

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Icandra 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes  
Icandra 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

### Icandra 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg vildagliptīna (*Vildagliptinum*) un 850 mg metformīna hidrohlorīda (*Metformini hydrochloridum*) (atbilst 660 mg metformīna).

### Icandra 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg vildagliptīna (*Vildagliptinum*) un 1000 mg metformīna hidrohlorīda (*Metformini hydrochloridum*) (atbilst 780 mg metformīna).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

### Icandra 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes

Dzeltena, ovāla apvalkotā tablete ar slīpām malām, vienā pusē uzdruka "NVR" un otrā pusē "SEH".

### Icandra 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

Tumši dzeltena, ovāla apvalkotā tablete ar slīpām malām, vienā pusē uzdruka "NVR" un otrā pusē "FLO".

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Icandra ir indicēts 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai:

- Icandra ir indicēts pieaugušo slimnieku ārstēšanai, kuri nevar sasniegt pietiekamu glikēmijas kontroli tikai ar maksimāli panesamo iekšķīgi lietojamo metformīna devu vai kuri ir jau ārstēti ar vildagliptīna un metformīna kombināciju atsevišķu tablešu veidā.
- Icandra ir indicēts papildus diētai un fiziskajām aktivitātēm kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem (t.i. trīskāršai kombinētai terapijai) pieaugušajiem pacientiem, kuriem glikēmijas kontrole netiek panākta, lietojot metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumus.
- Icandra ir indicēts papildus diētai un fiziskajām aktivitātēm trīskāršai kombinētai terapijai kopā ar insulīnu, lai uzlabotu glikēmijas kontroli pieaugušajiem pacientiem, kuriem stabila insulīna deva un metformīns monoterapijā nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli.

## 4.2. Devas un lietošanas veids

### Devas

#### Pieaugušie ar normālu nieru darbību (GFĀ $\geq 90$ ml/min)

Icandra antihiperglikēmiskās terapijas deva jāpielago katram pacientam individuāli, pamatojoties uz jau lietoto zāļu dozēšanas režīmu, efektivitāti un panesamību, ka arī nepārsniedzot vildagliptīna maksimālo ieteicamo dienas devu 100 mg. Icandra lietošanu vajadzētu uzsākt ar 50 mg/850 mg vai 50 mg/1000 mg tabletēm divas reizes dienā, lietojot vienu tableti no rīta un otru vakarā.

- Pacientiem, kuriem maksimālās panesamās metformīna devas lietošana monoterapijā nenodrošina pietiekamu (glikēmijas) kontroli:

Icandra sākumdevai vajadzētu nodrošināt 50 mg vildagliptīna divas reizes dienā (kopējā dienas deva 100 mg) plus jau lietotā metformīna deva.

- Pacientiem, kuriem tiek mainīta terapija no vildagliptīna un metformīna kā atsevišķu tablešu vienlaicīgas lietošanas:

Icandra lietošanu vajadzētu uzsākt ar vildagliptīna un metformīna devām, kuras atbilst jau lietotajām.

- Pacientiem, kuriem divkārša kombinētā terapijā ar metformīna un sulfonilurīnvielas atvasinājumiem nenodrošina pietiekamu (glikēmijas) kontroli:

Icandra devām vajadzētu nodrošināt 50 mg vildagliptīna divas reizes dienā (kopējā dienas deva 100 mg) un metformīna devu, kura ir līdzīga lietotajai. Ja Icandra tiek lietots kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem, hipoglikēmijas riska mazināšanai jāapsver mazāku devu lietošana.

- Pacientiem, kuriem divkārša kombinētā terapijā ar maksimālo panesamo metformīna devu un insulīnu nenodrošina pietiekamu (glikēmijas) kontroli:

Icandra devai vajadzētu nodrošināt 50 mg vildagliptīna divas reizes dienā (kopējā dienas deva 100 mg) un metformīna devu, kura ir līdzīga lietotajai.

Nav klīniskas pieredzes par vildagliptīna un metformīna drošību un efektivitāti, lietojot tos trīskāršā kombinētā terapijā ar tiazolidinedionu.

#### Īpašas pacientu grupas

##### Vecāka gadagājuma pacienti ( $\geq 65$ gadi)

Metformīns tiek izvadīts caur nierēm, un gados vecākiem pacientiem ir nosliece uz pavājinātu nieru darbību, tāpēc vecāka gadagājuma pacientiem, kuri lieto Icandra, ir regulāri jākontrolē nieru darbība (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

##### Nieru darbības traucējumi

GFĀ jānovērtē pirms ārstēšanas sākšanas ar metformīnu saturošām zālēm un vismaz reizi gadā ārstēšanas periodā. Pacientiem ar paaugstinātu nieru darbības traucējumu progresēšanas risku un gados vecākiem cilvēkiem nieru darbība jānovērtē biežāk, piemēram, reizi 3–6 mēnešos.

Kopējo maksimālo metformīna dienas devu vajadzētu sadalīt 2–3 dienas devās. Pacientiem ar GFĀ  $< 60$  ml/min pirms metformīna lietošanas sākšanas jāpārskata faktori, kas var palielināt laktacidozes risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja nav pieejamas atbilstoša stipruma Icandra, jāizmanto atsevišķi monokomponenti, nevis fiksētas devas kombinācija.

GFĀ ml/min	Metformīns	Vildagliptīns
60-89	Maksimālā dienas deva ir 3 000 mg Ja nieru darbība pavājinās, jāapsver devas samazināšana.	Devu nav jāpielāgo.
45-59	Maksimālā dienas deva ir 2 000 mg Sākuma deva ir ne vairāk kā puse no maksimālās devas.	Maksimālā kopējā dienas deva ir 50 mg.
30-44	Maksimālā dienas deva ir 1 000 mg. Sākuma deva ir ne vairāk kā puse no maksimālās devas.	
<30	Metformīns ir kontrindicēts	

#### *Aknu darbības traucējumi*

Icandra nedrīkst lietot pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, tai skaitā tiem pacientiem, kuriem pirms ārstēšanas uzsākšanas alanīnaminotransferāzes (ALAT) vai aspartātaminotransferāzes (ASAT) līmenis vairāk kā 3 reizes pārsniedz augšējo normas robežu (ANR) (skatīt 4.3., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

#### *Pediātriskā populācija*

Icandra nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem (< 18 gadi). Icandra drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem (< 18 gadi) nav pierādīta. Dati nav pieejami.

#### Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Icandra lietošana ēšanas laikā vai uzreiz pēc ēšanas var mazināt gastrointestinālos simptomus, kas saistīti ar metformīna lietošanu (skatīt arī 5.2. apakšpunktu).

### **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām
- Jebkurš no akūtas metaboliskās acidozes veidiem (piemēram, laktacidoze, diabētiskā ketoacidoze)
- Diabētiskā pre-koma
- Smaga nieru mazspēja (GFĀ < 30 ml/min) (skatīt 4.4. apakšpunktu)
- Akūti stāvokļi, kas var ietekmēt nieru darbību, piemēram:
  - dehidratācija,
  - smaga infekcija,
  - šoks,
  - intravaskulāra jodu saturošu kontrastvielu ievadīšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Akūta vai hroniska slimība, kas var izraisīt audu hipoksiju, piemēram:
  - sirds vai elpošanas mazspēja,
  - neseno pārciests miokarda infarkts,
  - šoks.
- Aknu darbības traucējumi (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu)
- Akūta alkohola intoksikācija, alkoholisms
- Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu)

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Vispārēji

Icandra nav insulīna aizstājējs pacientiem, kuriem ir vajadzīgs insulīns, un to nedrīkst lietot pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu.

## Laktacidoze

Laktacidoze ir ļoti reta, bet nopietna metaboliska komplikācija, ko visbiežāk novēro akūtas nieru darbības pavājināšanās, kardiorespiratoras slimības vai sepses gadījumā. Akūtas nieru darbības pavājināšanās gadījumā notiek metformīna uzkrāšanās, kas paaugstina laktacidozes risku.

Dehidratācijas (smagas caurejas vai vemšanas, drudža vai samazinātas šķidruma uzņemšanas) gadījumā metformīna lietošana īslaicīgi jāpārtrauc un ieteicams sazināties ar veselības aprūpes speciālistu.

Pacientiem, kuri lieto metformīnu, jāievēro piesardzība, sākot terapiju ar zālēm, kas var ietekmēt nieru darbību (piemēram, antihipertensīviem līdzekļiem, diurētiskiem līdzekļiem un NSPL). Citi laktacidozes riska faktori ir pārmērīga alkohola lietošana, aknu mazspēja, nepietiekami kontrolēts cukura diabēts, ketoze, ilgstoša badošanās, visi stāvokļi, kas saistīti ar hipoksiju, kā arī vienlaikus lietotas zāles, kas varētu izraisīt laktacidozi (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Pacienti un/vai aprūpētāji jāinformē par laktacidozes risku. Laktacidozei raksturīga acidotiska aizdusa, sāpes vēderā, muskuļu krampji, astēnija un hipotermija, kam seko koma. Ja ir aizdomas par laktacidozes simptomiem, pacientam jāpārtrauc metformīna lietošana un nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība. Diagnosticējošos laboratorijas testos vēro pazeminātu pH līmeni asinīs (<7,35), paaugstinātu laktātu līmeni plazmā (>5 mmol/l) un palielinātu anjonu starpību un laktāta/piruvāta attiecību.

### Jodu saturošas kontrastvielas ievadīšana

Intravaskulāra jodu saturošu kontrastvielu ievadīšana var izraisīt kontrastvielas inducētu nefropātiju, kas veicina metformīna uzkrāšanos un paaugstinātu laktacidozes risku. Metformīna lietošana jāpārtrauc pirms radioloģiskā izmeklējuma vai tā laikā, un to nedrīkst atsākt lietot ātrāk kā 48 stundas pēc izmeklējuma, un tikai pēc tam, kad nieru darbība ir atkārtoti pārbaudīta un atzīta par stabilu (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

## Nieru darbība

GFĀ jānovērtē pirms ārstēšanas sākšanas un regulāri ārstēšanas periodā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Metformīna lietošana ir kontraindicēta pacientiem ar GFĀ <30 ml/min, un tā ir īslaicīgi jāpārtrauc, ja konstatēti stāvokļi, kas var ietekmēt nieru darbību (skatīt 4.3. apakšpunktu).

## Aknu darbības traucējumi

Pacientus ar aknu darbības traucējumiem, tai skaitā tos pacientus, kuriem pirms ārstēšanas uzsākšanas ALAT vai ASAT līmenis vairāk kā 3 reizes pārsniedz ANR, nedrīkst ārstēt ar Icandra (skatīt 4.2., 4.3. un 4.8. apakšpunktu).

### Aknu enzīmu līmeņa kontrole

Saistībā ar vildagliptīna lietošanu, retos gadījumos ziņots par aknu darbības traucējumiem (tai skaitā hepatītu). Šajos ziņojumos pacientiem novērotie aknu darbības traucējumi galvenokārt bija asimptomātiski un bez klīniskām komplikācijām; aknu funkcionālo testu (AFT) rezultāti normalizējās pēc terapijas pārtraukšanas. Pirms terapijas ar Icandra uzsākšanas, lai noteiktu sākotnējo līmeni, ieteicams veikt AFT. Terapijas laikā ar Icandra aknu funkcionālos testus ieteicams veikt ik pēc trim mēnešiem pirmajā gadā un periodiski pēc tam. Pacientiem, kuriem paaugstinās transamināžu līmenis, jāveic otrs aknu funkcionālais tests, lai apstiprinātu atradi, un pēc tam šiem pacientiem bieži jāveic AFT, līdz novirze(-s) izzūd. Ja ASAT vai ALAT palielinās līdz 3 reizēm virs ANR vai vairāk, ieteicams pārtraukt ārstēšanu ar Icandra. Pacientiem, kuriem attīstās dzelte vai citi simptomi, kas liecina par aknu darbības traucējumiem, jāpārtrauc Icandra lietošana.

Pēc terapijas ar Icandra pārtraukšanas un AFT rezultātu normalizēšanās, terapiju ar Icandra atsākt nedrīkst.

### Ādas bojājumi

Lietojot vildagliptīnu neklīniskajos toksikoloģijas pētījumos, ziņots par ādas bojājumiem, to vidū par pūšļu un čūlu veidošanos uz pērtiķu ekstremitātēm (skatīt 5.3. apakšpunktu). Lai gan klīniskajos pētījumos netika novērota biežāka ādas bojājumu rašanās, ir maz pieredzes par lietošanu pacientiem ar diabētiskām ādas komplikācijām. Turklāt pēcreģistrācijas periodā tika saņemti ziņojumi par bulloziem un eksfoliatīviem ādas bojājumiem. Tāpēc ieteicama regulāra diabēta slimnieku aprūpe, ādas bojājumu, piemēram, pūšļu un čūlu, rašanās pārbaude.

### Akūts pankreatīts

Vildagliptīna lietošana ir saistīta ar akūta pankreatīta rašanas risku. Pacienti jāinformē par akūta pankreatīta raksturīgāko simptomu.

Ja ir aizdomas par pankreatītu, jāpārtrauc vildagliptīna lietošana; ja diagnoze akūts pankreatīts ir apstiprināta, nevajadzētu atsākt vildagliptīna lietošanu. Jāievēro piesardzība pacientiem ar akūtu pankreatītu anamnēzē.

### Hipoglikēmija

Ir zināms, ka sulfonilurīnvielas atvasinājumi var izraisīt hipoglikēmiju. Pacienti, kuri lieto vildagliptīnu kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem, var būt pakļauti hipoglikēmijas riskam, tāpēc hipoglikēmijas riska mazināšanai jāapsver iespēja lietot mazāku sulfonilurīnvielas atvasinājumu devu.

### Kirurģiskās operācijas

Metformīna lietošana jāpārtrauc pirms operācijām ar vispārējo, spinālo vai epidurālo anestēziju. Ārstēšanu var atsākt ne agrāk kā 48 stundas pēc operācijas vai perorālās barošanas atsākšanas, ja nieru darbība ir atkārtoti pārbaudīta un atzīta par stabilu.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Nav veikti oficiāli mijiedarbības pētījumi ar Icandra. Sekojošie dati atspoguļo pieejamo informāciju par mijiedarbību ar atsevišķām aktīvajām vielām.

### Vildagliptīns

Vildagliptīnam ir maza iespēja izraisīt mijiedarbību ar vienlaikus lietotām zālēm. Vildagliptīns nav citohroma P (CYP) 450 enzīma substrāts un neinhibē un neinducē CYP 450 enzīmus, tāpēc tas nevarētu mijiedarboties ar aktīvajām vielām, kas ir šo enzīmu substrāti, inhibitori vai induktori.

Rezultāti no klīniskajiem pētījumiem, kuros iekšķīgi lietojamie pret diabēta līdzekļi pioglitazons, metformīns un glīburīds tika lietoti kombinācijā ar vildagliptīnu, neliecina par klīniski nozīmīgu farmakokinētisku mijiedarbību mērķa populācijā.

Zāļu-zāļu mijiedarbības pētījumos veseliem indivīdiem, lietojot digoksīnu (P-glikoproteīna substrāts) un varfarīnu (CYP2C9 substrāts) kopā ar vildagliptīnu, nav atklāta klīniski nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība.

Ar amlodipīnu, ramiprilu, valsartānu un simvastatīnu tika veikti zāļu-zāļu mijiedarbības pētījumi veseliem indivīdiem. Šajos pētījumos pēc lietošanas vienlaikus ar vildagliptīnu klīniski nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība netika novērota. Tomēr tas nav noskaidrots mērķa populācijā.

### Kombinācija ar AKE-inhibitoriem

Pacientiem, kuri vienlaikus lieto AKE-inhibitorus, ir iespējams paaugstināts angioedēmas risks (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Tāpat kā citām iekšķīgi lietojamām pret diabēta zālēm, vildagļiptīna hipoglikemizējošo darbību var mazināt noteiktas aktīvās vielas, to vidū tiazīdi, kortikosteroīdi, vairogdziedzera preparāti un simpatomimētiskie līdzekļi.

### Metformīns

#### Vienlaicīga lietošana nav ieteicama

##### *Alkohols*

Alkohola intoksikācija ir saistīta ar paaugstinātu laktacidozes risku, jo īpaši badošanās, nepietiekama uztura vai aknu darbības traucējumu gadījumos.

##### *Jodu saturošas kontrastvielas*

Metformīna lietošana jāpārtrauc pirms radioloģiskā izmeklējuma vai tā laikā, un to nedrīkst atsākt lietot ātrāk kā 48 stundas pēc izmeklējuma, un tikai pēc tam, kad nieru darbība ir atkārtoti pārbaudīta un atzīta par stabilu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

##### *Katjonu aktīvās vielas*

Katjonu aktīvās vielas, kas tiek izvadītas nieru kanāliņu sekrēcijā (piemēram, cimetidīns), var mijiedarboties ar metformīnu, konkurējot par kopējām nieru kanāliņu transporta sistēmām, tādēļ var palēnināties metformīna eliminācija, kas var palielināt laktacidozes risku. Pētījums veselīgiem brīvprātīgajiem parādīja, ka cimetidīns, lietots pa 400 mg divreiz dienā, palielināja metformīna sistēmisko iedarbību (AUC) par 50%. Tāpēc, kad vienlaikus tiek lietotas nieru kanāliņu sekrēcijā izvadītas katjonu zāles, jāapsver stingra glikēmijas kontrole, devas pielāgošana ieteikto devu ietvaros un diabēta ārstēšanas koriģēšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Zāļu kombinācijas, kuru lietošanas gadījumā nepieciešams ievērot piesardzību

Dažas zāles var nelabvēlīgi ietekmēt nieru darbību un paaugstināt laktacidozes risku, piemēram, NSPL, ieskaitot selektīvos ciklooksigenāzes (COX) II inhibitorus, AKE inhibitori, angiotenzīna II receptoru antagonisti un diurētiskie līdzekļi, it sevišķi cilpas diurētiskie līdzekļi. Sākot terapiju vai lietojot šīs zāles kombinācijā ar metformīnu, nepieciešams rūpīgi monitorēt nieru darbību.

Glikokortikoidiem, beta-2 agonistiem un diurētiskām pašiem piemīt iekšēja hiperglikēmiska aktivitāte. Pacients par to ir jāinformē un jāveic biežāka glikozes līmeņa kontrole asinīs, īpaši ārstēšanas sākumā. Ja nepieciešams, Icandra deva vienlaicīgās terapijas laikā un pēc tās pārtraukšanas var būt jāpielāgo.

Angiotenzīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitori var pazemināt glikozes līmeni asinīs. Ja nepieciešams, terapijas laikā ar citām zālēm un pēc tās pārtraukšanas jāpielāgo antihiperglikemizējošo zāļu deva.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Grūtniecība

Pietiekami dati par Icandra lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Ar vildagļiptīnu veiktie pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti lielās devās. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda metformīna reproduktīvo toksicitāti. Ar vildagļiptīnu un metformīnu veikti pētījumi dzīvniekiem neliecina par teratogenitātes pazīmēm, bet ir toksiska ietekme uz augli māītei toksiskās devās (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Icandra grūtniecības laikā nevajadzētu lietot.

## Barošana ar krūti

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par metformīna un vildagliptīna izdalīšanos pienā. Nav zināms, vai vildagliptīns izdalās cilvēka pienā, bet metformīns izdalās mātes pienā cilvēkam nelielā daudzumā. Dēļ iespējamā ar metformīnu saistītā jaundzimušā hipoglikēmijas riska un informācijas trūkuma par vildagliptīna lietošanu cilvēkiem, Icandra nav ieteicams bērna barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

## Fertilitāte

Nav veikti pētījumi par Icandra ietekmi uz auglību cilvēkam (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti, kuriem kā nevēlama blakusparādība var attīstīties reibonis, jāizvairās no transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Ar Icandra nav veikti terapeitiski klīniski pētījumi. Tomēr ir pierādīta Icandra bioekvivalence ar vienlaikus lietotu vildagliptīnu un metformīnu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šeit sniegtie dati attiecas uz vienlaicīgu vildagliptīna un metformīna lietošanu, kad vildagliptīns tika pievienots metformīna terapijai. Nav bijuši pētījumi, kad metformīns tiktu pievienots vildagliptīnam.

## Drošuma profila kopsavilkums

Vairums blakusparādību bija vieglas un pārejošas, ārstēšana nebija jāpārtrauc. Netika atklāta nekāda sakarība starp blakusparādībām un vecumu, etnisko piederību, lietošanas ilgumu vai dienas devu.

Saistībā ar vildagliptīna lietošanu, retos gadījumos ziņots par aknu darbības traucējumiem (tai skaitā hepatītu). Šajos ziņojumos pacientiem novērotie aknu darbības traucējumi galvenokārt bija asimptomātiski un bez klīniskām komplikācijām; aknu funkcionālo testu rezultāti normalizējās pēc terapijas pārtraukšanas. Dati no kontrolētiem monoterapijas un papildterapijas pētījumiem, kas ilga līdz pat 24 nedēļām, ALAT vai ASAT paaugstināšanās  $\geq 3$  reizes virs ANR (ko klasificē kā vismaz 2 secīgos mērījumos esošu vai terapijas beigu vizītē novērotu) biežums bija 0,2%, 0,3% un 0,2%, lietojot attiecīgi 50 mg vildagliptīna vienu reizi dienā, 50 mg vildagliptīna divas reizes dienā un salīdzinošu terapiju. Šī transamināžu paaugstināšanās parasti bija asimptomātiska, neprogresējoša un nebija saistīta ar holestāzi vai dzelti.

Lietojot vildagliptīnu, ziņots par reti angioedēmas gadījumiem – tikpat bieži kā salīdzinošajā terapijā. Par lielāko daļu gadījumu tika ziņots, kad vildagliptīns tika lietots kombinācijā ar AKE inhibitoru. Vairums gadījumu bija viegli izteikti, un traucējums izzuda, turpinot ārstēšanu ar vildagliptīnu.

## Tabulā apkopoto nevēlamo blakusparādību saraksts

Blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem, kuri dubultmaskētos pētījumos saņēma vildagliptīnu monoterapijā un papildterapijā, norādītas tālāk pa orgānu sistēmu grupām un pēc absolūtā sastopamības biežuma. Blakusparādības, kas norādītas 5. tabulā, pamatojas uz Eiropas Savienībā apstiprinātā metformīna zāļu apraksta pieejamo informāciju. Sastopamība definēta kā ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10000$  līdz  $< 1/1000$ ); ļoti reti ( $< 1/10000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.



**1. tabula. Blakusparādības, par kurām dubultmaskētos pētījumos ziņots pacientiem, kuri saņēma 100 mg vildagliptīna dienā kā papildterapiju metformīnam, salīdzinājumā ar placebo plus metformīnu (N=208)**

<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>	
Bieži	Hipoglikēmija
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	
Bieži	Trīce
Bieži	Galvassāpes
Bieži	Reibonis
Retāk	Nogurums
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	
Bieži	Slikta dūša

*Atsevišķu blakusparādību raksturojums*

Kontrolētos klīniskos pētījumos ar vildagliptīna 100 mg dienā plus metformīna kombināciju netika ziņots par lietošanas pārtraukšanu blakusparādību dēļ ne vildagliptīna 100 mg dienā plus metformīna, ne placebo plus metformīna terapijas grupās.

Klīniskajos pētījumos hipoglikēmiju novēroja bieži pacientiem, kuri saņēma vildagliptīnu kombinācijā ar metformīnu (1%), un retāk pacientiem, kuri saņēma placebo + metformīnu (0,4%). Vildagliptīna grupās par smagiem hipoglikēmijas gadījumiem netika ziņots.

Klīniskajos pētījumos, pievienojot vildagliptīnu 100 mg dienā metformīnam, nenovēroja ķermeņa masas izmaiņas salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem (+0,2 kg vildagliptīna grupā un attiecīgi -1,0 kg placebo grupā).

Klīniskajos pētījumos, kas ilga vismaz 2 gadus, vildagliptīnu pievienojot metformīnam, nekonstatēja citas blakusparādības vai citus neparedzētus riskus.

*Kombinācija ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem*

**2. tabula. Blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem, kuri saņēma 50 mg vildagliptīna divas reizes dienā kombinācijā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumiem (N=157)**

<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>	
Bieži	Hipoglikēmija
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	
Bieži	Reibonis, trīce
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	
Bieži	Hiperhidroze
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>	
Bieži	Astēnija

*Atsevišķu blakusparādību raksturojums*

Netika ziņots par lietošanas pārtraukšanu blakusparādību dēļ vildagliptīna + metformīna + glimepirīda terapijas grupā salīdzinājumā ar 0,6% placebo + metformīna + glimepirīda terapijas grupā.

Hipoglikēmijas gadījumi tika novēroti bieži abās terapijas grupās (5,1% vildagliptīna + metformīna + glimepirīda terapijas grupā salīdzinājumā ar 1,9% placebo + metformīna + glimepirīda terapijas grupā). Tika ziņots par vienu smagas hipoglikēmijas gadījumu vildagliptīna grupā.

Ietekme uz vidējo ķermeņa masu pētījuma beigās bija neitrāla (+0,6 kg vildagliptīna grupā un -0,1 kg placebo grupā).

### Kombinācija ar insulīnu

#### **3. tabula. Blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem, kuri dubultmaskētos pētījumos dienā saņēma 100 mg vildagliptīna kombinācijā ar insulīnu (ar vai bez metformīna) (N=371)**

<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>	
Bieži	Pazemināts glikozes līmenis asinīs
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	
Bieži	Galvassāpes, drebuļi
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	
Bieži	Slikta dūša, gastroezofageālā refluksa slimība
Retāk	Caureja, vēdera uzpūšanās

#### *Atsevišķu blakusparādību raksturojums*

Kontrolētos klīniskos pētījumos, lietojot vildagliptīnu 50 mg divas reizes dienā kombinācijā ar insulīnu, ar vai bez vienlaicīgas metformīna lietošanas, lietošanas pārtraukšanas gadījumu skaits blakusparādību dēļ bija 0,3% vildagliptīna terapijas grupā, un netika ziņots par lietošanas pārtraukšanu placebo terapijas grupā.

Hipoglikēmijas gadījumu biežums bija līdzīgs abās terapijas grupās (14,0% vildagliptīna grupā salīdzinājumā ar 16,4% placebo grupā). Par smagas hipoglikēmijas izpausmēm tika ziņots diviem pacientiem vildagliptīna grupā un 6 pacientiem placebo grupā.

Pētījuma beigās ietekme uz vidējo ķermeņa masu bija neitrāla (+0,6 kg salīdzinājumā ar sākuma vērtībām vildagliptīna grupā, un nekādu izmaiņu ķermeņa masas rādītājos placebo grupā).

#### Papildu informācija par fiksētā kombinētā preparāta atsevišķajām aktīvajām vielām

#### Vildagliptīns

#### **4. tabula Blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem, kuri saņēma 100 mg vildagliptīna dienā monoterapijas veidā dubultmaskētos pētījumos (N=1 855)**

<b>Infekcijas un infestācijas</b>	
Ļoti reti	Augšējo elpošanas ceļu infekcija
Ļoti reti	Nazofaringīts
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>	
Retāk	Hipoglikēmija
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	
Bieži	Reibonis
Retāk	Galvassāpes
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>	
Retāk	Perifēriska tūska
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	
Retāk	Aizcietējums
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	
Retāk	Artralģija

#### *Atsevišķu blakusparādību raksturojums*

Kopējais izstāšanās gadījumu skaits no kontrolētas monoterapijas pētījumiem blakusparādību dēļ pacientiem, kuri tika ārstēti ar vildagliptīnu pa 100 mg dienā (0,3%), nebija lielāks kā placebo (0,6%) vai salīdzinošu preparātu lietošanas gadījumā (0,5%).

Salīdzinošos kontrolētos monoterapijas pētījumos par hipoglikēmiju tika ziņots retāk - 0,4% (7 no 1 855) pacientu, kas tika ārstēti ar 100 mg vildagliptīna dienā, salīdzinot ar 0,2% (2 no 1 082)

pacientu grupās, kas tika ārstētas ar aktīvu salīdzinošu preparātu vai placebo, un netika ziņots par nopietniem vai smagiem gadījumiem.

Klīniskajos pētījumos, lietojot monoterapijā vildagliptīnu 100 mg dienā, nenovēroja ķermeņa masas izmaiņas salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem (-0,3 kg vildagliptīna grupā un attiecīgi -1,3 kg placebo grupā).

Klīniskajos pētījumos, kas ilga vismaz 2 gadus, lietojot vildagliptīnu monoterapijā, nekonstatēja citas blakusparādības vai citus neparedzētus riskus.

### Metformīns

#### **5. tabula Metformīna blakusparādības**

<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>	
Ļoti reti	B <sub>12</sub> vitamīna uzsūkšanās samazināšanās un laktacidoze*
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	
Bieži	Metāliska garša
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	
Ļoti bieži	Slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes vēderā un ēstgribas zudums
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>	
Ļoti reti	Aknu funkcionālo testu rezultātu novirzes vai hepatīts**
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	
Ļoti reti	Ādas reakcijas, piemēram, eritēma, nieze un nātrene
* B <sub>12</sub> vitamīna uzsūkšanās samazināšanās ar līmeņa pazemināšanos serumā ilgstoši ar metformīnu ārstētiem pacientiem novērota ļoti reti. Ja pacientam tiek atklāta megaloblastiska anēmija, ieteicams apsvērt šādu etioloģiju.	
**Ziņots par atsevišķiem aknu funkcionālo testu rezultātu noviržu gadījumiem vai hepatītu, kas izzuda pēc metformīna lietošanas pārtraukšanas.	

Ar kuņģa-zarnu traktu saistītās nevēlamās blakusparādības visbiežāk attīstās uzsākot ārstēšanu un lielākajā daļā gadījumu izzuda ārstēšanas laikā. Lai novērstu šo blakusparādību rašanos, metformīnu ieteicams lietot 2 dienas devās kopā ar maltīti vai uzreiz pēc ēdienreizes. