodab liiga palju glükagooni.

Nii insuliini kui glükagooni toodab kõhunääre. Insuliin aitab langetada veresuhkru taset, eriti pärast söömist. Glükagoon vallandab suhkru tootmise maksas, mille tulemusena tõuseb veresuhkru tase.

**Kuidas Icandra toimib**

Mõlemad toimeained vildagliptiin ja metformiin aitavad kontrollida veresuhkru taset. Toimeaine vildagliptiin suurendab insuliini ja vähendab glükagooni tootmist kõhunäärmes. Toimeaine metformiin aitab organismil insuliini paremini ära kasutada. See ravim vähendab veresuhkru taset, mis võib aidata ennetada diabeedist põhjustatud tüsistusi.

## 2. Mida on vaja teada enne Icandra võtmist

### Icandrat ei tohi võtta

- kui olete vildagliptiini, metformiini või selle ravimi mõne koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te arvate, et võite olla allergiline mõne nimetatud aine suhtes, siis pidage enne Icandra võtmist nõu oma arstiga;
- kui teil on kontrollimata diabeet, millega kaasneb nt raske hüperglükeemia (kõrge veresuhkru sisaldus veres), iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kiire kehakaalu langus, laktatsidoos (vt lõik allpool „Laktatsidoosi risk“) ketoatsidoos. Ketoatsidoos on seisund, kui „ketokehad“ veres kuhjuvad; see võib viia diabeetilise prekooma tekkeni. Sümptomiteks on kõhuvalu, kiire ja sügav hingamine, unisus või ebatavaline puuviljalõhnaline hingeõhk;
- kui teil on hiljuti olnud südamelihase infarkt või kui teil on südamepuudulikkus või teised tõsised vereringehäired või hingamisraskused, mis võivad olla südameprobleemide tunnuseks;
- kui teie neerufunktsioon on oluliselt langenud;
- kui teil on tõsine infektsioon või te olete tõsiselt veetustunud (teie organism on kaotanud palju vedelikku);
- kui teile on plaanis teha röntgenkontrastuuring (spetsiifiline röntgenuuring, millega kaasneb värvaine süstimine). Vaata ka sellekohast informatsiooni lõigus „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“;
- kui teil on probleeme maksaga;
- kui te tarvitate liiga palju alkoholi (kas iga päev või ainult aeg-ajalt);
- kui te toidate last rinnaga (vt ka „Rasedus ja imetamine“).

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

#### Laktatsidoosi risk

Icandra võib põhjustada väga harva, kuid väga tõsist kõrvaltoimet, mida nimetatakse laktatsidoosiks, eriti juhul, kui teie neerud ei funktsioneerigi hästi. Laktatsidoosi tekkeriski suurendab kontrollimata diabeet, rasked infektsioonid, pikaajaline paastumine või alkoholi tarbimine, dehüdratsioon (vt lisateave allpool), maksaprobleemid ja mistahes meditsiinilised seisundid, mille puhul on mõne kehaosa hapnikuga varustatus vähenenud (nt äge raske südamehaigus). Kui mõni eelpool nimetatust kehtib teie kohta, rääkige oma arstiga lisateabe saamiseks.

**Katkestage Icandra võtmine lühiajaliselt, kui teil on seisund, mis võib põhjustada dehüdratsiooni** (märkimisväärne kehavedelike kadu) nagu tugev oksendamine, kõhulahtisus, palavik, kuuma käes viibimine või kui te tarbite normaalsest vähem vedelikku. Lisateabe saamiseks rääkige oma arstiga.

**Katkestage Icandra võtmine ja võtke ühendust oma arsti või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga, kui teil tekivad mõned laktatsidoosi sümptomid**, kuna see võib viia kooma tekkeni.

Laktatsidoosi sümptomid on:

- oksendamine;
- kõhuvalu;
- lihaskrambid;
- üldine halb enesetunne koos tugeva väsimusega;
- hingamisraskused;
- kehatemperatuuri ja südamerütmi langus.

Laktatsidoos on meditsiiniliselt raske seisund, mida tuleb ravida haiglas.

Icandra ei asenda insuliini. Seetõttu te ei tohiks Icandrat kasutada I tüüpi diabeedi raviks.

Enne Icandra võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teil on või on olnud kõhunäärme haigus.

Enne Icandra võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui te võtate diabeediravimit, mida nimetatakse sulfonüüluureaks. Kui te võtate seda koos Icandraga, võib teie arst pidada vajalikuks sulfonüüluurea annuse vähendamist, et vältida madalat veresuhkru taset (hüpoglükeemia).

Kui te olete varem võtnud vildagliptiini), aga olete pidanud võtmise lõpetama maksahaiguse tõttu, ei soovitata seda ravimit võtta.

Diabeetilised nahakahjustused on suhkurtõve sage tüsistus. Teil soovitatakse järgida arstilt või õelt saadud naha- ja jalahoolduse soovitusi. Samuti soovitatakse Icandra võtmise ajal pöörata erilist tähelepanu villide või haavandite esmakordsele tekkimisele. Nende tekkimisel tuleb viivitamatult nõu pidada oma arstiga.

Kui teil seisab ees suurem operatsioon, peate te lõpetama Icandra võtmise operatsiooni ajaks ja mõneks ajaks pärast protseduuri. Teie arst otsustab, millal te peate lõpetama ja millal tohite uuesti alustada ravi Icandraga.

Maksafunktsiooni test tehakse enne Icandraga ravi alustamist, esimesel aastal kolmekuuliste intervallide tagant ning seejärel perioodiliselt. See on vajalik selleks, et maksaensüümide aktiivsuse suurenemine oleks võimalik avastada nii varakult kui võimalik.

Ravi ajal Icandraga kontrollib arst teie neerufunktsiooni vähemalt üks kord aastas või sagedamini, kui te olete eakas ja/või teie neerufunktsioon halveneb.

Arst teeb teile regulaarselt vere- ja uriinianalüüsid suhkruisalduse kontrollimiseks.

### **Lapsed ja noorukid**

Icandrat ei soovitata kasutada lastel ja kuni 18-aastastel noorukitel.

### **Muud ravimid ja Icandra**

Kui teile on vaja süstida kontrastainet, mis sisaldab joodi, nt röntgenuuringu või skaneerimise ajal, peate te lõpetama Icandra võtmise enne süstimist või selle ajaks. Teie arst otsustab, millal te peate lõpetama ja tohite uuesti alustada ravi Icandraga.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Teile võib olla vajalik teostada sagedamini veresuhkru sisalduse ja neerufunktsiooni analüüse või kohandada Icandra annust. Eriti oluline on rääkida:

- glükokortikosteroididest (hormoonid), mida tavaliselt kasutatakse põletiku raviks;
- beeta-2 agonistidest, mida tavaliselt kasutatakse hingamishäirete raviks;
- teistest suhkurtõve raviks kasutatavatest ravimitest;
- ravimitest, mis suurendavad uriini eritumist (diureetikumid);
- valu ja põletiku ravimitest (MSPVA-d ja COX-2 inhibiitorid, nagu ibuprofeen ja tselekoksiib);
- teatud kõrge vererõhu ravimitest (AKE-inhibiitorid ja angiotensiin II retseptori antagonistid);
- kilpnääret mõjutavatest ravimitest;
- närvisüsteemi mõjutavatest ravimitest;
- stenokardia (rinnakutaguse valu) ravimiseks mõeldud ravimitest (nt ranolasiin);
- HIV-infektsiooni vastastest ravimitest (nt dolutegraviir);
- ühe kilpnäärmevähi alatüübi (medullaarne kilpnäärmevähk) ravimiseks mõeldud ravimitest (nt vandetaniib);
- kõrvetiste ja maohaavandi ravimitest (nt tsimetidiin).

