

PRILOG I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

NAZIV LIJEKA

Icandra 50 mg/850 mg filmom obložene tablete
Icandra 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Icandra 50 mg/850 mg filmom obložene tablete

Svaka filmom obložena tableta sadrži 50 mg vildagliptina i 850 mg metforminklorida (što odgovara 660 mg metformina).

Icandra 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete

Svaka filmom obložena tableta sadrži 50 mg vildagliptina i 1000 mg metforminklorida (što odgovara 780 mg metformina).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Icandra 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete

Žuta, ovalna filmom obložena tableta sa zaobljenim rubovima, s utisnutom oznakom „NVR” na jednoj strani i „SEH” na drugoj strani.

Icandra 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete

Tamnožuta, ovalna filmom obložena tableta sa zaobljenim rubovima, s utisnutom oznakom „NVR” na jednoj strani i „FLO” na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Icandra je indiciran u liječenju šećerne bolesti tipa 2:

- Icandra je indiciran u liječenju odraslih bolesnika u kojih se ne može postići zadovoljavajuća kontrola glikemije primjenom oralnog metformina u maksimalno podnošljivoj dozi ili u bolesnika koji se već liječe kombinacijom odvojenih tableta vildagliptina i metformina.
- Icandra je indiciran u kombinaciji sa sulfonilurejom (tj. trojna kombinirana terapija) kao dodatak dijeti i tjelovježbi u odraslih bolesnika u kojih je kontrola nedostatna s metforminom i sulfonilurejom.
- Icandra je indiciran u trojnoj kombiniranoj terapiji sa inzulinom kao dodatak dijeti i tjelovježbi za poboljšanje kontrole glikemije u odraslih bolesnika u kojih stabilna doza inzulina i metformina ne omogućuju odgovarajuću kontrolu glikemije.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli s normalnom funkcijom bubrega (GFR \geq 90 ml/min)

Doza antihiperглиkemijske terapije Icandrom mora biti individualizirana prema bolesnikovom postojećem režimu, učinkovitosti i podnošljivosti, ne prelazeći pritom najvišu preporučenu dnevnu dozu od 100 mg vildagliptina. Liječenje Icandrom može se započeti s jačinom tablete ili od 50 mg/850 mg ili od 50 mg/1000 mg dvaput na dan, kao jedna tableta ujutro i druga navečer.

- U bolesnika u kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola pri najvišoj podnošljivoj dozi monoterapije metforminom:

Uobičajena početna doza Icandre mora biti 50 mg vildagliptina dvaput na dan (ukupna dnevna doza 100 mg) plus dosadašnja doza metformina.

- U bolesnika koji prelaze s istodobne primjene vildagliptina i metformina kao zasebnih tableta: Icandru je potrebno započeti u dosadašnjim dozama vildagliptina i metformina.

- U bolesnika u kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola dvojnomo terapijom, kombinacijom metformina i sulfonilureje:

Doza lijeka Icandra mora biti 50 mg vildagliptina dvaput na dan (ukupna dnevna doza 100 mg) i doza metformina slična dosadašnjoj dozi. Kad se Icandra primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom, može se razmotriti niža doza sulfonilureje kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije.

- U bolesnika u kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola dvojnomo kombiniranom terapijom inzulinom i najvišom podnošljivom dozom metformina:

Doza lijeka Icandra mora biti 50 mg vildagliptina dvaput na dan (ukupna dnevna doza 100 mg) i doza metformina slična dosadašnjoj dozi.

Nije ustanovljena sigurnost i djelotvornost vildagliptina i metformina kao trojne oralne terapije u kombinaciji s tiazolidindionom.

Posebne populacije

Starije osobe (\geq 65 godina)

Budući da se metformin izlučuje putem bubrega, a stariji bolesnici imaju sklonost smanjenju bubrežne funkcije, u starijih bolesnika koji primaju Icandru treba redovito pratiti funkciju bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

GFR treba procijeniti prije početka liječenja lijekovima koji sadrže metformin te najmanje jedanput godišnje nakon toga. U bolesnika s povećanim rizikom od daljnje progresije oštećenja funkcije bubrega i u starijih osoba, funkciju bubrega treba procjenjivati češće, npr. svakih 3-6 mjeseci.

Maksimalnu dnevnu dozu metformina treba po mogućnosti podijeliti u 2-3 dnevne doze. Čimbenike koji mogu povećati rizik od laktacidoze (vidjeti dio 4.4) potrebno je provjeriti prije nego što se počne razmatrati uvođenje metformina u bolesnika s GFR $<$ 60 ml/min.

Ako nije dostupna odgovarajuća jačina lijeka Icandra, potrebno je primijeniti pojedinačne komponente zasebno umjesto fiksne kombinacije.

GFR ml/min	Metformin	Vildagliptin
60-89	Maksimalna dnevna doza je 3000 mg. Može se razmotriti sniženje doze s obzirom na slabljenje funkcije bubrega.	Nema prilagodbe doze.
45-59	Maksimalna dnevna doza je 2000 mg. Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.	Maksimalna dnevna doza je 50 mg.
30-44	Maksimalna dnevna doza je 1000 mg. Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.	
<30	Metformin je kontraindiciran.	

Oštećenje funkcije jetre

Icandra se ne smije primjenjivati u bolesnika s oštećenjem jetre, uključujući u kojih su vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST) prije početka liječenja bile >3 vrijednosti gornje granice normale (GGN) (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.8).

Pedijatrijska populacija

Icandra se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata (<18 godina). Sigurnost i djelotvornost Icandre u djece i adolescenata (<18 godina) nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Peroralna primjena.

Uzimanje Icandre uz obrok ili neposredno nakon njega može ublažiti gastrointestinalne simptome povezane s metforminom (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Bilo koja vrsta akutne metaboličke acidoze (kao što je laktacidoza, dijabetička ketoacidoza)
- Dijabetička pretkoma
- Teško zatajenje bubrega (GFR<30 ml/min) (vidjeti dio 4.4)
- Akutna stanja koja mogu promijeniti funkciju bubrega, kao što su:
 - dehidracija,
 - teška infekcija,
 - šok,
 - intravaskularna primjena jodnih kontrasta (vidjeti dio 4.4).
- Akutna ili kronična bolest koja može uzrokovati hipoksiju tkiva, kao što je:
 - zatajivanje srca ili disanja,
 - nedavni infarkt miokarda,
 - šok.
- Oštećenje jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8)
- Akutna intoksikacija alkoholom, alkoholizam
- Dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Icandra nije zamjena za inzulin u bolesnika koji trebaju inzulin i ne smije se primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1.

Laktacidoza

Laktacidoza, vrlo rijetka, ali ozbiljna metabolička komplikacija, najčešće nastaje pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega ili kardiorespiratornoj bolesti ili sepsi. Pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega dolazi do nakupljanja metformina, što povećava rizik od laktacidoze.

U slučaju dehidracije (teški proljev ili povraćanje, vrućica ili smanjen unos tekućine), potrebno je privremeno prekinuti primjenu metformina i preporučuje se obratiti se zdravstvenom radniku.

U bolesnika liječenih metforminom potreban je oprez kad se započinje s primjenom lijekova koji mogu akutno oštetiti funkciju bubrega (kao što su antihipertenzivi, diuretici i NSAIL-ovi). Drugi čimbenici rizika za laktacidozu su prekomjerni unos alkohola, insuficijencija jetre, neodgovarajuće kontrolirana šećerna bolest, ketoza, dugotrajno gladovanje i svako stanje povezano s hipoksijom, kao i istodobna primjena lijekova koji mogu uzrokovati laktacidozu (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Bolesnici i/ili njegovatelji moraju biti informirani o riziku od laktacidoze. Značajke laktacidoze su acidozna dispneja, bol u abdomenu, grčevi u mišićima, astenija i hipotermija nakon koje slijedi koma. U slučaju sumnje na simptome, bolesnik treba prestati uzimati metformin i odmah potražiti pomoć liječnika. Dijagnostički laboratorijski nalazi pokazuju snižen pH krvi (<7,35), povišene razine laktata u plazmi (>5 mmol/l) i povećan anionski procjep te omjer laktata i piruvata.

Primjena jodiranih kontrastnih sredstava

Intravaskularna primjena jodiranih kontrastnih sredstava može dovesti do nefropatije izazvane kontrastom, što dovodi do nakupljanja metformina i povećanja rizika od laktacidoze. Primjenu metformina treba prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna, (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Funkcija bubrega

GFR je potrebno procijeniti prije početka liječenja i redovito nakon toga, (vidjeti dio 4.2). Metformin je kontraindiciran u bolesnika s GFR<30 ml/min i njegovu je primjenu potrebno privremeno prekinuti ako su prisutna stanja koja mijenjaju funkciju bubrega, (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije jetre

Icandra se ne smije primjenjivati u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, uključujući one u kojih su ALT ili AST prije početka liječenja bili >3x GGN (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.8).

Praćenje jetrenih enzima

Rijetko su bili prijavljeni slučajevi poremećaja jetrene funkcije (uključujući hepatitis) s vildagliptinom. U tim slučajevima bolesnici su općenito bili bez simptoma i kliničkih posljedica, a testovi jetrene funkcije su se vratili na normalu nakon prekida liječenja. Testove jetrene funkcije treba napraviti prije početka liječenja Icandrom kako bi se utvrdile početne vrijednosti. Jetrenu funkciju treba pratiti tijekom liječenja Icandrom u razmacima od tri mjeseca tijekom prve godine liječenja te povremeno nakon toga. Bolesnike u kojih se pojave povišene vrijednosti transaminaza treba pratiti provođenjem druge procjene jetrene funkcije s ciljem potvrđivanja nalaza te nakon toga kontrolirati čestim testovima jetrene funkcije sve dok se abnormalna(e) vrijednost(i) ne vrati(e) na normalu. Potraju li povišene vrijednosti AST-a ili ALT-a na razini od 3x GGN ili većoj, preporučuje se prekinuti terapiju Icandrom. U bolesnika koji razviju žuticu ili druge znakove koji upućuju na poremećaj jetrene funkcije treba prekinuti liječenje Icandrom.

Nakon prekida liječenja sa Icandrom i normalizacije testova jetrene funkcije, liječenje sa Icandrom se ne smije ponovno započeti.

Kožni poremećaji

U nekliničkim toksikološkim ispitivanjima s vildagliptinom zabilježene su kožne lezije, uključujući pojavu mjehurića i ulceracija na ekstremitetima majmuna (vidjeti dio 5.3). Iako u kliničkim ispitivanjima nije uočena povećana incidencija kožnih lezija, postojalo je ograničeno iskustvo u bolesnika s dijabetičkim komplikacijama na koži. Nadalje, nakon stavljanja lijeka u promet postoje izvješća o buloznim i ekfolijativnim kožnim lezijama. Zbog toga se, provodeći rutinsku skrb za dijabetičkog bolesnika, preporučuje praćenje kožnih poremećaja, kao što je pojava mjehurića ili ulceracija.

Akutni pankreatitis

Primjena vildagliptina bila je povezana s rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa. Bolesnike treba obavijestiti o karakterističnom simptomu akutnog pankreatitisa.

Ako postoji sumnja na pankreatitis, treba prestati uzimati vildagliptin; ako je akutni pankreatitis potvrđen, vildagliptin se ne smije ponovo uzimati. Potreban je oprez u bolesnika s anamnezom akutnog pankreatitisa.

Hipoglikemija

Poznato je da sulfonilureje izazivaju hipoglikemiju. Bolesnici koji primaju vildagliptin u kombinaciji sa sulfonilurejom mogu biti izloženi riziku hipoglikemije. Stoga, niža doza sulfonilureje se može razmotriti kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije.

Kirurški zahvat

Primjena metformina mora se prekinuti u vrijeme kirurškog zahvata pod općom, spinalnom ili epiduralnom anestezijom. S terapijom se smije ponovno započeti tek nakon što je od kirurškog zahvata ili ponovne uspostave peroralne prehrane prošlo najmanje 48 sati i pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna.

Primjena jodnih kontrastnih sredstava

Intravaskularna primjena jodnih kontrastnih sredstava u radiološkim pretragama može dovesti do zatajivanja bubrega. Zbog toga što Icandra sadrži metformin kao djelatnu tvar mora se prekinuti njegovo uzimanje prije ili za vrijeme pretrage i ne primjenjivati ga 48 sati nakon toga, i tada samo ako je učinjena ponovna procjena funkcije bubrega i utvrđeno da je ona normalna (vidjeti dio 4.5).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija za Icandru. Sljedeći navodi odražavaju informacije dostupne za svaku pojedinačnu djelatnu tvar.

Vildagliptin

Vildagliptin ima nizak potencijal za interakcije s lijekovima s kojima se istodobno primjenjuje. S obzirom da vildagliptin nije supstrat enzima citokroma P (CYP) 450 i ne inhibira niti inducira CYP 450 enzime, nije vjerojatno da će ući u interakciju s djelatnim tvarima koje su supstrati, inhibitori ili induktori tih enzima.

Rezultati kliničkih ispitivanja provedenih s oralnim antidijabeticima pioglitazonom, metforminom i gliburidom u kombinaciji s vildagliptinom nisu pokazali klinički značajne farmakokinetičke interakcije u ciljnoj populaciji.

Ispitivanja interakcija među lijekovima s digoksinom (P-glikoproteinski supstrat) i varfarinom (CYP2C9 supstrat) na zdravim ispitanicima nisu pokazala klinički značajne farmakokinetičke interakcije nakon istodobne primjene s vildagliptinom.

Ispitivanja interakcija među lijekovima u zdravih ispitanika provedena su s amlodipinom, ramiprilom, valsartanom i simvastatinom. U ovim ispitivanjima nisu zapažene nikakve klinički značajne farmakokinetičke interakcije nakon istodobne primjene s vildagliptinom. Ovo, međutim, nije ustanovljeno u ciljnoj populaciji.

Kombinacija s ACE inhibitorima

Može postojati povećani rizik od angioedema u bolesnika koji istodobno uzimaju ACE inhibitore (vidjeti dio 4.8).

Kao i s drugim oralnim antidijabetičkim lijekovima, određene djelatne tvari, uključujući tijazide, kortikosteroide, lijekove za liječenje štitnjače te simpatomimetike, mogu smanjiti hipoglikemijski učinak vildagliptina.

Metformin

Kombinacije koje se ne preporučuju

Alkohol

Intoksikacija alkoholom povezana je s povećanim rizikom od laktacidoze, osobito u slučajevima gladovanja, pothranjenosti ili oštećenja funkcije jetre.

Jodirana kontrastna sredstva

Primjena metformina se mora prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Kationske djelatne tvari

Kationske djelatne tvari koje se eliminiraju bubrežnom tubularnom sekrecijom (npr. cimetidin) mogu ući u interakciju s metforminom nadmećući se za zajednički bubrežni tubularni transportni sustav i posljedično usporiti eliminaciju metformina, što može povećati rizik za laktacidozu. Ispitivanje na zdravim dobrovoljcima je pokazalo da cimetidin primijenjen u dozi od 400 mg dvaput na dan povećava sistemsku izloženost (AUC) metforminu za 50%. Stoga treba pažljivo pratiti glikemiju, prilagođavati dozu unutar preporučenog doziranja te razmotriti promjenu liječenja šećerne bolesti ako se istodobno primjenjuju kationski lijekovi koji se eliminiraju renalom tubularnom sekrecijom (vidjeti dio 4.4).

Kombinacije koje treba primjenjivati s oprezom

Neki lijekovi mogu štetno utjecati na funkciju bubrega, što može povećati rizik od laktacidoze, npr. NSAIL-ovi, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze (COX) II, ACE inhibitore, antagoniste receptora angiotenzina II i diuretike, osobito diuretike Henleove petlje. Kad se takvi lijekovi uvode ili primjenjuju u kombinaciji s metforminom, potrebno je pažljivo praćenje funkcije bubrega.

Glukokortikoidi, beta-2-agonisti i diuretici posjeduju intrinzičko hiperglikemijsko djelovanje. Bolesnike se mora informirati i češće im kontrolirati glukozu u krvi, posebno na početku liječenja. Ako je potrebno, dozu Icandre treba prilagoditi za vrijeme istodobne primjene te nakon njenog završetka.

Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) mogu sniziti razinu glukoze u krvi. Ako je potrebno, dozu antihiperglikemijskog lijeka treba prilagoditi tijekom terapije s drugim lijekom te nakon njenog završetka.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni Icandre u trudnica. Ispitivanja vildagliptina na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost pri visokim dozama. Ispitivanja metformina na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost. Ispitivanja vildagliptina i metformina na životinjama nisu pokazala teratogenost, ali je toksični učinak na fetus dokazan pri dozama toksičnim za majku (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Icandra se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće.

Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se i metformin i vildagliptin izlučuju u mlijeko. Nije poznato izlučuje li se vildagliptin u majčino mlijeko, ali se metformin izlučuje u malim količinama u majčino mlijeko u ljudi. Zbog mogućeg rizika za hipoglikemiju u novorođenčeta vezanu uz metformin kao i zbog nedovoljno podataka u ljudi vezanih za vildagliptin, Icandra se ne smije primjenjivati tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Nisu provedena nikakva ispitivanja o učinku Icandre na plodnost u ljudi (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o učincima na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnici koji osjete omaglicu kao nuspojavu trebaju izbjegavati upravljanje vozilima ili rad na strojevima.

4.8 Nuspojave

Nisu provedena terapijska klinička ispitivanja s Icandrom. Međutim, bioekvivalencija Icandre s istodobno primijenjenim vildagliptinom i metforminom je dokazana (vidjeti dio 5.2). Ovdje prikazani podaci odnose se na istodobnu primjenu vildagliptina i metformina kada je vildagliptin dodan metforminu. Ne postoje ispitivanja u kojima je metformin dodan vildagliptinu.

Sažetak sigurnosnog profila

Većina je nuspojava bila blaga i prolazna te nije bilo potrebno prekidati liječenje. Nije utvrđena povezanost između nuspojava i dobi, etničke pripadnosti, trajanja izloženosti ili dnevne doze.

Rijetko su bili prijavljeni slučajevi poremećaja jetrene funkcije (uključujući hepatitis) s vildagliptinom. U tim slučajevima bolesnici su općenito bili bez simptoma i kliničkih posljedica, a jetrena funkcija se vratila na normalu nakon prekida liječenja. U podacima iz kontroliranih ispitivanja monoterapije i ispitivanja lijeka kao dodatne terapije u trajanju do 24 tjedna incidencija povećanja ALT-a ili AST-a $\geq 3x$ GGN (klasificirano kao prisutnost u najmanje 2 uzastopna mjerenja ili na završnoj posjeti tijekom liječenja) bila je 0,2% za 50 mg vildagliptina jedanput dnevno, 0,3% za 50 mg vildagliptina dvaput dnevno i 0,2% za sve lijekove usporedbe. Ova povišenja transaminaza su općenito bila asimptomatska, neprogresivna i nisu bila povezana s kolestazom ili žuticom.

U bolesnika na vildagliptinu zabilježeni su rijetki slučajevi angioedema sa sličnom stopom kao u kontrolnim skupinama. Veći udio slučajeva je zabilježen kada se vildagliptin davao u kombinaciji s ACE inhibitorom. Većina je događaja bila blagog intenziteta i povukla se tijekom daljnjeg liječenja vildagliptinom.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali vildagliptin u dvostruko slijepim ispitivanjima kao monoterapiju i kao dodatnu terapiju navedene su niže za svaku indikaciju prema klasifikaciji organskih sustava i apsolutnoj učestalosti. Nuspojave prikazane u Tablici 5 temelje se na informacijama dostupnim iz Sažetka opisa svojstava lijeka za metformin dostupnog u EU. Učestalost se definira kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1 Nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali 100 mg vildagliptina na dan kao dodatak metforminu u usporedbi s placebo uz metformin u dvostruko slijepim ispitivanjima (N=208)

Poremećaji metabolizma i prehrane	
Često	Hipoglikemija
Poremećaji živčanog sustava	
Često	Tremor
Često	Glavobolja
Često	Omaglica
Manje često	Umor
Poremećaji probavnog sustava	
Često	Mučnina

Opis odabarnih nuspojava

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima kombinacije 100 mg vildagliptina na dan uz metformin nije zabilježeno povlačenje iz ispitivanja zbog nuspojava niti u skupini liječenoj sa 100 mg vildagliptina na dan uz metformin, niti u skupini na placebo uz metformin.

U kliničkim je ispitivanjima incidencija hipoglikemije bila česta u bolesnika koji su primali 100 mg vildagliptina na dan u kombinaciji s metforminom (1%) te manje česta u bolesnika koji su primali placebo uz metformin (0,4%). U dijelu bolesnika koji su primali vildagliptin nisu zabilježeni teški hipoglikemijski događaji.

U kliničkim se ispitivanjima tjelesna težina nije mijenjala od početne vrijednosti kada je 100 mg vildagliptina na dan dodano metforminu (+0,2 kg za vildagliptin odnosno -1,0 kg za placebo).

Klinička ispitivanja koja su trajala više od 2 godine nisu pokazala dodatne sigurnosne signale ili nepredviđene rizike kada je vildagliptin bio dodan metforminu.

Kombinacija sa sulfonilurejom

Tablica 2 Nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali 50 mg vildagliptina dva puta na dan u kombinaciji s metforminom i sulfonilurejom (N=157)

Poremećaji metabolizma i prehrane	
Često	Hipoglikemija
Poremećaji živčanog sustava	
Često	Omaglica, tremor
Poremećaj kože i potkožnog tkiva	
Često	Hiperhidroza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Često	Astenija

Opis odabranih nuspojava

Nije bilo povlačenja iz ispitivanja uslijed prijavljenih nuspojava u skupini koja je primala terapiju vildagliptinom + metforminom + glimepiridom u odnosu na 0,6% u skupini koja je primala terapiju placebom + metforminom + glimepiridom.

Incidencija hipoglikemije bila je česta u obje skupine ispitanika (5,1% u skupini koja je primala vildagliptin + metformin + glimepirid u odnosu na 1,9% u skupini koja je primala placebo + metformin + glimepirid). U skupini liječenoj vildagliptinom prijavljen je jedan ozbiljni hipoglikemijski događaj.

Na kraju ispitivanja učinak na srednju vrijednost tjelesne težine bio je neutralan (+0,6 kg u skupini liječenoj vildagliptinom i -0,1 kg u skupini liječenoj placebom).

Kombinacija s inzulinom

Tablica 3 Nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali 100 mg vildagliptina na dan u kombinaciji s inzulinom (s ili bez metformina) u dvostruko slijepim ispitivanjima (N=371)

Poremećaji metabolizma i prehrane	
Često	Sníženje glukoze u krvi
Poremećaji živčanog sustava	
Često	Glavobolja, zimica
Poremećaj probavnog sustava	
Često	Mučnina, gastroezofagealna refluksna bolest
Manje često	Proljevlje, flatulencija

Opis odabranih nuspojava

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima u kojima se primjenjivao vildagliptin 50 mg dvaput na dan u kombinaciji s inzulinom, sa ili bez istodobne terapije metforminom, ukupna incidencija prekida liječenja uslijed nuspojava bila je 0,3% u skupini liječenoj vildagliptinom, dok u skupini koja je primala placebo nije bilo prekida liječenja.

Incidencija hipoglikemije bila je slična u obje skupine ispitanika (14,0% u skupini na vildagliptinu u odnosu na 16,4% u skupini na placebo). Dva bolesnika prijavila su teške hipoglikemijske događaje u skupini liječenoj vildagliptinom, a 6 bolesnika u skupini liječenoj placebo.

Na kraju ispitivanja učinak na srednju vrijednost tjelesne težine bio je neutralan (promjena od +0,6 kg u odnosu na početnu vrijednost u skupini liječenoj vildagliptinom, dok u skupini liječenoj placebo nije bilo promjene težine).

Dodatne informacije za pojedine djelatne tvari fiksne kombinacije

Vildagliptin

Tablica 4 Nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali 100 mg vildagliptina na dan kao monoterapiju u dvostruko slijepim ispitivanjima (N=1855)

Infekcije i infestacije	
Vrlo rijetko	Infekcija gornjih dišnih puteva
Vrlo rijetko	Nazofaringitis
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Manje često	Hipoglikemija
Poremećaji živčanog sustava	
Često	Omaglica
Manje često	Glavobolja
Krvožilni poremećaji	
Manje često	Periferni edem
Poremećaji probavnog sustava	
Manje često	Konstipacija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Manje često	Artralgija

Opis odabranih nuspojava

Ukupna incidencija povlačenja iz kontroliranih ispitivanja monoterapije zbog nuspojava nije bila veća u bolesnika koji su liječeni vildagliptinom u dozama od 100 mg na dan (0,3%), u odnosu na bolesnike koji su primali placebo (0,6%) ili lijekove usporedbe (0,5%).

U usporednim kontroliranim ispitivanjima monoterapije hipoglikemija je bila manje česta, a zabilježena je u 0,4% (7 od 1855) bolesnika liječenih sa 100 mg vildagliptina na dan, u odnosu na 0,2% (2 od 1082) bolesnika u skupinama liječenim aktivnim lijekom usporedbe ili placebom, pri čemu nisu zabilježeni ozbiljni ili teški događaji.

U kliničkim se ispitivanjima tjelesna težina nije mijenjala od početne vrijednosti kada se 100 mg vildagliptina na dan primjenjivalo kao monoterapija (-0,3 kg za vildagliptin odnosno -1,3 kg za placebo).

Klinička ispitivanja koja su trajala do 2 godine nisu pokazala dodatne sigurnosne signale ili nepredviđene rizike s vildagliptinom u monoterapiji.

Metformin

Tablica 5 Nuspojave metformina

Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo rijetko	Smanjena apsorpcija vitamina B ₁₂ i laktacidoza*
Poremećaji živčanog sustava	
Često	Metalni okus
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	Mučnina, povraćanje, proljev, bol u abdomenu i gubitak apetita
Poremećaji jetre i žuči	
Vrlo rijetko	Abnormalni testovi jetrene funkcije ili hepatitis**
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo rijetko	Kožne reakcije kao što je eritem, pruritus i urtikarija
*Smanjena apsorpcija vitamina B ₁₂ uz pad razine u serumu vrlo je rijetko zamijećena u bolesnika koji su dugotrajno liječeni metforminom. Preporučuje se uzeti u obzir ovu etiologiju u bolesnika s megaloblastičnom anemijom.	
**Prijavljeni su izolirani slučajevi abnormalnih testova jetrene funkcije ili hepatitisa koji su se povukli nakon prestanka primjene metformina.	

**Smanjena apsorpcija vitamina B₁₂ uz pad razine u serumu vrlo je rijetko zamijećena u bolesnika koji su dugotrajno liječeni metforminom. Preporučuje se da se mogućnost ove etiologije uzme u obzir u bolesnika koji ima megaloblastičnu anemiju.*

***Prijavljeni su izolirani slučajevi abnormalnih testova jetrene funkcije ili hepatitisa koji su se povukli nakon prestanka primjene metformina.*

Nuspojave probavnog sustava pojavljuju se najčešće na početku liječenja i spontano se povlače u većini slučajeva. Kako bi se spriječili, preporučuje se primjena metformina u 2 dnevne doze tijekom ili nakon obroka. Blago povećavanje doze može također poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost.

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet

Tablica 6 Nuspojave nakon stavljanja lijeka u promet

Poremećaj probavnog sustava	
Nepoznato	Pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči	
Nepoznato	Hepatitis (reverzibilan po prekidu uzimanja lijeka) Poremećeni rezultati testova jetrene funkcije (reverzibilan po prekidu uzimanja lijeka)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Nepoznato	Mijalgija
Poremećaj kože i potkožnog tkiva	
Nepoznato	Urtikarija Eksfolijativne i bulozne kožne lezije, uključujući bulozni pemfigoid

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema dostupnih podataka o predoziranju Icandrom.

