

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Icandra 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
Icandra 50 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Icandra 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg vildagliptiiniä ja 850 mg metformiinihydrokloridia, joka vastaa 660 mg metformiinia.

Icandra 50 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg vildagliptiiniä ja 1000 mg metformiinihydrokloridia, joka vastaa 780 mg metformiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Icandra 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit

Keltainen, soikea, kalvopäällystetty, viistoreunainen tabletti. Yhdellä puolella merkintä ”NVR” ja toisella puolella ”SEH”.

Icandra 50 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tumman keltainen, soikea, kalvopäällystetty, viistoreunainen tabletti. Yhdellä puolella merkintä ”NVR” ja toisella puolella ”FLO”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Icandra on tarkoitettu tyypin 2 diabetes mellituksen hoitoon:

- Icandra on tarkoitettu aikuispotilaiden hoitoon, kun sokeritasapainoa ei saada riittävästi hallintaan potilaan sietämällä suurimmalla suun kautta otettavalla metformiini-annoksella ainoana lääkkeenä tai potilaille, jotka saavat jo vildagliptiinin ja metformiini yhdistelmää erillisinä tabletteina.
- Icandra on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä sulfonyyliurean kanssa (kolmoisyhdistelmähoitona) ruokavaliohoidon ja liikunnan lisänä aikuisilla potilailla, joiden hoitotasapaino on riittämätön, vaikka käytössä on metformiini ja sulfonyyliurea.
- Icandra on tarkoitettu käytettäväksi glukoositasapainon parantamiseen yhdessä insuliinin kanssa (kolmoisyhdistelmähoitona) ruokavaliohoidon ja liikunnan lisänä aikuisilla potilailla, joiden hoitotasapaino on riittämätön, vaikka käytössä on insuliini vakaalla annoksella ja metformiini.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset, joiden munuaistoiminta on normaali (GFR \geq 90 ml/min)

Icandra-diabeteslääkeannos on räätälöitävä potilaan ajankohtaisen hoidon, tehon ja siedettävyyden perusteella. Suurinta suositeltavaa vuorokausiannosta, 100 mg vildagliptiiniä, ei kuitenkaan saa ylittää. Icandra-hoito voidaan aloittaa joko tablettivahvuudella 50 mg/850 mg tai 50 mg/1000 mg kahdesti vuorokaudessa, yksi tabletti aamulla ja yksi illalla.

- Potilaat, joiden hoitotasapaino on riittämätön, vaikka käytössä on suurin siedetty annos pelkkää metformiinia:

Icandra-aloitusannos on 50 mg vildagliptiiniä kahdesti vuorokaudessa (kokonaisvuorokausiannos 100 mg) sekä entuudestaan käytössä oleva metformiiniannos.

- Potilaat, jotka käyttävät entuudestaan sekä vildagliptiiniä että metformiinia erillisinä tabletteina: Icandra-hoito aloitetaan entuudestaan käytössä olevia vildagliptiini- ja metformiiniannoksia vastaavilla annoksilla.

- Potilaat, joiden hoitotasapaino on riittämätön metformiinin ja sulfonyyliurean kaksoisyhdistelmähoidolla:

Icandra-annos on 50 mg vildagliptiiniä kahdesti vuorokaudessa (kokonaisvuorokausiannos 100 mg) sekä entuudestaan käytössä olevaa annosta vastaava metformiiniannos. Sulfonyyliurea-annoksen pienentämistä voidaan harkita hypoglykemiariskin pienentämiseksi, kun Icandraa käytetään yhdessä sulfonyyliurean kanssa.

- Potilaat, joiden hoitotasapaino on riittämätön insuliinin ja suurimman siedetyn metformiiniannoksen kaksoisyhdistelmähoidolla:

Icandra-annos on 50 mg vildagliptiiniä kahdesti vuorokaudessa (kokonaisvuorokausiannos 100 mg) sekä entuudestaan käytössä olevaa annosta vastaava metformiiniannos.

Vildagliptiinin ja metformiinin turvallisuutta ja tehoa kolmoishoitona yhdessä tiatsolidiinidionin kanssa ei ole vahvistettu.

Erityisryhmät

Iäkkäät (\geq 65 -vuotiaat)

Koska metformiini erittyy munuaisten kautta ja iäkkäillä potilailla on taipumus munuaistoiminnan heikkenemiseen, Icandraa saavien iäkkäiden potilaiden munuaisten toimintaa tulisi seurata säännöllisesti (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

GFR-arvo on arvioitava ennen metformiinia sisältävien valmisteiden käytön aloittamista ja vähintään kerran vuodessa sen jälkeen. Jos munuaisten vajaatoiminnan etenemisriski on suurentunut tai kyseessä on iäkäs potilas, munuaistoiminta on arvioitava tiheämmin, esim. 3–6 kuukauden välein.

Metformiinin enimmäisvuorokausiannos on hyvä jakaa 2–3 annokseen vuorokaudessa. Jos potilaan GFR-arvo on $<$ 60 ml/min, maitohappoasidoosin riskiä mahdollisesti suurentavat riskitekijät (ks. kohta 4.4) on käytävä läpi ennen kuin metformiinihoidon aloittamista harkitaan.

Mikäli Icandra-valmisteesta ei ole saatavilla asianmukaista vahvuutta, vaikuttavia aineita on käytettävä erillisinä valmisteina kiinteän yhdistelmävalmisteen sijasta.

GFR ml/min	Metformiini	Vildagliptiini
60-89	Enimmäisvuorokausiannos on 3000 mg. Voidaan harkita annoksen pienentämistä suhteessa munuaistoiminnan heikkenemiseen.	Annoksen säätäminen ei ole tarpeen.
45-59	Enimmäisvuorokausiannos on 2000 mg. Aloitusannos on enintään puolet enimmäisannoksesta.	Kokonaisvuorokausiannos enintään 50 mg.
30-44	Enimmäisvuorokausiannos on 1000 mg. Aloitusannos on enintään puolet enimmäisannoksesta.	
< 30	Metformiini on vasta-aiheinen.	

Maksan vajaatoiminta

Icandraa ei tulisi käyttää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille mukaan lukien ne potilaat, joiden alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) tai aspartaattiaminotransferaasiarvo (ASAT) on ennen hoidon aloittamista 3 kertaa yli viitearvojen ylärajan (ULN, upper limit of normal) (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.8).

Pediatriset potilaat

Icandran käyttöä (< 18 -vuotiaille) lapsille ja nuorille ei suositella. Icandra-valmisteen turvallisuutta ja tehoa (< 18 vuoden ikäisten) lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Icandran ottaminen ruokailun yhteydessä tai heti sen jälkeen saattaa vähentää metformiiniin liittyviä ruoansulatuselimistön oireita (ks. myös kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Akuutti metabolinen asidoosi tyypistä riippumatta (esim. maitohappoasidoosi, diabeettinen ketoasidoosi)
- Diabeettinen prekooma
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min) (ks. kohta 4.4)
- Akuutit tilat, jotka voivat mahdollisesti vaikuttaa munuaistoimintaan, kuten:
 - kuivuminen,
 - vakava infektio,
 - shokki,
 - suonensisäisesti annettu jodipitoinen varjoaine (ks. kohta 4.4).
- Akuutti tai krooninen sairaus, joka voi aiheuttaa kudoshypoksiaa, kuten:
 - sydämen tai hengityselinten vajaatoiminta,
 - äskettäin sairastettu sydäninfarkti,
 - shokki.
- Maksan vajaatoiminta (ks. myös kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8)
- Akuutti alkoholimyrkytys, alkoholismi
- Imetys (ks. kohta 4.6)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Icandra ei korvaa insuliinia tarvitsevien potilaiden insuliinihoitoa. Icandraa ei tulisi käyttää tyypin 1 diabetesta sairastavien potilaiden hoidossa.

Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoosi on hyvin harvinainen mutta vakava metabolinen komplikaatio, jota ilmenee useimmiten munuaistoiminnan akuutin heikkenemisen yhteydessä tai kardiorespiratorisen sairauden tai sepsiksen yhteydessä. Munuaistoiminnan akuutin heikkenemisen yhteydessä metformiinia kertyy elimistöön, mikä suurentaa maitohappoasidoosin riskiä.

Nestehukan (vaikea ripuli tai oksentelu, kuume tai vähentynyt nesteen saanti) yhteydessä metformiinin käyttö on tauotettava, ja on suositeltavaa ottaa yhteys terveydenhuoltohenkilöstöön.

Jos potilas saa metformiinihoitoa, munuaistoimintaa potentiaalisesti heikentävien lääkevalmisteiden (kuten verenpainelääkkeiden, diureettien ja tulehduskipulääkkeiden) käyttö on aloitettava varoen. Muita maitohappoasidoosin riskitekijöitä ovat liiallinen alkoholinkäyttö, maksan vajaatoiminta, huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, ketoosi, pitkittynyt paasto ja kaikki tilat, joihin liittyy hypoksiaa, sekä maitohappoasidoosia potentiaalisesti aiheuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Potilaille ja/tai hoitajille on kerrottava maitohappoasidoosin riskistä. Maitohappoasidoosin tyypioireita ovat asidoottinen hengenahdistus, vatsakipu, lihaskramppit, voimattomuus ja hypotermia. Tilan edetessä kehittyy kooma. Jos potilaalla epäillään näitä oireita, hänen on lopetettava metformiinin käyttö ja hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon. Diagnostisia laboratoriolöydöksiä ovat veren matala pH (< 7,35), suurentunut plasman laktaattipitoisuus (> 5 mmol/l), suurentunut anionivaje ja suurentunut laktaatti-pyruvaattisuhde.

Jodivarjoaineiden anto

Jodivarjoaineiden intravaskulaarinen anto voi johtaa varjoainenefropatiaan, joka johtaa metformiinin kumuloitumiseen ja maitohappoasidoosin riskin suurenemiseen. Metformiinihoito on lopetettava ennen kuvantamistutkimusta tai sen yhteydessä ja aloitettava uudelleen vasta vähintään 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi; ks. kohdat 4.2 ja 4.5.

Munuaistoiminta

GFR-arvo on arvioitava ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen, ks. kohta 4.2. Metformiini on vasta-aiheinen potilailla, joiden GFR-arvo on < 30 ml/min, ja se on tauotettava, jos potilaalla on jokin munuaistoimintaan vaikuttava tila, ks. kohta 4.3.

Maksan vajaatoiminta

Icandraa ei tulisi käyttää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, mukaan lukien ne potilaat, joiden ALAT- tai ASAT-arvo on ennen hoidon aloittamista 3 kertaa yli viitearvojen ylärajan (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.8).

Maksaentsyymien seuranta

Vildagliptiinin käyttöön liittyneitä, harvinaisia maksan toiminnan häiriöitä (mukaan lukien hepatiitti) on raportoitu. Näissä tapauksissa potilaat olivat yleensä oireettomia eikä kliinisiä jälkiseurauksia ilmennyt. Maksan toimintakokeiden tulokset palautuivat normaaleiksi hoidon keskeyttämisen jälkeen. Ennen Icandra-hoidon aloittamista tulee ottaa maksan toimintakokeet potilaan maksan toiminnan selvittämiseksi. Maksan toimintaa tulee seurata Icandra-hoidon aikana kolmen kuukauden välein ensimmäisen hoitovuoden aikana sekä ajoittain sen jälkeen. Jos potilaan transaminaasiarvot suurenevat, hänen tilaansa on seurattava toisen maksan toimintakokeen avulla löydöksen varmistamiseksi ja tilaa on sen jälkeen seurattava usein tehtävillä maksan toimintakokeilla siihen saakka, kunnes poikkeavuus(det) palautuu(uvat) normaal(e)iksi. Jos potilaan ASAT- tai ALAT-arvo suurenee kolminkertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden tai suuremmaksi, suositellaan Icandra-hoidon lopettamista. Potilaiden, joille kehittyy keltaisuutta tai muita maksan toiminnan häiriöön viittaavia merkkejä, tulee keskeyttää Icandran käyttö.

Icandra-hoitoa ei tule aloittaa uudelleen Icandra-hoidon lopettamisen ja maksan toimintakokeiden tulosten normalisoitumisen jälkeen.

Ihomuutokset

Ei-kliinisissä toksisuustutkimuksissa ilmoitettiin apinoiden raajoissa esiintyneen ihovaurioita, kuten rakkuloita ja haavaumia (ks. kohta 5.3). Vaikka iholeesioiden esiintyvyyden ei havaittu suurentuvan kliinisissä tutkimuksissa, oli tieto vähäistä potilaista, joilla oli diabeettisia ihokomplikaatioita. Lisäksi markkinoille tulon jälkeen on raportoitu rakkulaisia ja hilseileviä iholeesioita. Sen vuoksi suositellaan diabetespotilaiden hoitoon liittyvää rutiiniluonteista ihomuutosten, kuten rakkuloiden ja haavaumien muodostumisen, seuraamista.

Akuutti haimatulehdus

Vildagliptiinihoitoon on yhdistetty akuutin haimatulehduksen riski. Potilaille pitää kertoa akuutin haimatulehduksen tyypillisistä oireista.

Jos haimatulehdusta epäillään, tulee vildagliptiinin käyttö lopettaa. Vildagliptiinihoitoa ei tule aloittaa uudestaan, mikäli epäily akuutista haimatulehduksesta vahvistuu. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on aikaisemmin ollut akuutti haimatulehdus.

Hypoglykemia

Sulfonyyliureoiden tiedetään aiheuttavan hypoglykemiaa. Potilailla, jotka saavat vildagliptiiniä yhdessä sulfonyyliurean kanssa, voi olla hypoglykemiariski. Tästä syystä sulfonyyliurea-annoksen pienentämistä voidaan harkita hypoglykemiariskin pienentämiseksi.

Leikkaushoito

Metformiinihoito on tauotettava yleisanestesiassa tai spinaali- tai epiduraalianestesiassa tehtävän leikkauksen yhteydessä. Hoito voidaan aloittaa uudelleen aikaisintaan 48 tunnin kuluttua leikkauksesta tai peroraalisen ravitsemuksen aloittamisesta, mikäli munuaistoiminta on arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Icandralla ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Seuraavat tiedot perustuvat yksittäisistä vaikuttavista aineista saatavilla olevaan tietoon.

Vildagliptiini

Yhteisvaikutusten todennäköisyys samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden kanssa on vildagliptiinihoidossa vähäinen. Koska vildagliptiini ei ole sytokromi P (CYP) 450 -entsyymin substraatti eikä se estä eikä indusoi CYP 450 -entsyymejä, sillä ei todennäköisesti ole yhteisvaikutuksia sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka ovat näiden entsyymien substraatteja, estäjiä tai indusioijia.

Suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden pioglitatsonin, metformiinin ja glibenklamidin yhdistelmähoidosta vildagliptiinin kanssa tehtyjen kliinisten tutkimusten tulokset eivät ole osoittaneet kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia kohderyhmässä.

Terveille koehenkilöille tehty digoksiini (P-glykoproteiinin substraatti) ja varfariini (CYP2C9 substraatti) -lääkeyhteisvaikutustutkimukset eivät ole osoittaneet kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia samanaikaisen vildagliptiinin annon yhteydessä.

Lääkkeiden yhteisvaikutuksia terveissä koehenkilöissä on tutkittu amlodipiinin, ramipriilin, valsartaanin ja simvastatiinin kanssa. Näissä tutkimuksissa ei havaittu kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia samanaikaisen vildagliptiinin annon yhteydessä. Tätä ei ole kuitenkaan tutkittu kohderyhmässä.

Yhdistelmähoito angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjien (ACE:n estäjien) kanssa

Angioedeeman riski saattaa olla suurentunut potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti ACE:n estäjiä (ks. kohta 4.8).

Tietyt lääkeaineet, kuten tiatsidit, kortikosteroidit, kilpirauhaslääkkeet ja sympatomimeetit, saattavat heikentää vildagliptiinin, kuten muidenkin suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden, hypoglykeemistä vaikutusta.

Metformiini

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Alkoholi

Alkoholi-intoksikaatioon liittyy suurentunut maitohappoasidoosin riski etenkin paaston, vahaaravitsemuksen tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä.

Jodivarjoaineet

Metformiinihoito on lopetettava ennen kuvantamistutkimusta tai sen yhteydessä ja aloitettava uudelleen vasta vähintään 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi; ks. kohdat 4.2 ja 4.4.

Kationisesti aktiiviset aineet

Kationisesti aktiiviset aineet, jotka eliminoituvat munuaisten tubulussekreetion kautta (esim. simetidiini), voivat aiheuttaa yhteisvaikutuksia metformiinin kanssa kilpaillessaan yhteisistä munuaistubulusten kuljetusmekanismeista ja hidastaa siten metformiinin eliminaatiota, mikä saattaa suurentaa maitohappoasidoosin riskiä. Terveille vapaaehtoisille tehty tutkimus osoitti, että simetidiini annoksella 400 mg kahdesti päivässä lisäsi systeemistä metformiinaltistusta (AUC) 50 %:lla. Sen vuoksi sokeritasapainoa on seurattava tarkoin ja annoksen muuttamista suositellun annostuksen puitteissa ja muutoksia diabeteshoitoon on harkittava, kun munuaisten tubulussekreetion kautta eliminoituvia kationisia lääkevalmisteita annetaan samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

Varotoimia vaativat yhdistelmät

Jotkin lääkevalmisteet voivat huonontaa munuaistoimintaa, mikä voi suurentaa maitohapposidoosin riskiä. Tällaisia ovat esimerkiksi tulehduskipulääkkeet, myös selektiiviset syklo-oksigenaasi [COX] II:n estäjät, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat ja diureetit, etenkin loop-diureetit. Munuaistoiminnan tarkka seuranta on tarpeen, jos tällaisia valmisteita otetaan käyttöön tai käytetään yhdessä metformiinin kanssa.

Glukokortikoideilla, beeta-2-agonisteilla ja diureeteilla on luontainen hyperglykeeminen vaikutus. Potilaalle on kerrottava tästä ja veren glukoosipitoisuutta on seurattava useammin, erityisesti hoidon alussa. Icandran annostusta pitää tarvittaessa muuttaa samanaikaisen hoidon aikana ja hoidon päättyessä.

Angiotensiinikonvertaasin (ACE) estäjät voivat pienentää veren glukoosipitoisuutta. Diabeteslääkkeen annosta pitää tarvittaessa muuttaa kyseisten hoitojen aikana ja hoidon päättyessä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja Icandran käytöstä raskaana oleville naisille. Vildagliptiinin osalta eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta suurten annosten yhteydessä. Metformiinin osalta eläinkokeet eivät ole osoittaneet reproduktiivista toksisuutta. Metformiinilla ja vildagliptiinillä tehdyissä eläinkokeissa ei ole ilmennyt todisteita teratogeenisistä vaikutuksista. Sen sijaan sikiötoksisia vaikutuksia on ilmennyt emolle toksisilla annoksilla (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Icandraa ei pidä käyttää raskauden aikana.

Imetys

Olemassa olevat tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet metformiinin ja vildagliptiinin erittyvän rintamaitoon. Ei tiedetä, erittykö vildagliptiini ihmisen rintamaitoon, mutta metformiini erittyy ihmisen rintamaitoon pieninä määrinä. Sekä metformiiniin liittyvän vastasyntyneen hypoglykemian mahdollisen riskin että vildagliptiinistä puuttuvien, ihmisiin liittyvien tietojen vuoksi Icandraa ei tulisi käyttää imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Icandralla ei ole tehty tutkimuksia lääkkeen vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteiden vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaiden, joilla ilmenee haittavaikutuksena heitehuimausta, on vältettävä ajamista ja koneiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

Icandralla ei ole tehty kliinisiä hoitotutkimuksia. Bioekvivalenssi Icandran ja samaan aikaan annetun vildagliptiinin ja metformiinin välillä on kuitenkin osoitettu (ks. kohta 5.2). Tässä esitetyt tiedot liittyvät vildagliptiinin ja metformiinin samanaikaiseen käyttöön, kun vildagliptiini lisättiin metformiinihoitoon. Metformiinin lisäämisestä vildagliptiiniin ei ole tehty tutkimuksia.

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Suurin osa haittavaikutuksista oli lieviä ja ohimeneviä eivätkä ne vaatineet hoidon keskeyttämistä. Haittavaikutusten ja iän, rodun, altistuksen keston tai vuorokausiannoksen välillä ei havaittu yhteyttä.

Harvinaisia, vildagliptiinin käytön yhteydessä ilmenneitä maksan toiminnan häiriöitä (mukaan lukien hepatiitti) on raportoitu. Näissä tapauksissa potilaat olivat yleensä oireettomia eikä kliinisiä jälkiseurauksia ilmennyt. Maksan toiminta palautui normaaliksi hoidon keskeyttämisen jälkeen. ALAT- tai ASAT-arvojen suurenemista vähintään kolme kertaa yli viitearvojen ylärajan (suurentuneet arvot vähintään kahdella peräkkäisellä mittauskerralla tai viimeisellä hoidon aikaisella tutkimuskäynnillä tehdyn määrittelyn yhteydessä) ilmeni enintään 24 viikkoa kestäneissä kontrolloiduissa monoterapia- ja lisälääkitystutkimuksissa 0,2 %:lla vildagliptiinia 50 mg kerran vuorokaudessa saaneista, 0,3 %:lla vildagliptiinia 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja 0,2 %:lla vertailuvalmisteita saaneista. Nämä transaminaasiarvojen nousut eivät yleensä aiheuttaneet oireita, eivätkä ne olleet luonteeltaan eteneviä. Niihin ei myöskään liittynyt kolestaasia eikä keltaisuutta.

Angioedeemaa on ilmoitettu esiintyneen vildagliptiinin käytön yhteydessä harvinaisina tapauksina yhtä harvoin kuin verrokeilla. Tapauksia ilmoitettiin useammin, kun vildagliptiiniä annettiin yhdistelmänä ACE:n estäjän kanssa. Suurin osa tapauksista oli vaikeusasteeltaan lieviä ja ne hävisivät, kun vildagliptiinihoitoa jatkettiin.

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

Vildagliptiinia kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa monoterapiana ja yhdistelmähoitona saaneilla potilailla esiintyneet, raportoidut haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa elinjärjestelmittäin ja absoluuttisen esiintymistiheyden mukaan. Taulukossa 5 esitetyt haittavaikutukset perustuvat tietoon, joka on saatavilla metformiinin valmisteyhteenvedosta EU:n alueella. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset potilailla, joiden metformiinihoitoon lisättiin 100 mg:n vuorokausiannos vildagliptiiniä verrattuna lumelääkkeeseen ja metformiiniin (N=208)

Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleinen	Hypoglykemia
Hermosto	
Yleinen	Vapina
Yleinen	Päänsärky
Yleinen	Heitehuimaus
Melko harvinainen	Uupumus
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	Pahoinvointi

Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa tutkittiin 100 mg:n vildagliptiini-vuorokausiannoksen lisäämistä metformiiniin, ei ilmoitettu haittavaikutusten vuoksi tapahtuneita keskeyttämisä tässä eikä lumelääkkeen ja metformiinin yhdistelmää saaneessa ryhmässä.

Kliinisissä tutkimuksissa hypoglykemia oli yleistä potilailla, jotka saivat 100 mg vildagliptiiniä vuorokaudessa yhdessä metformiinin kanssa (1 %) ja melko harvinaista potilailla, jotka saivat lumelääkettä + metformiiniä (0,4 %). Vildagliptiini-ryhmissä ei ilmoitettu vaikeita hypoglykemia tapauksia.

Kliinisissä tutkimuksissa paino ei muuttunut lähtötilanteesta kun metformiiniin lisättiin 100 mg vildagliptiiniä vuorokaudessa (+0,2 kg vildagliptiini ja -1,0 kg lumelääke).

Pisimmillään yli kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa ei ilmennyt uusia turvallisuussignaaleja tai odottamattomia riskejä, kun vildagliptiini lisättiin metformiinihoitoon.

Käyttö yhdessä sulfonyyliurean kanssa

Taulukko 2 Ilmoitetut haittavaikutukset potilailla, jotka saivat vildagliptiiniä 50 mg kahdesti vuorokaudessa yhdessä metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa (N=157)

Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleinen	Hypoglykemia
Hermosto	
Yleinen	Heitehuimaus, vapina
Iho ja ihonalainen kudokset	
Yleinen	Voimakas hikoilu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	Voimattomuus

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Haittavaikutusten vuoksi tapahtuneita keskeyttämisistä ei ilmoitettu vildagliptiinin, metformiinin ja glimepiridin yhdistelmää saaneessa hoitoryhmässä. Lumelääkkeen, metformiinin ja glimepiridin yhdistelmää saaneessa hoitoryhmässä luku oli 0,6 %.

Hypoglykemia oli yleistä molemmissa hoitoryhmissä (5,1 % vildagliptiinin, metformiinin ja glimepiridin yhdistelmää saaneessa ryhmässä ja 1,9 % lumelääkkeen, metformiinin ja glimepiridin yhdistelmää saaneessa ryhmässä). Vildagliptiiniyryhmässä raportoitiin yksi vaikea hypoglykemia tapaus.

Tutkimuksen lopussa vaikutus keskimääräiseen painoon oli neutraali (+0,6 kg vildagliptiiniyryhmässä ja -0,1 kg lumeryhmässä).

Käyttö yhdessä insuliinin kanssa

Taulukko 3 Ilmoitetut haittavaikutukset potilailla, jotka saivat vildagliptiiniä 100 mg vuorokaudessa yhdessä insuliinin kanssa (metformiinin kanssa tai ilman) kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa (N=371)

Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleinen	Verensokeriarvojen lasku
Hermosto	
Yleinen	Päänsärky, vilunväristykset
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	Pahoinvointi, ruokatorven refluksitauti
Melko harvinainen	Ripuli, ilmavaivat

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Kun kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa käytettiin vildagliptiiniä 50 mg kahdesti vuorokaudessa yhdessä insuliinin kanssa (samanaikaisen metformiinihoidon kanssa tai ilman), tutkimuksesta vetäytyminen haittavaikutusten vuoksi oli vildagliptiinihoitoryhmässä kokonaisuudessaan 0,3 %. Lumeryhmässä ei tapahtunut keskeytyksiä.

Hypoglykemian ilmaantuvuus oli samaa luokkaa molemmissa hoitoryhmissä (14,0 % vildagliptiiniyryhmässä ja 16,4 % lumeryhmässä). Vaikeita hypoglykemia tapauksia raportoitiin vildagliptiiniyryhmässä kahdella potilaalla ja lumeryhmässä 6 potilaalla.

Tutkimuksen lopussa vaikutus painokeskiarvoon oli neutraali (vildagliptiiniyryhmässä +0,6 kg muutos lähtötilanteesta, lumeryhmässä ei muutosta).

Lisätietoa yhdistelmävalmisteen yksittäisistä vaikuttavista aineista

Vildagliptiini

Taulukko 4 Kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset potilailla, jotka saivat 100 mg:n vuorokausiannoksen vildagliptiiniä monoterapiana (N=1 855)

Infektiot	
Hyvin harvinainen	Ylähengitystieinfektio
Hyvin harvinainen	Nasofaryngiitti
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Melko harvinainen	Hypoglykemia
Hermosto	
Yleinen	Heitehuimaus
Melko harvinainen	Päänsärky
Verisuonisto	
Melko harvinainen	Perifeerinen turvotus
Ruoansulatuselimistö	
Melko harvinainen	Ummetus
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Melko harvinainen	Nivelkipu

Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Kontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa tutkimuksesta vetäytyminen haittavaikutusten vuoksi ei ollut kokonaisuudessaan yleisempää vildagliptiiniä 100 mg:n vuorokausiannoksina saaneilla (0,3 %) kuin lumelääkettä (0,6 %) tai vertailuvalmisteita (0,5 %) saaneilla.

Vertailuvalmistekontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa hypoglykemiaa ilmoitettiin melko harvinaisena: 0,4 %:lla (7/1 855) vildagliptiinihoitoa 100 mg:n vuorokausiannoksena saaneista potilaista verrattuna 0,2 %:iin (2/1 082) vertailuvalmistetta tai lumelääkehoitoa saaneiden ryhmien potilaista. Vakavia tai vaikeita haittavaikutuksia ei ilmoitettu.

Kliinisissä tutkimuksissa potilaiden paino ei muuttunut lähtötilanteesta kun vildagliptiiniä annettiin 100 mg vuorokaudessa monoterapiana (-0,3 kg vildagliptiini ja -1,3 kg lumelääke).

Enintään kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa ei ilmennyt uusia turvallisuussignaaleja tai odottamattomia riskejä vildagliptiinimonoterapialla.

Metformiini

Taulukko 5 Metformiinin haittavaikutukset

Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin harvinainen	B12-vitamiinin imeytymisen heikentyminen ja maitohapposidoosi*
Hermosto	Yleinen	Metallin maku suussa
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu ja ruokahaluttomuus
Maksa ja sappi	Hyvin harvinainen	Maksan toimintakoepoikkeamat, hepatiitti**
Iho ja ihonalainen kudosis	Hyvin harvinainen	Ihoreaktiot kuten erythema, kutina ja urtikaria

*Pitkäkestoiseen metformiinihoitoon on hyvin harvoin liittynyt vähentynyt B12-vitamiinin imeytyminen ja alentunut pitoisuus seerumissa. Jos potilaalla esiintyy megaloplastista anemiaa, tulee tämä vaikutus ottaa huomioon taudin alkuperää selvittäessä.

**Yksittäisiä raportteja maksan toimintakoepoikkeamista tai hepatiitista, jotka ovat parantuneet metformiinihoidon keskeyttämisen jälkeen.

Ruoansulatuselimistön haittavaikutuksia esiintyy useimmin hoidon alkuvaiheessa ja useammissa tapauksessa ne häviävät itsestään. Näiden oireiden välttämiseksi suositellaan, että metformiini otetaan 2 päiväannoksena aterioiden aikana tai niiden jälkeen. Myös annoksen suurentaminen hitaasti voi parantaa mahasuolikanavan sietokykyä.

Markkinoille tulon jälkeinen kokemus

Taulukko 6 Markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset

Ruoansulatuselimistö	Tuntematon	Haimatulehdus
Maksa ja sappi	Tuntematon	Hepatiitti (joka on ollut palautuvaa lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen) Poikkeavia maksan toimintakokeiden tuloksia (jotka ovat olleet palautuvia lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen)
Luusto, lihakset ja sidekudosis	Tuntematon	Lihassärky
Iho ja ihonalainen kudosis	Tuntematon	Nokkosihottuma Hilseilevät ja rakkulaiset ihovauriot, mukaan lukien rakkulainen pemfigoidi

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Icandran yliannostuksesta ei ole tietoa.

Vildagliptiini

Tiedot vildagliptiiniyliannostuksesta ovat vähäiset.

Oireet

Tiedot vildagliptiiniyliannostuksen todennäköisistä oireista on saatu terveille koehenkilöille tehdystä siedettävyytustutkimuksesta, joissa koehenkilöille annettiin suurenevia annoksia vildagliptiiniä 10 vuorokauden ajan. 400 mg annoksella kolmelle koehenkilölle ilmaantui lihaskipua ja yksittäisissä tapauksissa lievää ja ohimenevää parestesiaa, kuumetta, turvotusta sekä ohimenevää lipaasiarvojen suurenemista. 600 mg annoksella yhdelle potilaalle ilmaantui käsien ja jalkojen turvotusta sekä kreatiinifosfokinaasi- ja ASAT-, C-reaktiivisen proteiinin (CRP) ja myoglobiiniarvojen suurenemista. Kolmelle muulle potilaalle ilmaantui jalkojen turvotusta, joista kahdessa tapauksessa esiintyi myös parestesiaa. Kaikki oireet ja laboratorioarvojen poikkeavuudet hävisivät ilman hoitoa tutkimuslääkityksen lopettamisen jälkeen.

Metformiini

Suuri metformiinin yliannos (tai samanaikainen maitohappoasidoosin riski) voi johtaa maitohappoasidoosiin, joka on lääketieteellinen hätätapaus ja vaatii sairaalahoitoa.

Hoito

Hemodialyysi on tehokkain tapa poistaa elimistöstä metformiini. Vildagliptiiniä ei kuitenkaan voida poistaa verestä hemodialyysillä, vaikka sen pääasiallinen hydrolyysimetaboliitti (LAY 151) voidaan. Elintoimintoja tukevaa hoitoa suositellaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, oraalisten veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: A10BD08

Vaikutusmekanismi

Icandrassa on yhdistetty kaksi diabeteslääkettä, joiden vaikutusmekanismit vahvistavat toisiaan hoidettaessa tyypin 2 diabetespotilaiden sokeritasapainoa: vildagliptiini, joka kuuluu saarekesolujen toimintaa tehostavien lääkeaineiden ryhmään ja metformiinihydrokloridi, joka kuuluu biguanideihin.

Vildagliptiini, joka kuuluu saarekesolujen toimintaa tehostavien lääkeaineiden ryhmään, on dipeptidyyli peptidaasi 4:n (DPP-4) voimakas ja selektiivinen estäjä. Metformiini taas vähentää endogeenistä sokerintuotantoa maksassa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Vildagliptiini

Vildagliptiini vaikuttaa pääasiassa estämällä DPP-4:ää. DPP-4 on entsyymi, joka vastaa inkretiinihormonien, GLP-1 (glukagonin kaltainen peptidi-1) ja GIP (glukoosiriippuvainen insulintrooppinen polypeptidi), hajoamisesta.

Vildagliptiinin antaminen johtaa DPP-4:n toiminnan nopeaan ja täydelliseen estymiseen, mikä johtaa endogeenisten inkretiinihormonien, GLP-1 ja GIP, pitoisuuksien suurenemiseen sekä paastotilassa että ruokailun jälkeen.

Vildagliptiini parantaa beetasolujen herkkyyttä glukoosille suurentamalla sisäsyntyisten inkretiinihormonien pitoisuuksia, mikä johtaa glukoosista riippuvaisen insuliinin erityksen paranemiseen. Vuorokausiannoksina 50–100 mg tyypin 2 diabetesta sairastaville annettu vildagliptiinihoito paransi huomattavasti beetasolujen toimintaa osoittavia markkereita, kuten HOMA- β :aa (Homeostasis Model Assessment- β), proinsuliinin suhdetta insuliiniin sekä beetasolujen vasteita lyhyin väliajoin otettuihin näytteisiin perustuvassa ateriarasituskokeessa. Vildagliptiini ei stimuloi diabetesta sairastamattomien (normaali sokeritasapaino) insuliinin eritystä eikä pienennä veren glukoosipitoisuutta.

Vildagliptiinistä aiheutuva endogeenisen GLP-1-pitoisuuden nousu parantaa myös alfasolujen herkkyyttä glukoosille, mikä johtaa glukoositason kannalta tarkoituksenmukaisempaan glukagonin eritykseen.

Inkretiinihormonipitoisuuksien suurenemisen aiheuttama insuliini/glukagoni -suhteen kasvun voimistuminen hyperglykemian aikana johtaa maksan glukoosituotannon vähenemiseen paastotilassa ja ruokailun jälkeen, mikä puolestaan johtaa sokeripitoisuuden pienentämiseen.

Suurentuneen GLP-1 -pitoisuuden tiedetään hidastavan mahalaukun tyhjenemistä, mutta tällaista ei havaittu vildagliptiinihoidon yhteydessä.

Metformiini

Metformiini on biguanidiryhmään kuuluva antihyperglykeeminen aine, joka alentaa plasman glukoosipitoisuutta sekä aterioiden välillä että niiden jälkeen. Se ei kiihdytä insuliinin eritystä, eikä siten aiheuta hypoglykemiaa eikä lisääntyneitä painon nousua.

Metformiini voi alentaa glukoosipitoisuutta kolmella tavalla:

- alentamalla maksan glukoosituotantoa estäen glukoneogeneesia ja glykogenolyysiä;
- lisäämällä hieman insuliiniherkkyyttä lihaksissa, parantamalla perifeeristä glukoosin soluunottoa ja käyttöä;
- hidastamalla glukoosin imeytymistä suolistossa.

Metformiini kiihdyttää solunsisäistä glykogeenisynteesiä vaikuttamalla glykogeenisyntaasiin ja lisäämällä erityisten glukoosin kuljettajaproteiinien (GLUT-1 ja GLUT-4) kuljetuskapasiteettia.

Metformiinilla on edullinen vaikutus ihmisen rasva-aineenvaihduntaan riippumatta sen vaikutuksesta kohonneeseen verensokeripitoisuuteen. Tämä on osoitettu terapeuttisilla annoksilla kontrolloiduissa keskipitkä- ja pitkäkestoisissa kliinisissä tutkimuksissa: metformiini alentaa seerumin kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli- ja triglyseridipitoisuutta.

Satunnaistettu seurantatutkimus (UKPDS) (UK Prospective Diabetes Study) on osoittanut intensiivisen verensokeripitoisuuden kontrollin pitkäaikaishyödyt tyypin 2 diabeteksessa aikuisille. Tulokset osoittivat, että ylipainoisten metformiinilla hoidettujen potilaiden, joilla pelkkä ruokavaliohoito oli epäonnistunut:

- minkä tahansa diabetekseen liittyvän komplikaation absoluuttinen riski väheni merkitsevästi metformiiniiryhmässä (29,8 tapausta/1 000 potilasvuotta) pelkästään ruokavaliolla hoidettuun ryhmään verrattuna (43,3 tapausta/1 000 potilasvuotta), $p=0,0023$ sekä yhdistettyyn sulfonyyliurea ja insuliinimonoterapiaryhmään verrattuna (40,1 tapausta/1 000 potilasvuotta), $p=0,0034$;
- diabetekseen liittyvän kuolleisuuden absoluuttinen riski väheni merkitsevästi: metformiiniyryhmä 7,5 tapausta/1 000 potilasvuotta ja pelkkää ruokavaliota noudattaneiden ryhmä 12,7 tapausta/1 000 potilasvuotta, $p=0,017$;
- kokonaiskuolleisuuden absoluuttinen riski väheni merkitsevästi: metformiiniyryhmä 13,5 tapausta/1 000 potilasvuotta verrattuna pelkkää ruokavaliota noudattaneiden ryhmään 20,6 tapausta/1 000 potilasvuotta, ($p=0,011$) sekä yhdistettyyn sulfonyyliurea ja insuliinimonoterapiaryhmään verrattuna 18,9 tapausta/1 000 potilasvuotta ($p=0,021$);
- sydäninfarktitaapausten absoluuttinen riski väheni merkitsevästi: metformiiniyryhmässä 11 tapausta/1 000 potilasvuotta, pelkkää ruokavaliota noudattaneiden ryhmässä 18 tapausta/1 000 potilasvuotta, ($p=0,01$).

Kliininen teho ja turvallisuus

Niiden potilaiden hoidon tehostaminen vildagliptiinillä, jotka eivät olleet tyydyttävässä hoitotasapainossa metformiinimonoterapialla, johti 6 kuukauden hoidon jälkeen tilastollisesti merkitseviin HbA_{1c}-arvojen laskuihin verrattuna lumelääkkeeseen (ryhmien väliset erot verrattuna lumelääkkeeseen -0,7 % 50 mg vildagliptiini-annoksella ja -1,1 % 100 mg vildagliptiini-annoksella). Tilastollisesti merkittävästi suurempi osa potilaista saavutti $\geq 0,7$ % HbA_{1c}-arvojen laskun lähtötilanteesta molemmissa vildagliptiini plus metformiini -ryhmissä (50 mg annoksella 46 % potilaista ja 100 mg annoksella 60 % potilaista) kuin metformiini plus lumelääke -ryhmässä (20 % potilaista).

24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, joka tehtiin potilaille, jotka eivät olleet saavuttaneet riittävää hoitovastetta metformiinilla (keskimääräinen vuorokausiannos: 2020 mg), verrattiin vildagliptiinia (50 mg kahdesti vuorokaudessa) pioglitatsoniin (30 mg kerran vuorokaudessa). Keskimääräinen HbA_{1c}-arvon lasku 8,4 %:n lähtötasosta oli vildagliptiinia metformiinin lisäksi saaneilla -0,9 % ja pioglitatsonia metformiinin lisäksi saaneilla -1,0 %. Pioglitatsonia metformiinin lisäksi saaneiden potilaiden paino nousi keskimäärin 1,9 kg, kun vildagliptiinia metformiinin lisäksi saaneiden potilaiden paino nousi 0,3 kg.

Kaksi vuotta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, joka tehtiin metformiinilla hoidetuille potilaille (keskimääräinen vuorokausiannos: 1894 mg), vildagliptiinia (50 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin glimepiridiin (ad 6 mg/vrk - keskimääräinen annos 2 vuoden kohdalla: 4,6 mg). Yhden vuoden kuluttua keskimääräinen HbA_{1c}-arvon lasku lähtötason keskimääräisestä HbA_{1c}-arvosta 7,3 % oli -0,4 % vildagliptiinia metformiinin lisäksi saaneilla ja -0,5 % glimepiridiä metformiinin lisäksi saaneilla. Muutos painossa oli vildagliptiiniyryhmässä -0,2 kg ja glimepiridiryhmässä +1,6 kg. Hypoglykemian esiintyvyys oli merkitsevästi alhaisempi vildagliptiiniyryhmässä (1,7 %) kuin glimepiridiryhmässä (16,2 %). Tutkimuksen päättyessä (2 vuotta) HbA_{1c}-arvo oli lähtötason mukainen molemmissa hoitoryhmissä ja erot painonmuutoksen sekä hypoglykemioiden suhteen säilyivät.

52 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa vildagliptiinia (annoksella 50 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin gliklatsidiin (keskimääräinen vuorokausiannos: 229,5 mg) sellaisten potilaiden hoidossa, jotka eivät olleet saavuttaneet riittävää hoitovastetta metformiinilla (metformiiniannos lähtötasossa 1928 mg/vrk). Yhden vuoden kuluttua keskimääräinen HbA_{1c}-arvon lasku oli -0,81 % metformiinin lisäksi vildagliptiinia saaneiden potilaiden ryhmässä (keskimääräinen HbA_{1c}-arvo lähtötasossa: 8,4 %) ja -0,85 % metformiinin lisäksi gliklatsidia saaneiden ryhmässä (keskimääräinen HbA_{1c}-arvo lähtötasossa: 8,5 %). Tutkimuksessa saavutettiin tilastollinen samanarvoisuus (non-inferiority)

(95 %:n luottamusväli -0,11 – 0,20). Vildagliptiiniiryhmässä painonmuutos oli +0,1 kg verrattuna +1,4 kg:n painon nousuun gliklatsidiryhmässä.

24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, joka tehtiin potilaille, jotka eivät aiemmin olleet saaneet lääkehoitoa, arvioitiin vildagliptiinin ja metformiinin kiinteän yhdistelmäannoksen (annos nostettiin asteittain kahdesti vuorokaudessa annosteltavaan annokseen 50 mg/500 mg tai 50 mg/1000 mg) tehoa aloitushoitona. Yhdistelmäannos vildagliptiini 50 mg/ metformiini 1000 mg kahdesti vuorokaudessa laski HbA_{1c}-arvoa -1,82 %, yhdistelmäannos vildagliptiini 50 mg/ metformiini 500 mg kahdesti vuorokaudessa laski HbA_{1c}-arvoa -1,61 %, metformiini 1000 mg kahdesti vuorokaudessa -1,36 % ja vildagliptiini 50 mg kahdesti vuorokaudessa -1,09 %, kun lähtötason keskimääräinen HbA_{1c}-arvo oli 8,6 %. Potilailla, joiden HbA_{1c} -lähtötasot olivat \geq 10,0 %, HbA_{1c}-arvon laskut olivat vielä suurempia.

Vildagliptiinin (50 mg kahdesti vuorokaudessa), metformiinin (\geq 1500 mg/vrk) ja glimepiridin (\geq 4 mg/vrk) yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta arvioitiin 318 potilaalla 24 viikon pituisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa. Vildagliptiinin, metformiinin ja glimepiridin yhdistelmä pienensi HbA_{1c}-arvoa merkitsevästi verrattuna lumelääkkeen, metformiinin ja glimepiridin yhdistelmään. Lumehoitoon verrattuna HbA_{1c}-arvo pieneni keskimäärin 0,76 % lähtötilanteen HbA_{1c}-keskiarvosta 8,8 %.

24 viikon pituiseen, satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun tutkimukseen osallistui 449 potilasta. Tutkimuksessa arvioitiin vildagliptiinin (50 mg kahdesti vuorokaudessa) ja vakaa-annoksisen perus- tai sekoiteinsuliinin yhdistelmän (keskimääräinen vuorokausiannos 41 yksikköä) tehoa ja turvallisuutta samanaikaisesti käytettävän metformiinin kanssa (N=276) tai ilman samanaikaisesti käytettävää metformiinia (N=173). Vildagliptiinin ja insuliinin yhdistelmä pienensi HbA_{1c}-arvoa merkitsevästi verrattuna lumelääkkeeseen. Lumehoitoon verrattuna HbA_{1c}-arvo pieneni koko populaatiossa keskimäärin 0,72 % lähtötilanteen HbA_{1c}-keskiarvosta 8,8 %. Insuliinia ja metformiinia samanaikaisesti saaneessa alaryhmässä HbA_{1c}-arvo pieneni keskimäärin 0,63 % ja pelkkää insuliinia saaneessa alaryhmässä 0,84 % lumehoitoon verrattuna. Hypoglykemian ilmaantuvuus koko populaatiossa oli vildagliptiiniiryhmässä 8,4 % ja lumeryhmässä 7,2 %. Vildagliptiiniä saaneilla potilailla ei esiintynyt painonnousua (+0,2 kg). Lumelääkettä saaneilla esiintyi painonlaskua (-0,7 kg).

Toiseen 24 viikon pituiseen tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli pidemmälle edennyt tyypin 2 diabetes ja joiden hoitotasapaino oli riittämätön, kun käytössä oli insuliini (lyhytvaikutteinen ja pidempivaikutteinen, keskimääräinen insuliiniannos 80 ky/vrk). Kun vildagliptiini (50 mg kahdesti vuorokaudessa) lisättiin insuliinihoitoon, HbA_{1c}-arvo pieneni keskimäärin tilastollisesti merkitsevästi enemmän (0,5 %) kuin lumelääkkeen ja insuliinin yhdistelmää käytettäessä (0,2 %). Hypoglykemian ilmaantuvuus oli vähäisempää vildagliptiiniiryhmässä (22,9 %) kuin lumeryhmässä (29,6 %).

Sydän- ja verisuonitapahtumien riski

Meta-analyysissä, jossa riippumattomasti ja prospektiivisesti todennettuja sydän- ja verisuonitapahtumia tarkasteltiin 37:ssä osin yli 2 vuotta kestäneissä faasi III ja IV kliinisissä tutkimuksissa koskien monoterapiaa ja kombinaatioterapiaa (keskimääräinen altistuminen vildagliptiinille oli 50 viikkoa ja verrokkivalmisteille 49 viikkoa), vildagliptiinihoitoon ei liittynyt suurentunutta sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä verrattuna vertailuhoitoihin. Yhdistetty päätetapahtuma, todennetut merkittävät sydän- ja verisuonitapahtumat (MACE, major adverse cardiovascular events) mukaanlukien akuutti sydäninfarkti, aivohalvaus tai kardiovaskulaarinen kuolema, oli samanlainen vildagliptiinillä ja yhdistetyillä aktiivi- ja plaseboverrokeilla [Mantel-Haenszel riskisuhde (M-H RR) 0,82 (95% luottamusväli 0,61–1,11)]. Merkittäviä sydän- ja verisuonitapahtumia ilmeni 83 potilaalla 9 599:stä vildagliptiinillä hoidetusta potilaasta (0,86 %) ja 85 potilaalla 7 102:sta (1,20 %) verrokkilääkkeellä hoidetusta potilaasta. Arvioitaessa kutakin MACE-osatekijää erikseen ei havaittu yhdelläkään niistä lisääntyneitä riskiä (samanlainen M-H RR). Vahvistettuja sydämen vajaatoimintatapauksia, mukaan luettuna sairaanhoitoa vaativat sydämen vajaatoimintatapahtumat ja uudet sydämen vajaatoimintatapahtumat, raportoitiin 41:llä (0,43 %) vildagliptiinillä hoidetulla potilaalla ja 32:lla (0,45 %) verrokkilääkkeellä hoidetulla potilaalla, joilla M-H RR oli 1,08 (95 % luottamusväli 0,68–1,70).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset vildagliptiinin ja metformiinin yhdistelmän käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa tyyppin 2 diabetes mellituksessa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Icandra

Imeytyminen

Icandran bioekvivalenssi on osoitettu kolmella annosvahvuudella (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg ja 50 mg/1000 mg) vildagliptiini- ja metformiinihydrokloriditablettien vastaaviin vapaisiin yhdistelmiin verrattuna.

Ruoka ei vaikuta vildagliptiinin imeytymisen määrään eikä nopeuteen Icandra-tableteista. Metformiinin imeytymisen nopeus ja määrä Icandra 50 mg/1000 mg -tableteista pieneni, kun tabletit annettiin ruokailun yhteydessä, mikä näkyi C_{max} -arvon pienenemisenä 26 %:lla, AUC -arvon pienenemisenä 7 %:lla sekä T_{max} -arvon pidentymisenä 2,0 tunnista 4,0 tuntiin.

Seuraavat tiedot kuvastavat Icandran kummankin vaikuttavan aineen farmakokineettisiä ominaisuuksia.

Vildagliptiini

Imeytyminen

Paastotilassa suun kautta annettu vildagliptiini imeytyy nopeasti ja plasman huippupitoisuus havaitaan 1,7 tunnin kuluttua. Ruoka viivästyttää plasman huippupitoisuuden saavuttamista hieman 2,5 tuntiin, mutta ei muuta kokonaisaltistusta (AUC). Vildagliptiinin antaminen ruoan yhteydessä johti huippupitoisuuden (C_{max}) pienenemiseen (19 %) verrattuna antoon paastotilassa. Muutoksen suuruus ei kuitenkaan ole kliinisesti merkitsevä, joten vildagliptiini voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 85 %.

Jakautuminen

Vildagliptiini sitoutuu plasman proteiineihin heikosti (9,3 %) ja jakautuu tasaisesti plasmaan ja veren punasoluihin. Laskimoon annetun vildagliptiinin keskimääräinen jakautumistilavuus on vakaassa tilassa (V_{ss}) 71 litraa, mikä viittaa ekstravaskulaariseen jakautumiseen.

Biotransformaatio

Metabolia on ihmisessä vildagliptiinin pääasiallinen eliminaatioreitti ja sen osuus eliminaatiosta on 69 % annoksesta. Pääasiallinen metaboliitti (LAY 151, 57 % annoksesta) on farmakologisesti inaktiivinen ja syano-osan hydrolyysituote. Seuraavaksi merkittävin on amidihydrolyysituote (4 % annoksesta). DPP-4 osallistuu osittain vildagliptiinin hydrolyysiin *in vivo* -tutkimuksen perusteella, jossa käytettiin rottia, joilla oli DPP-4:n puutos. Vildagliptiini ei metaboloidu mitattavissa määrin CYP 450-entsyymien kautta. Sen vuoksi CYP 450:n estäjien ja/tai -induktoreiden ei odoteta vaikuttavan vildagliptiinin metaboliseen puhdistumaan. *In vitro* -tutkimukset osoittivat, ettei vildagliptiini estä/indusoi CYP 450-entsyymejä. Vildagliptiini ei sen vuoksi todennäköisesti vaikuta CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 eikä CYP 3A4/5 -entsyymien kautta metaboloituvien samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden metaboliseen puhdistumaan.

Eliminaatio

Niellystä, [¹⁴C]-leimatusta vildagliptiinistä noin 85 % erittyi virtsaan ja 15 % ulosteisiin. Muuttumattomana virtsaan erittyneen vildagliptiinin osuus oli 23 % niellystä annoksesta. Kun vildagliptiiniä annettiin terveille koehenkilöille laskimoon, vildagliptiinin kokonaispuhdistuma plasmasta oli 41 l/h ja munuaispuhdistuma 13 l/h. Laskimoon annetun vildagliptiinin eliminaation keskimääräinen puoliintumisaika on noin 2 tuntia ja suun kautta annetun noin 3 tuntia.

Lineaarisuus / ei-lineaarisuus

Vildagliptiinin huippupitoisuus (C_{max}) ja altistus (AUC) suurenevät terapeuttisilla annoksilla suunnilleen samana pysyvässä suhteessa annokseen.

Ominaisuudet eri potilasryhmissä

Sukupuoli: Vildagliptiinin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja terveiden eri-ikäisten ja erilaisen painoindeksin (BMI) omaavien mies- ja naiskoehenkilöiden välillä. Sukupuoli ei vaikuta vildagliptiinin aikaan saamaan DPP-4:n estymiseen.

Ikä: Kun terveille, iäkkäille koehenkilöille (≥ 70 -vuotiaita) annettiin vildagliptiinia 100 mg kerran vuorokaudessa, kokonaisaltistus oli 32 % ja plasman huippupitoisuus 18 % suurempi verrattuna nuoriin, terveisiin koehenkilöihin (18-40-vuotiaisiin). Näiden muutosten ei kuitenkaan katsota olevan kliinisesti merkityksellisiä. Ikä ei vaikuta vildagliptiinin aikaan saamaan DPP-4:n estymiseen.

Maksan vajaatoiminta: Vildagliptiinaltistuksessa ei ollut kliinisesti merkitseviä muutoksia (korkeintaan ~30 %) lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh A-C) sairastavilla koehenkilöillä.

Munuaisten vajaatoiminta: Lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien systeeminen vildagliptiinaltistus suureni (C_{max} 8–66 %, AUC 32–134 %) ja elimistön kokonaispuhdistuma väheni verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali.

Etniset ryhmät: Saatavissa olevat vähäiset tiedot viittaavat siihen, että rodulla ei ole merkitsevää vaikutusta vildagliptiinin farmakokinetiikkaan.

Metformiini

Imeytyminen

Metformiiniannoksen nielemisen jälkeen huippupitoisuus (C_{max}) saavutetaan noin 2,5 tunnissa. Absoluuttinen hyötyosuus 500 mg metformiinitabletista on terveissä henkilöissä noin 50-60 %. Niellystä annoksesta ulosteisiin päätyi imeytymättömänä n. 20-30 %.

Niellyn metformiinin imeytyminen on epätäydellistä ja saturoituvaa. Metformiinin imeytymisen farmakokinetiikan arvellaan olevan epälineaarista. Tavallisilla metformiini-annoksilla ja antoväleillä saavutetaan plasman vakaan tilan pitoisuus 24-48 tunnin kuluttua ja pitoisuudet ovat yleensä alle 1 mikrog/ml. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa plasman metformiinihuippupitoisuudet (C_{max}) eivät ylittäneet edes maksimiannoksilla arvoa 4 mikrog/ml.

Ruoka hieman vähentää ja hidastaa metformiinin imeytymistä. 850 mg annoksesta havaittiin 40 % pienempi seerumin huippupitoisuus, 25 % lasku AUC -arvossa ja 35 minuuttia pidempi aika plasman huippupitoisuuden saavuttamisessa verrattuna paaston yhteydessä saatuihin arvoihin. Näiden arvojen pienenemisen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Jakautuminen

Plasman proteiineihin sitoutuminen on merkityksetöntä. Metformiini jakautuu punasoluihin. Keskimääräinen jakautumistilavuus (V_d) asettui välille 63-276 litraa.

Biotransformaatio

Metformiini erittyy muuttumattomana virtsaan. Ihmisestä ei ole havaittu metaboliitteja.

Eliminaatio

Metformiini eliminoituu munuaisten kautta. Metformiinin munuaispuhdistuma on > 400 ml/min, mikä viittaa siihen, että metformiini eliminoituu munuaiskerästen suodatuksen ja tiehyterityksen kautta. Niellyn lääkkeen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 6,5 tuntia. Kun munuaisten toiminta on heikentynyt, puhdistuma vähenee suhteessa kreatiniinipuhdistumaan ja siten eliminaation puoliintumisaika pitenee, mikä johtaa plasman suurentuneisiin metformiinipitoisuuksiin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Icandran vaikuttavien aineiden yhdistelmällä on tehty 13 viikkoon asti kestäneitä eläinkokeita. Uusia, yhdistelmään liittyviä toksisia vaikutuksia ei havaittu. Seuraavat tiedot kuvaavat vildagliptiinillä tai metformiinilla erikseen tehtyjen tutkimusten löydöksiä.

Vildagliptiini

Koirilla havaittiin sydämensisäisten impulssien johtumisen viivästymistä vaikutuksettomannoksen ollessa 15 mg/kg (7-kertainen ihmisen altistukseen nähden $C_{max:n}$ perusteella).

Hiirillä ja rotilla havaittiin alveolaaristen vaahtomaisten makrofagien kertymistä keuhkoihin. Vaikutukseton annos rotille oli 25 mg/kg (5-kertainen ihmisen annostukseen nähden AUC-arvon perusteella) ja hiirille 750 mg/kg (142-kertainen ihmisen altistukseen nähden).

Koirilla havaittiin ruoansulatuselimistön oireita, etenkin ulosteiden pehmenemistä, limaisia ulosteita, ripulia ja suurempien annosten yhteydessä verta ulosteissa. Vaikutuksetonta annosta ei tutkittu.

Vildagliptiini ei ollut mutageeninen tavanomaisissa genotoksisuutta selvittäneissä *in vitro*- ja *in vivo*-tutkimuksissa.

Hedelmällisyyttä ja alkion varhaisvaiheen kehitystä selvittäneissä rottatutkimuksissa ei tullut esiin näyttöä vildagliptiinin aiheuttamasta hedelmällisyyden, lisääntymiskyvyn tai alkion varhaiskehityksen heikkenemisestä. Alkio- ja sikiötoksisuutta arvioitiin rotilla ja kaniineilla. Rotilla havaittiin aaltomaisten kylkiluumuutosten esiintyvyyden lisääntyneen emon ruumiinpainoparametrien pienenemisen yhteydessä vaikutuksettomannoksen ollessa 75 mg/kg (10-kertainen ihmisen altistukseen nähden). Kaniineilla havaittiin kehitysviiveisiin viittaavia sikiön painon alenemisiä ja luuston muutoksia vain emon vaikean toksisuuden yhteydessä vaikutuksettomannoksen ollessa 50 mg/kg (9-kertainen ihmisen altistukseen nähden). Pre- ja postnataalista kehitystä selvittävä tutkimus tehtiin rotilla. Löydöksiä todettiin vain annoksilla ≥ 150 mg/kg esiintyneen emon toksisuuden yhteydessä, ja niitä olivat painon aleneminen ja ensimmäisen sukupolven jälkeläisten motoristen toimintojen heikkeneminen.

Kahden vuoden mittaisessa, rotilla tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa käytettiin enintään 900 mg/kg annoksia suun kautta (noin 200 kertaa ihmiselle suurimmilla suositelluilla annoksilla aiheutuva altistus). Vildagliptiinistä johtuvaa kasvainten esiintyvyyden lisääntymistä ei havaittu. Toinen kahden vuoden mittainen karsinogeenisuustutkimus tehtiin hiirillä ja siinä käytettiin suun kautta annettavia annoksia, jotka olivat enintään 1000 mg/kg. Rintarauhasen adenokarsinooman esiintyvyyden havaittiin lisääntyneen vaikutuksettomannoksen ollessa 500 mg/kg (59-kertainen ihmisen altistukseen nähden) ja hemangiosarkooman esiintyvyyden havaittiin lisääntyneen vaikutuksettomannoksen ollessa 100 mg/kg (16-kertainen ihmisen altistukseen nähden). Näiden kasvainten esiintyvyyden lisääntymisen hiirillä ei katsota muodostavan merkitsevää riskiä ihmiselle, koska vildagliptiini ja sen pääasiallinen metaboliitti eivät ole genotoksisia, kasvaimia esiintyi vain yhdellä lajilla ja kasvaimia havaittiin vain suurilla systeemisillä altistussuhteilla.

Cynomolgus-apinoilla tehdyssä 13 viikon mittaisessa toksisuustutkimuksessa todettiin iholeesioita annoksilla ≥ 5 mg/kg/vrk. Niitä esiintyi johdonmukaisesti ääreisosissa (käsissä, jaloissa, korvissa ja hännässä). Annoksella 5 mg/kg/vrk (vastaa suunnilleen ihmisen altistusta 100 mg:n annoksella) havaittiin vain rakkuloita. Ne korjaantuivat hoidon jatkamisesta huolimatta eikä niihin liittynyt histopatologisia poikkeavuuksia. Ihon hilseilyä ja kuoriutumista, rupia ja hännän haavaumia, jotka korreloivat histopatologisten muutosten kanssa, havaittiin annoksilla ≥ 20 mg/kg/vrk (noin kolminkertainen altistus ihmisen altistukseen 100 mg:n annoksilla). Hännän nekroottisia leesioita havaittiin annoksella ≥ 80 mg/kg/vrk. Annoksella 160 mg/kg/vrk hoidettujen apinoiden iholeesiot eivät korjautuneet 4 viikon lääkkeettömän jakson aikana.

Metformiini

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset metformiinista eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Hydroksi propyyliiselluloosa
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E 171)
Rautaoksidi, keltainen (E 172)
Makrogoli 4000
Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

PA/Alu/PVC/Alu 2 vuotta
PCTFE/PVC/Alu 18 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa (läpipainopakkaus). Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Alumiini/alumiini (PA/Alu/PVC/Alu) läpipainopakkaus

Saatavilla 10, 30, 60, 120, 180 tai 360 kalvopäällysteistä tablettia sisältävissä pakkauksissa ja 120 (kaksi 60 tabletin pakkausta), 180 (kolme 60 tabletin pakkausta) tai 360 (kuusi 60 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia sisältävissä kerrannaispakkauksissa.

Polyklooritrifluoroetyleni (PCTFE)/PVC/Alu –läpipainopakkaus

Saatavilla 10, 30, 60, 120, 180 tai 360 kalvopäällysteistä tablettia sisältävissä pakkauksissa ja 120 (kaksi 60 tabletin pakkausta), 180 (kolme 60 tabletin pakkausta) tai 360 (kuusi 60 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia sisältävissä kerrannaispakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja tai tablettivahvuuksia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Icandra 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit

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 kalvopäällysteiset tabletit

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 01. joulukuuta 2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 31 heinäkuuta 2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

Lääkevalmisteiden painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c (7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Päivitetty riskinhallintasuunnitelma tulee toimittaa kolmen vuoden välein.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSIKKÖPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Icandra 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
vildagliptiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 50 mg vildagliptiiniä ja 850 mg metformiinihydrokloridia (joka vastaa 660 mg metformiinia).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

10 kalvopäällystettyä tablettia
30 kalvopäällystettyä tablettia
60 kalvopäällystettyä tablettia
120 kalvopäällystettyä tablettia
180 kalvopäällystettyä tablettia
360 kalvopäällystettyä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa (läpipainopakkaus). Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Icandra 50 mg/850 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Icandra 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
vildagliptiini/metformiinihydrokloridi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
KERRANNAISPAKKAUSTEN VÄLIKARTONKI (ILMAN BLUE BOXIA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Icandra 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
vildagliptiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 50 mg vildagliptiiniä ja 850 mg metformiinihydrokloridia (joka vastaa 660 mg metformiinia).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

60 kalvopäällystettyä tablettia. Kerrannaispakkauksen osa. Ei myytäväksi erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa (läpipainopakkaus). Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Icandra 50 mg/850 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KERRANNAISPAKKAUSTEN ULKOKARTONKI (BLUE BOX MUKAAN LUKIEN)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Icandra 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
vildagliptiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 50 mg vildagliptiiniä ja 850 mg metformiinihydrokloridia (joka vastaa 660 mg metformiinia).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

Kerrannaispakkaus: 120 kalvopäällystettyä tablettia (kaksi 60 tabletin pakkausta).

Kerrannaispakkaus: 180 kalvopäällystettyä tablettia (kolme 60 tabletin pakkausta).

Kerrannaispakkaus: 360 kalvopäällystettyä tablettia (kuusi 60 tabletin pakkausta).

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa (läpipainopakkaus). Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Icandra 50 mg/850 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSIKKÖPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Icandra 50 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit
vildagliptiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 50 mg vildagliptiiniä ja 1000 mg metformiinihydrokloridia (joka vastaa 780 mg metformiinia).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

10 kalvopäällystettyä tablettia
30 kalvopäällystettyä tablettia
60 kalvopäällystettyä tablettia
120 kalvopäällystettyä tablettia
180 kalvopäällystettyä tablettia
360 kalvopäällystettyä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa (läpipainopakkaus). Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Icandra 50 mg/1000 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Icandra 50 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit
vildagliptiini/metformiinihydrokloridi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
KERRANNAISPAKKAUSTEN VÄLIKARTONKI (ILMAN BLUE BOXIA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Icandra 50 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit
vildagliptiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 50 mg vildagliptiiniä ja 1000 mg metformiinihydrokloridia (joka vastaa 780 mg metformiinia).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

60 kalvopäällystettyä tablettia. Kerrannaispakkauksen osa. Ei myytäväksi erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa (läpipainopakkaus). Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Icandra 50 mg/1000 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KERRANNAISPAKKAUSTEN ULKOKARTONKI (BLUE BOX MUKAAN LUKIEN)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Icandra 50 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit
vildagliptiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 50 mg vildagliptiiniä ja 1000 mg metformiinihydrokloridia (joka vastaa 780 mg metformiinia).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

Kerrannaispakkaus: 120 kalvopäällystettyä tablettia (kaksi 60 tabletin pakkausta).

Kerrannaispakkaus: 180 kalvopäällystettyä tablettia (kolme 60 tabletin pakkausta).

Kerrannaispakkaus: 360 kalvopäällystettyä tablettia (kuusi 60 tabletin pakkausta).

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa (läpipainopakkaus). Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Icandra 50 mg/1000 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Icandra 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit Icandra 50 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

vildagliptiini/metformiinihydrokloridi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Icandra on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Icandraa
3. Miten Icandraa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Icandran säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Icandra on ja mihin sitä käytetään

Icandran vaikuttavat aineet, vildagliptiini ja metformiini, kuuluvat lääkeaineryhmään, jota kutsutaan nimellä ”suun kautta otettavat diabeteslääkkeet”.

Icandraa käytetään tyyppin 2 diabetestä sairastavien aikuisten potilaiden hoitoon. Tämä tyyppistä diabetestä kutsutaan myös ei-insuliiniriippuvaiseksi diabetes mellitukseksi.

Tyyppin 2 diabetes kehittyy, jos elimistö ei tuota riittävästi insuliinia tai jos elimistön tuottama insuliini ei toimi asianmukaisella tavalla. Se voi kehittyä myös, jos elimistö tuottaa liikaa glukagonia.

Haima tuottaa sekä insuliinia että glukagonia. Insuliini auttaa pienentämään veren sokeripitoisuutta, etenkin ruokailun jälkeen. Glukagoni käynnistää sokerin tuotannon maksassa ja aiheuttaa siten veren sokeripitoisuuden suurenemisen.

Icandran vaikutustapa

Molemmat vaikuttavat aineet, eli vildagliptiini ja metformiini, auttavat veren sokeripitoisuuden säätelemisessä. Toisen vaikuttavan aineen, vildagliptiinin, vaikutuksesta haima tuottaa enemmän insuliinia ja vähemmän glukagonia. Toinen vaikuttava aine, metformiini, taas auttaa elimistöä käyttämään insuliinia paremmin hyväkseen. Tämän lääkkeen on osoitettu alentavan veren sokeripitoisuutta, mikä saattaa estää diabeteksen aiheuttamia muita sairauksia.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Icandraa

Älä käytä Icandraa

- jos olet allerginen vildagliptiinille, metformiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos epäilet olevasi allerginen jollekin näistä aineista, kysy neuvoa lääkäriltäsi ennen Icandran käyttöä.
- jos sinulla on huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes ja esimerkiksi vaikeaa hyperglykemiaa (korkeita verensokeriarvoja), pahoinvointia, oksentelua, ripulia, nopeaa laihtumista, maitohappoasidoosi (ks. ”Maitohappoasidoosin riski” jäljempänä) tai ketoasidoosi. Ketoasidoosi on tila, jossa vereen kertyy ketoaineita. Se voi johtaa diabeettiseen prekoomaan. Oireita ovat mahakipu, nopea ja syvä hengitys, uneliaisuus tai hengityksen poikkeava, hedelmäinen haju.
- jos sinulla on ollut äskettäin sydänkohtaus tai jos sinulla on sydämen vajaatoiminta tai vakavia verenkiertoon liittyviä ongelmia tai hengitysvaikeuksia, jotka saattaisivat olla merkki sydänongelmista.
- jos sinulla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.
- jos sinulla on vaikea infektio tai jos olet vakavasti dehydroitunut (menettänyt runsaasti kehon nesteitä).
- jos olet menossa varjoainekuvaukseen (tietyn tyyppinen röntgenkuvaus, jossa käytetään verenkiertoon ruiskutettavaa varjoainetta). Katso tietoja tästä aiheesta myös kohdasta ”Varoitukset ja varotoimet”.
- jos sinulla on maksaongelmia.
- jos käytät runsaasti alkoholia (joko päivittäin tai satunnaisesti).
- jos imetät (ks. myös ”Raskaus ja imetys”).

Varoitukset ja varotoimet

Maitohappoasidoosin riski

Icandra voi aiheuttaa hyvin harvinaisena, mutta hyvin vakavana hättävänä vaikutuksena maitohappoasidoosia etenkin, jos munuaiset eivät toimi kunnolla. Maitohappoasidoosin riskiä suurentavat myös huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, vakavat infektiot, pitkittynyt paasto tai alkoholinkäyttö, nestehukka (ks. lisätiedot alta), maksavaivat ja sairaudet, joissa jonkin alueen hapensaanti on heikentynyt (esim. akuutti, vaikea sydäntauti).

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, pyydä lisäohjeita lääkäriltä.

Icandra-valmisteen käyttö on tauotettava joksikin aikaa, jos sinulla on jokin tila, johon voi liittyä nestehukkaa (merkittävää nesteiden menetystä). Tällaisia ovat esimerkiksi vaikea oksentelu, ripuli tai kuume, kuumuudelle altistuminen tai normaalia vähäisempi juominen. Pyydä lisäohjeita lääkäriltä.

Lopeta Icandra-valmisteen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan, jos sinulla on maitohappoasidoosin oireita, sillä maitohappoasidoosi voi johtaa koomaan.

Maitohappoasidoosin oireita ovat:

- oksentelu
- vatsakipu
- lihaskrampit
- yleinen sairaudentunne ja vaikea väsymys
- hengitysvaikeudet
- ruumiinlämmön lasku ja sykkeen hidastuminen.

Maitohappoasidoosi on lääketieteellinen hätätilanne ja vaatii sairaalahoitoa.

Icandra ei ole insuliinin korvike. Tämän takia sinun ei tulisi saada Icandraa tyyppin I diabeteksen hoitoon.

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Icandraa, jos sinulla on tai on ollut haimasairaus.

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Icandraa, jos käytät diabeteslääkkeenä jotakin sulfonyyliurea-ainetta. Lääkäri saattaa pienentää sulfonyyliurea-annostasi verensokerin liiallisen laskun (hypoglykemia) välttämiseksi, jos käytät sulfonyyliureaa yhdessä Icandra-aineen kanssa.

Jos olet käyttänyt vildagliptiinia aikaisemmin, mutta sinun piti lopettaa sen käyttö maksasairaudesta, sinun ei tule käyttää tätä lääkettä.

Diabetekseen liittyy yleisenä komplikaationa diabeettisia ihovaurioita. Noudata lääkärin tai hoitajan antamia ohjeita ihon ja jalkojen hoidosta. Sinua kehoitetaan kiinnittämään erityistä huomiota Icandra-hoidon aikana ilmaantuviin rakkuloihin tai haavaumiin. Jos tällaisia ilmaantuu, ota heti yhteyttä lääkäriisi.

Jos olet menossa suureen leikkaukseen, Icandra-valmisteen käyttö on tauotettava toimenpiteen ajaksi ja joksikin aikaa sen jälkeen. Lääkäri päättää, milloin Icandra-hoito lopetetaan ja milloin se aloitetaan uudelleen.

Maksasi toiminta tutkitaan erillisellä testillä ennen Icandra-hoidon aloittamista, kolmen kuukauden välein ensimmäisen vuoden aikana ja sen jälkeen ajoittain, jotta mahdolliset maksaentsyymiarvojen suurenemiset voidaan havaita mahdollisimman aikaisessa vaiheessa.

Icandra-hoidon aikana lääkäri seuraa munuaistoimintaasi vähintään kerran vuodessa tai useammin, jos olet iäkäs ja/tai jos munuaistoimintasi huonontuu.

Lääkärisi tutkii veresi ja virtsasi sokeriarvot säännöllisesti.

Lapset ja nuoret

Icandraa ei suositella alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon.

Muut lääkevalmisteet ja Icandra

Jos sinulle annetaan jodia sisältävä varjoainepistos verisuoneen esimerkiksi röntgenkuvauksen tai muun kuvantamisen yhteydessä, Icandra-valmisteen käyttö on tauotettava ennen varjoainepistosta tai pistoksen yhteydessä. Lääkäri päättää, milloin Icandra-hoito lopetetaan ja milloin se aloitetaan uudelleen.

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Verensokeria ja munuaistoimintaa on ehkä seurattava tiheämmin tai lääkärin on ehkä muutettava Icandra-lääkkeen annostusta. On erityisen tärkeää mainita seuraavien lääkkeiden käytöstä:

- kortikosteroidit, joita käytetään yleensä tulehduksen hoitoon
- beeta-2-agonistit, joita käytetään yleensä hengitystieongelmien hoitoon
- muut diabeteslääkkeet
- virtsaneritystä lisäävät nesteenoitolliset lääkkeet (diureetit)
- kivun ja tulehduksen hoitoon käytettävät lääkkeet (tulehduskipulääkkeet ja COX-2-estäjät kuten ibuprofeeni ja selekoksibi)
- tietyt verenpainelääkkeet (ACE:n estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat)
- tietyt kilpirauhaseen vaikuttavat lääkkeet tai
- tietyt hermostoon vaikuttavat lääkkeet.

Icandra alkoholin kanssa

Vältä liiallista alkoholin käyttöä Icandra-hoidon aikana, sillä se voi suurentaa maitohapposidoosin riskiä (ks. kohta ”Varoitukset ja varotoimet”).

Raskaus ja imetys

- Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Lääkärisi keskustelee kanssasi mahdollisista riskeistä, jotka liittyvät Icandran käyttöön raskauden aikana.
- Älä käytä Icandraa jos olet raskaana tai imetat (katso myös ”Älä käytä Icandraa”).

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos sinua huimaa Icandran käytön aikana, älä aja tai käytä mitään työvälineitä tai koneita.

3. Miten Icandraa otetaan

Ottavien Icandra-tablettien määrä riippuu kunkin potilaan tilasta. Lääkärisi kertoo sinulle ottavien Icandra-tablettien tarkan määrän.

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositusannos on yksi kalvopäällysteinen tabletti, jonka vahvuus on 50 mg/850 mg tai 50 mg/1000 mg, kahdesti päivässä.

Jos munuaistoimintasi on heikentynyt lääkäri saattaa määrätä sinulle pienemmän annoksen. Lääkärisi saattaa myös määrätä lääkettä pienemmällä annoksella, jos käytät diabeteslääkettä, joka on sulfonyyliurea.

Lääkärisi saattaa määrätä tätä lääkettä yksinään tai yhdessä tiettyjen muiden lääkkeiden kanssa, jotka alentavat verensokeriarvoasi.

Milloin ja miten Icandraa otetaan

- Niele tabletit kokonaisina veden kanssa.
- Ota yksi tabletti aamulla ja toinen illalla joko ruokailun yhteydessä tai heti sen jälkeen. Tabletin ottaminen heti ruoan jälkeen pienentää vatsan ärtymisen riskiä.

Jatka lääkärisi antamien ruokavalio-ohjeiden noudattamista. Ruokavalion noudattaminen on tärkeää Icandran käytön aikana, etenkin jos noudatat diabeettistä painonhallintaruokavaliota.

Jos otat enemmän Icandraa kuin sinun pitäisi

Jos otat liian monta Icandra -tablettia tai jos joku muu on ottanut tablettejasi, **ota heti yhteyttä lääkäriisi tai apteekkiin**. Saatat tarvita lääkärinhoitoa. Jos sinun on mentävä lääkäriin tai sairaalaan, ota lääkepakkaus ja tämä pakkausseloste mukaasi.

Jos unohdat ottaa Icandraa

Jos unohdat ottaa tabletin, ota se seuraavan aterian yhteydessä ellei sinun ole aika ottaa tablettia joka tapauksessa. Älä ota kaksinkertaista annosta (kaksi tablettia kerralla) korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat Icandran oton

Jatka tämän lääkkeen käyttöä niin kauan kuin lääkäri määrää, jotta lääke jatkuvasti vaikuttaisi verensokeriarvosi hallintaan. Älä lopeta Icandran ottamista ellei lääkärisi pyydä sinua tekemään niin. Jos sinulla on kysymyksiä siitä, kuinka kauan otat tätä lääkettä, puhu lääkärisi kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lopeta Icandran käyttö ja mene heti lääkärin vastaanotolle, jos sinulle ilmaantuu seuraavia haittavaikutuksia:

- **Maitohappoasidoosi** (hyvin harvinainen: voi esiintyä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10 000:sta):
Icandra voi aiheuttaa hyvin harvinaisen mutta hyvin vakavan haittavaikutuksen, maitohappoasidoosin (ks. kohta ”Varoitukset ja varotoimet”). Jos sinulle käy näin, **lopet Icandra-lääkkeen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan**, sillä maitohappoasidoosi voi johtaa koomaan.
- Angioedeema (harvinainen: voi esiintyä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 1000:sta): Oireisiin kuuluu kasvojen, kielen tai kurkun turpoamista, nielemisvaikeuksia, hengitysvaikeuksia, äkillisesti ilmaantunutta ihottumaa tai nokkosihottumaa, jotka ovat ”angioedeema” –nimiseen reaktioon mahdollisesti liittyviä oireita.
- Maksasairaus (hepatiitti) (harvinainen): Oireisiin kuuluu ihon ja silmien keltaisuutta, pahoinvointia, ruokahaluttomuutta tai virtsan tummumista, jotka ovat maksasairauteen (hepatiitti) mahdollisesti liittyviä oireita.
- Haimatulehdus (pankreatiitti) (yleisyyttä ei tunneta): Oireisiin kuuluu voimakas ja keskeytymätön kipu vatsassa, joka voi säteillä selkään ja lisäksi aiheuttaa pahoinvointia ja oksentelua.

Muut haittavaikutukset

Jotkut potilaat ovat saaneet seuraavia haittavaikutuksia Icandra-hoidon aikana:

- Hyvin yleiset (voivat esiintyä useammalla kuin 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä): pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu ja vatsan alueen kipu, ruokahaluttomuus.
- Yleiset (voivat esiintyä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä): huimaus, päänsärky, kontrolloimaton vapina, metallin maku, matala verensokeri.
- Melko harvinaiset (voivat esiintyä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 100:sta): nivelkipu, väsymys, ummetus, käsien, nilkkojen tai jalkojen turvotus (edeema).
- Hyvin harvinaiset (voivat esiintyä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10 000:sta): kurkkukipu, nenän vuotaminen, kuume; merkit veren korkeasta maitohappopitoisuudesta (tunnetaan nimellä maitohappoasidoosi) kuten uneliaisuus tai huimaus, voimakas pahoinvointi tai oksentelu, vatsakipu, epäsäännöllinen sydämen rytmi, nopea hengitys; ihon punoitus, kutina; pienentyneet B12-vitamiinipitoisuudet (kalpeus, väsymys, psyykkiset oireet kuten sekavuus tai muistihäiriöt).

Joillakin potilailla on esiintynyt Icandran ja sulfonyyliurean käytön aikana seuraavia haittavaikutuksia:

- Yleiset: huimaus, vapina, heikotus, verensokerin lasku, voimakas hikoilu.

Joillakin potilailla on esiintynyt Icandran ja insuliinin käytön aikana seuraavia haittavaikutuksia:

- Yleiset : päänsärky, vilunväristykset, pahoinvointi, verensokerin lasku, närästys.
- Melko harvinaiset: ripuli, ilmavaivat.

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu myös seuraavia haittavaikutuksia:

- Esiintyvyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin): kutiava ihottuma, haimatulehdus, paikallinen ihon tai rakkuloiden kuoriutumisen, lihassärky.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Icandran säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen, joka on ilmoitettu ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä alle 30°C.
- Säilytä alkuperäispakkauksessa (läpipainopakkaus). Herkkä kosteudelle.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Icandra sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat vildagliptiini ja metformiinihydrokloridi.
- Yksi Icandra 50 mg/850 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg vildagliptiiniä ja 850 mg metformiinihydrokloridia (joka vastaa 660 mg metformiinia).
- Yksi Icandra 50 mg/1000 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg vildagliptiiniä ja 1000 mg metformiinihydrokloridia (joka vastaa 780 mg metformiinia).
- Muut aineet ovat hydroxiipropyyliselluloosa, magnesiumstearaatti, hypromelloosi, titaanidioksidi (E 171), keltainen rautaoksidi (E 172), makrogoli 4000 ja talkki.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

Icandra 50 mg/850 mg kalvopäällystetyt tabletit ovat keltaisia, soikeita tabletteja. Yhdellä puolella merkintä ”NVR” ja toisella puolella ”SEH”.

Icandra 50 mg/1000 mg kalvopäällystetyt tabletit ovat tumman keltaisia, soikeita tabletteja. Yhdellä puolella merkintä ”NVR” ja toisella puolella ”FLO”.

Icandra on saatavilla 10, 30, 60, 120, 180 tai 360 kalvopäällysteistä tablettia sisältävissä pakkausissa ja 120 (2x60), 180 (3x60) tai 360 (6x60) kalvopäällysteistä tablettia sisältävissä kerrannaispakkausissa. Kaikkia pakkauskojoja ja tablettivahvuuksia ei välttämättä ole myynnissä kaikissa maissa.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Deutschland

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

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

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA "Novartis Baltics"
Tel: +371 67 887 070

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>