### **Icandra koos alkoholiga**

Vältige liigset alkoholi tarbimist Icandra võtmise ajal, kuna see võib suurendada laktatsidoosi riski (vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

### **Rasedus ja imetamine**

- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Arst arutab teiega Icandra raseduse ajal võtmisega seotud võimalikke riske.
- Ärge kasutage Icandrat, kui te olete rase või toidate last rinnaga (vt ka „Ärge võtke Icandrat“).

Enne ravimi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Kui teil tekib Icandra võtmise ajal peapööritus, ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

## **3. Kuidas Icandrat võtta**

Icandra annus sõltub haiguse raskusest. Arst ütleb teile täpse Icandra annuse.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav annus on üks õhukese polümeerkattega tablett kas 50 mg/850 mg või 50 mg/1000 mg kaks korda ööpäevas.

Kui teie neerufunktsioon on halvenenud, võib arst määrata teile väiksema annuse. Kui te kasutate suhkurtõveravimit, mida nimetatakse sulfonüüluureaks, võib teie arst samuti määrata väiksema annuse.

Teie arst võib määrata ainult selle ravimi või selle ravimi koos teatud teiste ravimitega, mis langetavad teil suhkrusisaldust veres.

### **Millal ja kuidas Icandrat võtta**

- Neelake tabletid tervelt koos klaasi veega.
- Võtke üks tablett hommikul ja teine õhtul koos toiduga või vahetult pärast sööki. Vahetult pärast sööki võtmine vähendab maoärrituse tekkeriski.

Järgige arstilt saadud dieedisoovitusi. Eriti kui te olete diabeetiku kaalulangetamise dieedil, jätkake seda Icandra võtmise ajal.

### **Kui te võtate Icandrat rohkem, kui ette nähtud**

Kui te võtate liiga palju Icandra tablette või keegi teine võtab teie tablette, **rääkige otsekohe oma arsti või apteekriga**. Te võite vajada arstiabi. Võtke ravimi pakend ja käesolev infoleht endaga kaasa, kui te peate arsti juurde või haiglasse minema.

### **Kui te unustate Icandrat võtta**

Kui te unustate tableti võtmata, võtke see järgmise toidukorra ajal, kui ei ole juba käes järgmise tableti võtmise aeg. Ärge võtke kahekordset annust (kahte tabletti korraga), kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

### **Kui te lõpetate Icandra võtmise**

Jätkake selle ravimi võtmist seni kuni arst seda välja kirjutab, et see saaks jätkuvalt hoida teie veresuhkru taset kontrolli all. Ärge lõpetage Icandra võtmist enne, kui arst seda soovib. Kui teil on küsimusi selle kohta, kui kaua seda ravimit võtta, rääkige oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Te peate lõpetama Icandra võtmise ja pöörduma koheselt arsti poole kui te märkate järgmisi kõrvaltoimeid:

- **Laktatsidoos** (väga harv: võib esineda kuni 1-l inimesel 10 000-st): Icandra võib põhjustada väga harva esinevat, kuid väga tõsist kõrvaltoimet, mida nimetatakse laktatsidoosiks (vt lõik "Hoiatused ja ettevaatusabinõud"). Kui see juhtub, peate te lõpetama **Icandra võtmise ja võtma ühendust arsti või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga**, kuna laktatsidoos võib viia kooma tekkeni;
- **Angioödeem** (harv: võivad esineda kuni 1-l inimesel 1000-st): Sümptomiteks on näo-, keele- või kõriturse, neelamisraskus, hingamisraskus, järsku tekkiv lööve või nõgestõbi, mis võivad viidata reaktsioonile nimetusega „angioödeem“;
- **Maksahaigus (hepatiit)** (aeg-ajalt: võib esineda kuni 1-l inimesel 100-st): sümptomiteks on kollane nahk ja silmad, iiveldus, isutus või värvuselt tumenenud uriin, mis võivad viidata maksahaigusele (hepatiit);
- **Kõhunäärme põletik (pankreatiit)** (aeg-ajalt: võib esineda kuni 1-l inimesel 100-st): sümptomitena tugev ja kestev kõhuvalu (mao piirkonnas), mis võib kiirguda selga, samuti iiveldus ja oksendamine.

#### Muud kõrvaltoimed

Mõnedel patsientidel on Icandra võtmise ajal tekkinud järgmised kõrvaltoimed:

- **Sage** (võivad esineda kuni 1-l inimesel 10-st): kurguvalu, vesine eritis ninast, palavik, sügelev lööve, liigne higistamine, liigesevalu, pearinglus, peavalu, kontrollimatu värisemine, kõhukinnisus, iiveldamine, oksendamine, kõhulahtisus, kõhupuhitus, kõrvetised, kõhuvalu;
- **Aeg-ajalt** (võivad esineda kuni 1-l inimesel 100-st): väsimus, nõrkus, metallimaitse suus, madal veresuhkru tase, isutus, käte, pahklude või jalalabade turse, külmavärinad, kõhunäärme põletik, lihasevalu;
- **Väga harv** (võivad esineda kuni 1-l inimesel 10 000-st): piimhappe kuhjumise (nimetatakse laktatsidoosiks) nähud, nagu uimasus või peapööritus, tugev iiveldus või oksendamine, kõhuvalu, ebakorrapärane südame tegevus või sügav kiire hingamine, naha punetus, sügelus, B12-vitamiini taseme langus (kahvatus, väsimus, psüühikahäired nagu segasus või mäluhäired).

Alates ravimi turustamisest on kirjeldatud järgnevaid kõrvaltoimeid:

- **Esinemissagedus teadmata** (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel): lokaliseerunud naha koorumine või villid, veresoonte põletik (vaskuliit), mis võib põhjustada nahalöövet või teravaid, lamedaid, punaseid ümaraid laike naha all või verevalumeid.

#### Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

#### 5. Kuidas Icandrat säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
- Hoida originaalpakendis (blistris) niiskuse eest kaitstult.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Icandra sisaldab

- Toimeained on vildagliptiin ja metformiinvesinikkloriid.
- Iga Icandra 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg vildagliptiini ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi (vastab 660 mg metformiinile).
- Iga Icandra 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg vildagliptiini ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi (vastab 780 mg metformiinile).
- Teised koostisosad on hüdroksüpropüütselluloos, magneesiumstearaat, hüpromelloos, titaandioksiid (E 171), kollane raudoksiid (E 172), makrogool 4000 ja talk.

### Kuidas Icandra välja näeb ja pakendi sisu

Icandra 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollased, ovaalsed tabletid, mille ühel küljel on kiri „NVR” ja teisel „SEH”.

Icandra 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid on tumekollased, ovaalsed tabletid, mille ühel küljel on kiri „NVR” ja teisel „FLO”.

Icandra õhukese polümeerikattega tablette on pakendis 10, 30, 60, 120, 180 või 360 tk ja mitmikpakendis 120 (2x60), 180 (3x60) või 360 (6x60) õhukese polümeerikattega tabletti. Kõik pakendi suurused ja tabletitugevused ei pruugi olla teie riigis müügil.

### Müügiloa hoidja

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

### Tootja

Lek d.d, PE PROIZVODNJA LENDAVAL  
Trimlini 2D  
Lendava, 9220  
Sloveenia

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

Novartis Bulgaria EOOD  
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

#### **Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

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

**España**

Laboratorios Gebro Pharma, S.A.  
Tel: +34 93 205 86 86

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**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**

Laboratório Normal – Produtos Farmacêuticos Lda.  
Tel. +351 21 000 8600

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Infoleht on viimati uuendatud****Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>