Vildagliptin

Informacije o predoziranju vildagliptinom su ograničene.

Simptomi

Informacije o mogućim simptomima predoziranja s vildagliptinom uzete su iz ispitivanja podnošljivosti povećanja doze u zdravih ispitanika koji su primali vildagliptin tijekom 10 dana. Pri dozi od 400 mg pojavila su se tri slučaja bolova u mišićima te pojedinačni slučajevi blage i prolazne parestezije, vrućice, edema i prolazno povećanje razina lipaze. Pri dozi od 600 mg u jednog je ispitanika došlo do edema stopala i šaka te porasta razina kreatin fosfokinaze (CPK), AST, C-reaktivnog proteina (CRP) i mioglobina. U druga je tri ispitanika došlo do edema stopala, s parestezijom u dva slučaja. Nakon ukidanja ispitivanog lijeka, svi su se simptomi i abnormalne laboratorijske vrijednosti povukli bez liječenja.

Metformin

Znatno predoziranje metforminom (ili istodobno prisutan rizik za razvoj laktacidoze) može dovesti do laktacidoze, što je medicinski hitno stanje i mora se liječiti u bolnici.

Liječenje

Najdjelotvornija metoda uklanjanja metformina je hemodijaliza. Međutim, vildagliptin se ne može ukloniti hemodijalizom premda se njegov glavni metabolit hidrolize (LAY 151) može. Preporučuje se suportivno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje šećerne bolesti, kombinacije oralnih lijekova za snižavanje glukoze u krvi, ATK oznaka: A10BD08

Mehanizam djelovanja

Icandra sadrži kombinaciju dviju antihyperglikemijskih tvari s komplementarnim mehanizmima djelovanja za poboljšanje kontrole glikemije u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2: vildagliptin, pripadnik skupine stimulatora Langerhansovih otočića gušterače i metforminklorid, pripadnik skupine bigvanida.

Vildagliptin, pripadnik skupine stimulatora Langerhansovih otočića gušterače, jaki je i selektivni inhibitor dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4). Metformin prvenstveno djeluje smanjenjem endogene hepaticke proizvodnje glukoze.

Farmakodinamički učinci

Vildagliptin

Vildagliptin primarno djeluje inhibirajući DPP-4, enzim koji je odgovoran za razgradnju inkretinskih hormona GLP-1 (glukagonu sličan peptid 1) i GIP (inzulintropni polipeptid ovisan o glukozu).

Primjena vildagliptina rezultira brзом i potpunom inhibicijom aktivnosti DPP-4 koja dovodi do povišene endogene razine inkretinskih hormona GLP-1 i GIP natašte i postprandijalno.

Povećavanjem endogenih razina ovih inkretinskih hormona vildagliptin povećava osjetljivost beta stanica na glukozu, što rezultira poboljšanjem sekrecije inzulina koja ovisi o glukozu. Liječenje vildagliptinom u dozi od 50 do 100 mg na dan u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 značajno je poboljšalo markere funkcije beta stanica, uključujući HOMA- β (engl. *Homeostasis Model Assessment- β*), omjer proinzulina prema inzulinu i pokazatelje odgovora beta stanica na temelju često uzimanih uzoraka testa tolerancije hrane. U pojedinačnim slučajevima koji nisu dijabetičari (normalne vrijednosti glukoze), vildagliptin ne stimulira sekreciju inzulina, niti snižava razine glukoze.

Povišenjem razina endogenog GLP-1, vildagliptin također povećava osjetljivost alfa stanica na glukozu što rezultira prikladnijom sekrecijom glukagona s obzirom na koncentraciju glukoze.

Pojačani porast omjera inzulina/glukagona tijekom hiperglikemije uslijed povišenih razina inkretinskih hormona rezultira smanjenjem produkcije glukoze u jetri natašte i postprandijalno, što dovodi do smanjene glikemije.

Pri liječenju vildagliptinom nije zapažen poznati učinak odgođenog pražnjenja želuca uslijed povišene razine GLP-1.

Metformin

Metformin je bigvanid s antihiperglikemijskim učinkom koji smanjuje i bazalnu i postprandijalnu glukozu u plazmi. Ne potiče lučenje inzulina te tako ne dovodi do hipoglikemije ili povećanja tjelesne težine.

Metformin može vršiti svoj učinak na smanjenje glukoze putem tri mehanizma:

- smanjenjem hepatičke proizvodnje glukoze inhibicijom glukoneogeneze i glikogenolize;
- u mišićima umjerenim povećanjem osjetljivosti na inzulin, poboljšavajući periferni unos i korištenje glukoze;
- odgađanjem intestinalne apsorpcije glukoze.

Metformin potiče unutarstaničnu sintezu glikogena djelujući na glikogen sintazu i povećava prijenosni kapacitet specifičnih tipova membranskih prijenosnika za glukozu (GLUT-1 i GLUT-4).

Metformin ima korisne učinke na metabolizam lipida u ljudi, neovisno od svom učinku na glikemiju. To je dokazano uz terapijske doze u kontroliranim kliničkim ispitivanjima srednjeg i dugog trajanja: metformin smanjuje razine ukupnog kolesterola, LDL kolesterola i triglicerida u serumu.

Prospektivno randomizirano ispitivanje UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) potvrdilo je dugotrajnu korist intenzivne kontrole glukoze u krvi u šećernoj bolesti tipa 2. Analiza rezultata u bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom liječenih metforminom nakon neuspjeha same dijeta je pokazala:

- značajno smanjenje apsolutnog rizika za bilo koju dijabetičku komplikaciju u skupini liječenoj metforminom (29,8 događaja/1000 bolesnik-godina) u usporedbi sa skupinom koja je liječena samo dijetom (43,3 događaja/1000 bolesnik-godina), $p=0,0023$, te u usporedbi sa skupinama liječenim kombinacijom uz sulfonilureju i monoterapijom inzulinom (40,1 događaja/1000 bolesnik-godina), $p=0,0034$;
- značajno smanjenje apsolutnog rizika mortaliteta vezanog uz šećernu bolest: metformin 7,5 događaja/1000 bolesnik-godina, samo dijeta 12,7 događaja/1000 bolesnik-godina, $p=0,017$;
- značajno smanjenje apsolutnog rizika ukupnog mortaliteta: metformin 13,5 događaja/1000 bolesnik-godina u usporedbi sa skupinom koja je liječena samo dijetom 20,6 događaja/1000 bolesnik-godina ($p=0,011$) te u usporedbi sa skupinama liječenim kombinacijom uz sulfonilureju i monoterapijom inzulinom (18,9 događaja/1000 bolesnik-godina ($p=0,021$);
- značajno smanjenje apsolutnog rizika za infarkt miokarda: metformin 11 događaja/1000 bolesnik-godina, samo dijeta 18 događaja/1000 bolesnik-godina ($p=0,01$).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Dodatak vildagliptina bolesnicima u kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola glikemije usprkos monoterapiji metforminom rezultirao je nakon 6-mjesečnog liječenja dodatnom statistički značajnom srednjom vrijednosti smanjenja HbA_{1c} u usporedbi s placebom (razlika između skupina od -0,7% do -1,1% za vildagliptin u dozi od 50 mg i 100 mg). Udio bolesnika koji su postigli smanjenje HbA_{1c} $\geq 0,7\%$ u odnosu na početnu vrijednost bio je statistički značajno veći u obje skupine koje su primale vildagliptin uz metformin (46% odnosno 60%) naspram skupine koja je primala metformin uz placebo (20%).

U ispitivanju koje je trajalo 24 tjedna uspoređivao se vildagliptin (50 mg dva puta na dan) s pioglitazonom (30 mg jedanput na dan) u bolesnika u kojih nije bila postignuta dovoljna kontrola metforminom (srednja dnevna doza: 2020 mg). Srednja sniženja HbA_{1c} u odnosu na početnu vrijednost od 8,4% bila su -0,9% uz dodatak vildagliptina metforminu i -1,0% uz dodatak pioglitazona metforminu. Srednja vrijednost dobitka na težini od +1,9 kg bila je zapažena u bolesnika koji su primali pioglitazon kao dodatak metforminu u usporedbi s +0,3 kg u onih bolesnika koji su primali vildagliptin kao dodatak metforminu.

U kliničkom ispitivanju koje je trajalo 2 godine uspoređivan je vildagliptin (50 mg dva puta na dan) s glimepiridom (do 6 mg/dan – srednja doza nakon 2 godine: 4,6 mg) u bolesnika liječenih metforminom (srednja dnevna doza: 1894 mg). Nakon 1 godine srednje vrijednosti sniženja HbA_{1c} bila su -0,4% uz dodatak vildagliptina metforminu i -0,5% uz dodatak glimepirida metforminu, od početne srednje vrijednosti HbA_{1c} od 7,3%. Promjena tjelesne težine uz vildagliptin bila je -0,2 kg u odnosu na +1,6 kg uz glimepirid. Incidencija hipoglikemije bila je značajno manja u skupini liječenih vildagliptinom (1,7%) nego u skupini liječenih glimepiridom (16,2%). Na ishodu ispitivanja (2 godine) HbA_{1c} je bio sličan početnim vrijednostima u obje skupine liječenih uz održane promjene tjelesne težine i razlike u hipoglikemiji.

U ispitivanju koje je trajalo 52 tjedna uspoređivao se vildagliptin (50 mg dva puta na dan) s gliklazidom (srednja dnevna doza: 229,5 mg) u bolesnika u kojih nije bila postignuta dovoljna kontrola metforminom (početna doza metformina od 1928 mg/dan). Nakon 1 godine srednje vrijednosti sniženja HbA_{1c} bila su -0,81% uz dodatak vildagliptina metforminu (srednja početna vrijednost HbA_{1c} 8,4%) i -0,85% uz dodatak gliklazida metforminu (srednja početna vrijednost HbA_{1c} 8,5%). Postignuta je statistički značajna neinferiornost (95% CI -0,11 – 0,20). Promjena tjelesne težine uz vildagliptin bila je +0,1 kg u usporedbi s dobitkom na težini od +1,4 kg uz gliklazid.

U ispitivanju koje je trajalo 24 tjedna ocijenjena je djelotvornost fiksne kombinacije doza vildagliptina i metformina (s postupnom titracijom doze do 50 mg/500 mg dva puta na dan ili 50 mg/1000 mg dva puta na dan) kao početne terapije u bolesnika koji do tada nisu primili lijekove za šećernu bolest. Kombinacija vildagliptin/metformin u dozi od 50 mg/1000 mg dva puta na dan snizila je HbA_{1c} za -1,82%, kombinacija vildagliptin/metformin u dozi od 50 mg/500 mg dva puta na dan za -1,61%, metformin 1000 mg dva puta na dan za -1,36%, a vildagliptin 50 mg dva puta na dan za -1,09% od početne srednje vrijednosti HbA_{1c} od 8,6%. Uočeno je veće sniženje HbA_{1c} u bolesnika s početnom vrijednosti $\geq 10,0\%$.

24-tjedno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje provedeno je u 318 bolesnika kako bi se ocijenila djelotvornost i sigurnost primjene vildagliptina (50 mg dvaput na dan) u kombinaciji s metforminom (≥ 1500 mg na dan) i glimepiridom (≥ 4 mg na dan). Vildagliptin u kombinaciji s metforminom i glimepiridom značajno je snizio HbA_{1c} u usporedbi s placebom. Srednja vrijednost sniženja, prilagođena s obzirom na placebo, od početne srednje vrijednosti HbA_{1c} od 8,8% bilo je -0,76%.

24-tjedno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje provedeno je u 449 bolesnika kako bi se ocijenila djelotvornost i sigurnost primjene vildagliptina (50 mg dvaput na dan) u kombinaciji sa stabilnom dozom bazalnog ili predmiješanog inzulina (srednja dnevna doza od 41 jedinice) uz istodobnu primjenu metformina (N=276) ili bez istodobne primjene metformina

(N=173). Vildagliptin u kombinaciji s inzulinom značajno je snizio HbA_{1c} u usporedbi s placebom. U sveukupnoj populaciji srednje sniženje, prilagođeno s obzirom na placebo, u odnosu na prosječnu početnu vrijednost HbA_{1c} 8,8% bilo je -0,72%. U podskupinama liječenim inzulinom sa ili bez istodobne primjene metformina prosječno sniženje HbA_{1c}, prilagođeno s obzirom na placebo, bilo je -0,63% odnosno -0,84%. Incidencija hipoglikemije u ukupnoj populaciji bila je 8,4% u skupini liječenoj vildagliptinom odnosno 7,2% u skupini liječenoj placebom. U bolesnika koji su primali vildagliptin nije došlo do povećanja tjelesne težine (+0,2 kg), dok je u onih bolesnika koji su primali placebo došlo do smanjenja tjelesne težine (-0,7 kg).

U drugom 24-tjednom ispitivanju s bolesnicima s uznapredovalom šećernom bolešću tipa 2 u kojih terapijom inzulinom nije postignuta odgovarajuća kontrola (prosječna doza inzulina kratkog ili dugog djelovanja 80 IU/dan), prosječno sniženje HbA_{1c} kad je vildagliptin (50 mg dvaput na dan) bio pridodan inzulinu bilo je statistički značajno veće nego kad je inzulinu bio pridodan placebo (0,5% u odnosu na 0,2%). Incidencija hipoglikemije bila je niža u skupini liječenoj vildagliptinom nego u skupini liječenoj placebom (22,9% u odnosu na 29,6%).

Kardiovaskularni rizik

Provedena je meta-analiza neovisno i prospektivno utvrđenih kardiovaskularnih događaja iz 37 kliničkih ispitivanja faze III i IV s monoterapijom i kombiniranom terapijom, trajanja do više od 2 godine (srednja izloženost 50 tjedana za vildagliptin i 49 tjedana za komparatore) koja je pokazala da liječenje vildagliptinom nije bilo povezano s povećanjem kardiovaskularnog rizika u usporedbi s komparatorima. Kompozitna mjera ishoda utvrđenih velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja (engl. major adverse cardiovascular events, MACE), koja uključuje akutni infarkt miokarda, moždani udar ili kardiovaskularnu smrt, bila je slična za vildagliptin u usporedbi s kombiniranim aktivnim i placebo komparatorima [omjer rizika po Mantel–Haenszelovoj metodi (M-H RR) 0,82 (95% interval pouzdanosti 0,61-1,11)]. MACE se javio u 83 od 9599 (0,86%) bolesnika liječenih vildagliptinom i u 85 od 7102 (1,20%) bolesnika liječenih komparatorom. Ocjena svake pojedinačne MACE komponente pokazala je da nema povećanog rizika (sličan M-H RR). Potvrđeni događaji zatajenja srca, definirani kao zatajenje srca koje zahtijeva hospitalizaciju ili nova pojava zatajenja srca, bili su prijavljeni u 41 (0,43%) bolesnika liječenog vildagliptinom i 32 (0,45%) bolesnika liječena komparatorom s M-H RR 1,08 (95% interval pouzdanosti 0,68-1,70).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka vildagliptin u kombinaciji s metforminom u svim podskupinama pedijatrijske populacije za šećernu bolest tipa 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Icandra

Apsorpcija

Potvrđena je bioekvivalencija triju jačina doza Icandre (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg i 50 mg/1000 mg) u usporedbi sa slobodnom kombinacijom tableta vildagliptina i metforminklorida u odgovarajućim dozama.

Hrana ne utječe na opseg i brzinu apsorpcije vildagliptina iz Icandre. Brzina i opseg apsorpcije metformina iz Icandre 50 mg/1000 mg se smanjuju kada se daje s hranom što se odražava sniženjem C_{max} za 26%, AUC za 7% i odgođenim T_{max} (2,0 do 4,0 h).

Izjave u nastavku odražavaju farmakokinetička svojstva pojedinih djelatnih tvari u Icandri.

Vildagliptin

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene natašte vildagliptin se brzo apsorbira pri čemu su vršne koncentracije u plazmi zapažene nakon 1,7 sati. Hrana neznatno odgađa vrijeme do postizanja vršne koncentracije u plazmi na 2,5 sata, ali ne mijenja ukupnu izloženost (AUC). Primjena vildagliptina s hranom rezultira smanjenim C_{\max} (19%) u usporedbi s primjenom natašte. Međutim, stupanj promjene nije klinički značajan pa se vildagliptin može primjenjivati s hranom ili bez nje. Apsolutna bioraspoloživost je 85%.

Distribucija

Vežanje vildagliptina na proteine plazme je nisko (9,3%) i vildagliptin se jednako raspodjeljuje između plazme i eritrocita. Srednji volumen distribucije vildagliptina u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primjene (V_{ss}) je 71 litru, što upućuje na ekstravaskularnu raspodjelu.

Biotransformacija

Glavni put eliminacije vildagliptina u ljudi je metaboliziranje, na koje otpada 69% doze. Glavni metabolit (LAY 151) je farmakološki neaktivan i produkt je hidrolize cijano- dijela molekule, na što otpada 57% doze, nakon čega slijedi produkt hidrolize amida (4% doze). Na osnovu *in vivo* ispitivanja u kojem su korišteni štakori s manjkom DPP-4 otkriveno je da DPP-4 djelomično doprinosi hidrolizi vildagliptina. Vildagliptin se ne metabolizira enzimima CYP 450 do bilo kojeg mjerljivog opsega i zbog toga se ne očekuje da na metabolički klirens vildagliptina utječe istodobna primjena lijekova koji su inhibitori i/ili induktori CYP 450. Studije *in vitro* pokazale su da vildagliptin ne inhibira/inducira CYP 450 enzime. Zbog toga nije vjerojatno da će vildagliptin utjecati na metabolički klirens istodobno primijenjenih lijekova koji se metaboliziraju putem CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 ili CYP 3A4/5.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene [^{14}C] vildagliptina oko 85% doze se izlučuje u mokraću, a 15% doze pronađeno je u stolici. Nakon peroralne primjene 23% doze izlučuje se putem bubrega kao nepromijenjeni vildagliptin. Nakon intravenske primjene u zdravih ispitanika ukupni plazmatski i bubrežni klirens vildagliptina je 41, odnosno 13 l/h. Srednja vrijednost poluvremena eliminacije nakon intravenske primjene iznosi oko 2 sata. Poluvrijeme eliminacije nakon peroralne primjene iznosi oko 3 sata.

Linearnost/nelinearnost

C_{\max} vildagliptina i površina ispod krivulja koncentracija - vrijeme (AUC) povećali su se približno proporcionalno dozi unutar terapijskog raspona doza.

Karakteristike u bolesnika

Spol: u farmakokinetici vildagliptina nisu zapažene klinički značajne razlike između zdravih ispitanika muškog i ženskog spola unutar širokog raspona dobi i indeksa tjelesne mase (BMI). Spol ne utječe na inhibiciju DPP-4 vildagliptinom.

Dob: u zdravih starijih ispitanika (≥ 70 godina) ukupna izloženost vildagliptinu (100 mg jedanput na dan) bila je povećana za 32%, uz 18%-tni porast vršne koncentracije u plazmi u usporedbi s mladim zdravim ispitanicima (18-40 godina). Ove se promjene ne smatraju klinički značajnim, međutim dob ne utječe na inhibiciju DPP-4 vildagliptinom.

Oštećenje funkcije jetre: nije bilo klinički značajnih promjena (najviše ~30%) u izloženosti vildagliptinu u ispitanika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh A-C).

Oštećenje funkcije bubrega: u ispitanika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega sustavna je izloženost vildagliptinu bila povećana (C_{\max} 8-66%; AUC 32-134%), a ukupan tjelesni klirens smanjen u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega.

Etnička skupina: ograničeni podaci navode na zaključak da rasa nema nikakav značajniji utjecaj na farmakokinetiku vildagliptina.

Metformin

Apsorpcija

Nakon oralne doze metformina najveća koncentracija u plazmi (C_{max}) se postiže nakon otprilike 2,5 sata. Apsolutna bioraspodjeljivost tablete od 500 mg metformina je približno 50-60% u zdravih ispitanika. Neapsorbirana frakcija otkrivena u stolici nakon oralne doze je bila 20-30%.

Nakon peroralne primjene apsorpcija metformina je nepotpuna i odvija se do zasićenja. Pretpostavlja se da farmakokinetika apsorpcije metformina nije linearna. Pri uobičajenim dozama i shemama doziranja metformina koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 24-48 sati i općenito su manje od 1 $\mu\text{g/ml}$. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima najviše razine metformina u plazmi (C_{max}) nisu prelazile 4 $\mu\text{g/ml}$, čak i pri najvišim dozama.

Hrana neznatno odgađa i smanjuje opseg apsorpcije metformina. Nakon primjene doze od 850 mg vršna koncentracija u plazmi je bila 40% niža, AUC je bio smanjen za 25%, a vrijeme do postizanja vršne koncentracije u plazmi je bilo produženo za 35 minuta. Nije poznat klinički značaj ovog smanjenja.

Distribucija

Vežanje na proteine plazme je zanemarivo. Metformin se raspođjeljuje u eritrocite. Srednji volumen raspođjele (V_d) je između 63-276 litara.

Biotransformacija

Metformin se izlučuje nepromijenjen u mokraći. Nisu pronađeni metaboliti u ljudi.

Eliminacija

Metformin se eliminira putem bubrega. Bubrežni klirens metformina je >400 ml/min što upućuje da se metformin uklanja glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Nakon oralne doze prividno poluvrijeme eliminacije je približno 6,5 sati. Ako je bubrežna funkcija oštećena, bubrežni klirens se smanjuje razmjerno smanjenju klirensa kreatinina i stoga se poluvrijeme eliminacije produžuje što dovodi do povećanih razina metformina u plazmi.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja kombinacije tvari iz Icanđre provedena su na životinjama u trajanju do 13 tjedana. Nisu utvrđene nove toksičnosti povezane s kombinacijom. Sljedeći podaci odnose se na nalaze ispitivanja provedenih posebno s vildagliptinom i metforminom.

Vildagliptin

Zastoji intrakardijalnog provođenja impulsa zapaženi su u pasa, pri čemu doza koja ne izaziva učinak iznosi 15 mg/kg (7-struka izloženost u ljudi na temelju C_{max}).

U štakora i miševa zapaženo je nakupljanje pjenastih alveolarnih makrofaga u plućima. U štakora je doza bez učinka bila 25 mg/kg (5-struka izloženost u ljudi na temelju AUC-a), a u miševa 750 mg/kg (142-struka izloženost u ljudi).

Gastrointestinalni simptomi, osobito mekana stolica, sluzava stolica, proljev i pri višim dozama, krv u stolici zapaženi su u pasa. Nije ustanovljena doza koja ne izaziva učinak.

U konvencionalnim *in vitro* i *in vivo* testovima genotoksičnosti vildagliptin nije bio mutagen.

Ispitivanje plodnosti i ranog embrionalnog razvoja u štakora nije pokazalo da dolazi do oštećenja plodnosti, reproduktivne sposobnosti ili ranog embrionalnog razvoja zbog vildagliptina. Embrio-fetalna toksičnost je ispitivana u štakora i kunića. Povećana incidencija valovitih rebra zapažena je u štakora, a povezana je sa smanjenim parametrima tjelesne težine majke, pri čemu doza koja ne izaziva učinak iznosi 75 mg/kg (10-struka izloženost u ljudi). U kunića su smanjena težina fetusa i promjene na skeletu, koje upućuju na zastoje u razvoju, bile zapažene samo u prisutnosti teške toksičnosti po majku, pri čemu doza bez učinka iznosi 50 mg/kg (9-struka izloženost u ljudi). Na štakorima je provedena studija prenatalnog i postnatalnog razvoja. Učinci su zapaženi samo u vezi s toksičnošću po majku pri ≥ 150 mg/kg, a uključivali su prolazno smanjenje tjelesne težine i smanjenu motoričku aktivnost u generaciji F1.

Dvogodišnje ispitivanje kancerogenosti provedeno je na štakorima s oralnim dozama do 900 mg/kg (oko 200 puta veća izloženost od izloženosti u ljudi pri maksimalno preporučenoj dozi). Nisu zapažena povećanja incidencije tumora koja bi se mogla pripisati vildagliptinu. Druga je dvogodišnja studija kancerogenosti provedena na miševima s oralnim dozama do 1000 mg/kg. Zapažena je povećana incidencija adenokarcinoma dojke, pri čemu doza bez učinka iznosi 500 mg/kg (59-struka izloženost u ljudi) i hemangiosarkoma, pri čemu doza bez učinka iznosi 100 mg/kg (16-struka izloženost u ljudi). Smatra se da povećana incidencija tih tumora u miševa ne predstavlja značajan rizik za ljude na temelju nepostojanja genotoksičnosti vildagliptina i njegovog glavnog metabolita, zbog pojave tumora samo u jedne vrste te velikih omjera sustavne izloženosti kod kojih su tumori zapaženi.

U toksikološkom ispitivanju u trajanju od 13 tjedana u cynomolgus majmuna zabilježene su kožne lezije pri dozama ≥ 5 mg/kg/dan. Bile su dosljedno smještene na ekstremitetima (šake, stopala, uši i rep). Pri dozi od 5 mg/kg/dan (otprilike odgovara AUC izloženosti u ljudi pri dozi od 100 mg), zapaženi su samo mjehurići. Oni su bili reverzibilni unatoč nastavljenom liječenju te nisu bili povezani s histopatološkim abnormalnostima. Ljuskanje kože, ljuštenje kože, kraste i rane na repu s histopatološkim promjenama koje su bile s time povezane, zabilježene su kod doza ≥ 20 mg/kg/dan (približno 3-struka AUC izloženost u ljudi pri dozi od 100 mg). Nekrotične lezije repa zapažene su pri dozi ≥ 80 mg/kg/dan. Kožne lezije nisu bile reverzibilne u majmuna liječenih dozom od 160 mg/kg/dan tijekom 4-tjednog razdoblja oporavka.

Metformin

Neklinički podaci o metforminu ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

hidroksipropilceluloza
magnezijev stearat

Film-ovojnica

hipromeloza
titanijev dioksid (E 171)
željezov oksid, žuti (E 172)
makrogol 4000
talk

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

PA/Alu/PVC/Al 2 godine
PCTFE/PVC/Al 18 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju (blisteru) radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/Aluminij (PA/Al/PVC/Al) blister
Dostupno u pakiranjima koja sadrže 10, 30, 60, 120, 180 ili 360 filmom obloženih tableta i u višestrukim pakiranjima koja sadrže 120 (2 pakiranja od 60), 180 (3 pakiranja od 60) ili 360 (6 pakiranja od 60) filmom obloženih tableta.

Poliklorotrifluoroetilen (PCTFE)/PVC/Al blister
Dostupno u pakiranjima od 10, 30, 60, 120, 180 ili 360 filmom obloženih tableta i u višestrukim pakiranjima od 120 (2 pakiranja od 60), 180 (3 pakiranja od 60) ili 360 (6 pakiranja od 60) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja i jačine tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Icandra 50 mg/850 mg filmom obložene tablete

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 filmom obložene tablete

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja : 01.prosinac 2008.

Datum posljednje obnove odobrenja: 31. srpnja 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI I OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**
-

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), a koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera koristi/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimalizacije rizika).

Ažurirani RMP treba se dostaviti svake tri godine.

PRILOG III
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA JEDINIČNO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

Icandra 50 mg/850 mg filmom obložene tablete
vildagliptin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 50 mg vildagliptina i 850 mg metforminklorida (što odgovara 660 mg metformina).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

10 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
120 filmom obloženih tableta
180 filmom obloženih tableta
360 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju (blisteru) radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Icandra 50 mg/850 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Icandra 50 mg/850 mg filmom obložene tablete
vildagliptin/metforminklorid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
MEĐUPAKIRANJE VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Icandra 50 mg/850 mg filmom obložene tablete
vildagliptin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 50 mg vildagliptina i 850 mg metforminklorida (što odgovara 660 mg metformina).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

60 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne prodaje se zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju (blisteru) radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/484/013	120 filmom obloženih tableta (PA/Al/PVC/Al)
EU/1/08/484/014	180 filmom obloženih tableta (PA/Al/PVC/Alu)
EU/1/08/484/015	360 filmom obloženih tableta (PA/Al/PVC/Al)
EU/1/08/484/031	120 filmom obloženih tableta (PCTFE/PVC/Al)
EU/1/08/484/032	180 filmom obloženih tableta (PCTFE/PVC/Al)
EU/1/08/484/033	360 filmom obloženih tableta (PCTFE/PVC/Al)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Icandra 50 mg/850 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Icandra 50 mg/850 mg filmom obložene tablete
vildagliptin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 50 mg vildagliptina i 850 mg metforminklorida (što odgovara 660 mg metformina).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

Višestruko pakiranje: 120 (2 pakiranja od 60) filmom obloženih tableta.

Višestruko pakiranje: 180 (3 pakiranja od 60) filmom obloženih tableta.

Višestruko pakiranje: 360 (6 pakiranja od 60) filmom obloženih tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju (blisteru) radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Icandra 50 mg/850 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA JEDINIČNO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

Icandra 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete
vildagliptin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 50 mg vildagliptina i 1000 mg metforminklorida (što odgovara 780 mg metformina).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

10 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
120 filmom obloženih tableta
180 filmom obloženih tableta
360 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju (blisteru) radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Icandra 50 mg/1000 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Icandra 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete
vildagliptin/metforminklorid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
MEĐUPAKIRANJE VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)**

1. NAZIV LIJEKA

Icandra 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete
vildagliptin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 50 mg vildagliptina i 1000 mg metforminklorida (što odgovara 780 mg metformina).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

60 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne prodaje se zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte putu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju (blisteru) radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Icandra 50 mg/1000 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Icandra 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete
vildagliptin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 50 mg vildagliptina i 1000 mg metforminklorida (što odgovara 780 mg metformina).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

Višestruko pakiranje: 120 (2 pakiranja od 60) filmom obloženih tableta.

Višestruko pakiranje: 180 (3 pakiranja od 60) filmom obloženih tableta.

Višestruko pakiranje: 360 (6 pakiranja od 60) filmom obloženih tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju (blisteru) radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/484/016	120 filmom obloženih tableta (PA/Al/PVC/Al)
EU/1/08/484/017	180 filmom obloženih tableta (PA/Al/PVC/Al)
EU/1/08/484/018	360 filmom obloženih tableta (PA/Al/PVC/Al)
EU/1/08/484/034	120 filmom obloženih tableta (PCTFE/PVC/Al)
EU/1/08/484/035	180 filmom obloženih tableta (PCTFE/PVC/Al)
EU/1/08/484/036	360 filmom obloženih tablet (PCTFE/PVC/Al)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Icandra 50 mg/1000 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Icandra 50 mg/850 mg filmom obložene tablete Icandra 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete

vildagliptin/metforminklorid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Icandra i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Icandru
3. Kako uzimati Icandru
4. Moguće nuspojave
5. Kako Čuvati Icandru
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Icandra i za što se koristi

Djelatne tvari Icadre, vildagliptin i metformin pripadaju skupini lijekova koji se nazivaju „oralni antidijabetici”.

Icandra se primjenjuje za liječenje bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Ovaj tip šećerne bolesti je također poznat kao dijabetes melitus neovisan o inzulinu.

Šećerna bolest tipa 2 razvija se ako tijelo ne stvara dovoljno inzulina ili ako inzulin što ga stvara tijelo ne radi onako kako bi trebao. Bolest se također može razviti ako tijelo stvara previše glukagona.

I inzulin i glukagon stvara gušterača. Inzulin je tvar koja pomaže u snižavanju razine šećera u krvi, osobito poslije obroka. Glukagon potiče stvaranje šećera u jetri, što uzrokuje porast razine šećera u krvi.

Kako Icandra djeluje

Obje djelatne tvari, vildagliptin i metformin, pomažu u kontroliranju razine šećera u krvi. Djelatna tvar vildagliptin djeluje tako da gušterača stvara više inzulina, a manje glukagona. Djelatna tvar metformin djeluje pomažući tijelu da bolje iskoristi inzulin. Ovaj lijek dokazano snižava razinu šećera u krvi, što može pomoći spriječiti komplikacije povezane s Vašom šećernom bolešću.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Icandru

Nemojte uzimati Icandru

- ako ste alergični na vildagliptin, metformin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6). Ako mislite da biste mogli biti alergični na bilo što od navedenog, razgovarajte sa svojim liječnikom prije uzimanja Icanre.
- ako imate nekontroliranu šećernu bolest, uz, primjerice, tešku hiperglikemiju (visoka razina glukoze u krvi), mučninu, povraćanje, proljev, brz gubitak tjelesne težine, laktacidozu (vidjeti "Rizik od laktacidoze" niže) ili ketoacidozu. Ketoacidoza je stanje u kojem se tvari koje se nazivaju ketonska tijela nakupljaju u krvi i mogu dovesti do dijabetičke predkome. Simptomi uključuju bol u trbuhu, ubrzano i duboko disanje, pospanost ili Vam dah ima neobičan voćni miris.
- ako ste nedavno imali srčani udar ili imate zatajivanje srca ili ozbiljne probleme s cirkulacijom krvi ili poteškoće pri disanju koje mogu biti znak srčanih problema.
- ako imate jako smanjenu funkciju bubrega.
- ako imate tešku infekciju ili ste ozbiljno dehidrirali (izgubili ste mnogo tekućine iz Vašeg tijela).
- ako trebate napraviti kontrastno rendgensko snimanje (poseban rendgenski pregled koji uključuje injekciju kontrastnog sredstva). Također molimo pogledajte informacije o tome u dijelu „Upozorenja i mjere opreza”.
- ako imate problema s jetrom.
- ako pijete velike količine alkohola (bilo svaki dan ili samo s vremena na vrijeme).
- ako dojite (pogledajte također dio „Trudnoća i dojenje”).

Upozorenja i mjere opreza

Rizik od laktacidoze

Icandra može uzrokovati vrlo rijetku, ali vrlo ozbiljnu nuspojavu koja se naziva laktacidoza, osobito ako Vam bubrezi ne rade ispravno. Rizik od razvoja laktacidoze također je povećan uz nekontroliranu šećernu bolest, ozbiljne infekcije, dugotrajno gladovanje ili uzimanje alkohola, dehidraciju (dodatne informacije vidjeti niže), tegobe s jetrom i sva zdravstvena stanja u kojima dio tijela ima smanjenu opskrbu kisikom (kao što je akutna teška srčana bolest).

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas, obratite se liječniku za daljnje upute.

Prestanite nakratko uzimati Icandru ako imate stanje koje može biti povezano s dehidracijom (značajan gubitak tjelesnih tekućina) kao što je jako povraćanje, proljev, vrućica, izloženost toplini ili ako pijete manje tekućine nego obično. Obratite se liječniku za daljnje upute.

Prestanite uzimati Icandru i odmah se obratite liječniku ili otiđite u najbližu bolnicu ako osjetite neke od simptoma laktacidoze, jer to stanje može dovesti do kome.

Simptomi laktacidoze uključuju:

- povraćanje
- bol u trbuhu (bol u abdomenu)
- grčevi u mišićima
- opće loše osjećanje uz jaki umor
- otežano disanje
- smanjena tjelesna temperatura i usporen rad srca

Laktacidoza je hitno stanje i mora se liječiti u bolnici.

Icandra nije zamjena za inzulin. Stoga ne smijete uzimati Icandru za liječenje šećerne bolesti tipa 1.

Ako imate ili ste imali bolest gušterače, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri u dijabetološkoj ambulanti prije nego uzmete Icandru.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Icandru ako uzimate antidijabetički lijek iz skupine sulfonilureja. Da bi izbjegao nisku koncentraciju glukoze u krvi (hipoglikemija), Vaš će liječnik možda htjeti smanjiti Vašu dozu sulfonilureje kad je uzimate zajedno s Icandrom.

Ako ste prethodno uzimali vildagliptin, ali ste ga morali prestati uzimati zbog jetrene bolesti, ne smijete uzimati ovaj lijek.

Česta komplikacija šećerne bolesti su dijabetičke kožne lezije. Savjetuje Vam se da se pridržavate preporuka za njegu kože i stopala koje Vam je dao liječnik ili medicinska sestra. Također Vam se savjetuje da posvetite posebnu pozornost novoj pojavi mjehurića ili čireva dok uzimate Icandru. Ako se oni pojave, trebate se odmah obratiti liječniku.

Ako se morate podvrgnuti velikom kirurškom zahvatu, morate prestati uzimati lijek Icandra tijekom i još neko vrijeme nakon zahvata. Liječnik će odlučiti kada morate prekinuti i kada ćete nastaviti s liječenjem lijekom Icandra.

Testovi jetrene funkcije će se napraviti prije početka liječenja Icandrom, potom tijekom prve godine u razmacima od tri mjeseca te poslije toga periodički. Razlog tome je nastojanje da se znakovi povišenih vrijednosti jetrenih enzima uoče što je moguće ranije.

Tijekom liječenja lijekom Icandra, liječnik će Vam provjeravati funkciju bubrega najmanje jedanput godišnje ili češće ako ste starija osoba i/ili ako Vam se funkcija bubrega pogoršava.

Vaš će liječnik redovito provjeravati razinu šećera u krvi i urinu.

Djeca i adolescenti

Icandra se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata ispod 18 godina.

Drugi lijekovi i Icandra

Ako trebate dobiti injekciju kontrastnog sredstva koje sadrži jod u krvnu žilu, na primjer, u sklopu rendgenskog snimanja ili skeniranja, morate prestati uzimati lijek Icandra prije ili u vrijeme injekcije. Liječnik će odlučiti kada morate prekinuti i kada ćete nastaviti s liječenjem lijekom Icandra.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Možda ćete češće morati raditi pretrage glukoze u krvi ili testove funkcije bubrega ili će Vam liječnik trebati prilagoditi dozu lijeka Icandra. Osobito je važno spomenuti sljedeće:

- glukokortikoide koji se obično koriste za liječenje upala
- beta-2 agoniste koji se obično koriste za liječenje poremećaja disanja
- druge lijekove koji se koriste za liječenje šećerne bolesti
- lijekove koji povećavaju stvaranje mokraće (diuretici)
- lijekove koji se primjenjuju za liječenje boli i upale (NSAIL i COX-2-inhibitori, kao što su ibuprofen i celekoksib)
- određene lijekove za liječenje povišenog krvnog tlaka (ACE inhibitori i antagonisti receptora angiotenzina II) neke lijekove koji utječu na štitnjaču, ili
- neke lijekove koji utječu na živčani sustav.

Icandra s alkoholom

Izbjegavajte prekomjerni unos alkohola dok uzimate Icandru jer to može povećati rizik od laktacidoze (vidjeti dio „Upozorenja i mjere opreza”).

Trudnoća i dojenje

- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Vaš liječnik će s Vama razgovarati o mogućim rizicima uzimanja Icandre tijekom trudnoće.
- Nemojte uzimati Icandru ako ste trudni ili dojite (također pogledajte „Nemojte uzimati Icandru“).

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako osjećate omaglicu dok uzimate Icandru, nemojte upravljati vozilima niti raditi s alatima ili strojevima.

3. Kako uzimati Icandru

Količina Icandre koju ljudi moraju uzimati ovisi o njihovom stanju. Liječnik će Vam reći točno koliko tableta Icandre trebate uzimati.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna filmom obložena tableta od 50 mg/850 mg ili 50 mg/1000 mg koja se uzima dvaput na dan.

Ako imate smanjenu funkciju s bubrega, liječnik Vam može propisati nižu dozu. Isto tako, ako uzimate lijek za šećernu bolest koji se zove sulfonilureja, liječnik Vam može propisati nižu dozu.

Liječnik Vam može propisati ovaj lijek sam ili zajedno s određenim drugim lijekovima koji snižavaju razinu šećera u krvi.

Kada i kako uzimati Icandru

- Tablete progutajte cijele sa čašom vode,
- Uzmite jednu tabletu ujutro i drugu navečer s obrokom ili odmah nakon obroka. Uzimanje tablete odmah nakon obroka smanjuje rizik od želučanih tegoba.

Nastavite slijediti svaki savjet o prehrani koji ste dobili od svog liječnika. Ako se trebate pridržavati dijabetičke dijeta za kontrolu tjelesne težine, onda svakako nastavite s njom i za vrijeme uzimanja Icandre.

Ako uzmete više Icandre nego što ste trebali

Ako uzmete previše tableta Icandre, ili ako je netko drugi uzeo Vaše tablete, **odmah se obratite liječniku ili ljekarniku**. Možda će biti potrebna medicinska pomoć. Ako trebate otići liječniku ili u bolnicu, pakiranje i ovu uputu o lijeku ponesite sa sobom.

Ako ste zaboravili uzeti Icandru

Ako ste zaboravili uzeti tabletu, uzmite ju uz sljedeći obrok, osim ako već nije vrijeme za uzimanje nove tablete. Nemojte uzeti dvostruku dozu (dvije tablete odjednom) kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Ako prestanete uzimati Icandru

Nastavite uzimati ovaj lijek dok god Vam ga liječnik propisuje tako da može nastaviti kontrolirati Vaš šećer u krvi. Nemojte prestati uzimati Icandru ako Vam to nije rekao Vaš liječnik. Ako imate pitanja o tome koliko dugo uzimati lijek, obratite se svom liječniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prestanite uzimati Icandru i odmah otidite svom liječniku ako osjetite sljedeće nuspojave:

- **Laktacidoza** (vrlo rijetko: može se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba): Icandra može uzrokovati vrlo rijetku, ali vrlo ozbiljnu nuspojavu koja se naziva laktacidoza (vidjeti dio “Upozorenja i mjere opreza”). Ako Vam se to dogodi, morate **prestati uzimati Lijek Icandra i odmah se obratiti liječniku ili otići u najbližu bolnicu**, jer laktacidoza može dovesti do kome.
- Angioedem (rijetko: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba): simptomi uključuju otečeno lice, jezik ili grlo, otežano gutanje, otežano disanje, iznenadno izbijanje osipa ili koprivnjače, što može upućivati na reakciju zvanu „angioedem”.
- Bolest jetre (hepatitis) (rijetko): simptomi uključuju žutu boju kože i očiju, mučninu, gubitak apetita ili tamno obojenu mokraću, što može upućivati na bolest jetre (hepatitis).
- Upala gušterače (pankreatitis) (učestalost nepoznata): simptomi uključuju jaku i upornu bol u trbuhu (područje trbuha), koja bi se mogla proširiti do leđa te mučninu i povraćanje.

Ostale nuspojave

Neki su bolesnici imali sljedeće nuspojave kada su uzimali Icandru:

- vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba): mučnina, povraćanje, proljev, bol u i oko želuca (bol u trbuhu), gubitak apetita.
- često (mogu se javiti u 1 na 10 osoba): omaglica, glavobolja, nekontrolirano drhtanje, metalni okus, niska razina glukoze u krvi.
- manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba): bol u zglobovima, umor, zatvor, otečene šake, gležnjevi ili stopala (edem).
- vrlo rijetko (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba): grlobolja, curenje iz nosa, vrućica; znakovi visoke razine mliječne kiseline u krvi (poznato kao laktacidoza), kao što su omamljenost ili omaglica, jaka mučnina ili povraćanje, bol u trbuhu, nepravilni otkucaji srca ili duboko, ubrzano disanje; crvenilo kože, svrbež; snižena razina vitamina B12 (bljedilo, umor, psihički simptomi kao što su smetenost ili poremećaji pamćenja).

Neki su bolesnici imali sljedeće nuspojave kada su uzimali Icandru i sulfonilureju:

- često: omaglica, tremor, slabost, niska razina glukoze u krvi, pojačano znojenje.

Neki su bolesnici imali sljedeće nuspojave kada su uzimali Icandru i inzulin:

- često: glavobolja, zimica, mučnina, niska razina glukoze u krvi, žgaravica.
- manje često: proljev, nadutost.

Nakon što je lijek stavljen u promet, prijavljene su i sljedeće nuspojave:

- učestalost nije poznata (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka): osip koji svrbi, upala gušterače, lokalizirano ljuštenje kože ili mjehurići, bol u mišiću.

Prijavljivanje nuspojave

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru u dijabetološkoj ambulanti. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno **putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojave navedenog u [Dodatku V](#)**. Prijavljivanjem nuspojave možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako Čuvati Icandru

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
- Čuvati u originalnom pakiranju (blisteru) radi zaštite od vlage.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Icandra sadrži

- Djelatne tvari su vildagliptin i metforminklorid.
- Jedna Icandra 50 mg/850 mg filmom obložena tableta sadrži 50 mg vildagliptina i 850 mg metforminklorida (što odgovara 660 mg metformina).
- Jedna Icandra 50 mg/1000 mg filmom obložena tableta sadrži 50 mg vildagliptina i 1000 mg metforminklorida (što odgovara 780 mg metformina).
- Drugi sastojci su: hidroksipropilceluloza, magnezijev stearat, hipromeloza, titanijev dioksid (E 171), žuti željezov oksid (E 172), makrogol 4000 i talk.

Kako Icandra izgleda i sadržaj pakiranja

Icandra 50 mg/850 mg filmom obložene tablete su žute, ovalne tablete s oznakom „NVR” na jednoj strani i „SEH” na drugoj strani.

Icandra 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete su tamnožute, ovalne tablete s oznakom „NVR” na jednoj strani i „FLO” na drugoj strani.

Icandra je dostupan u pakiranjima od 10, 30, 60, 120, 180 ili 360 filmom obloženih tableta i u višestrukim pakiranjima od 120 (2x60), 180 (3x60) ili 360 (6x60) filmom obloženih tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja i jačine tableta.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

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

Eesti

Novartis Pharma Services
Inc. Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited Tel:
+353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

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

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>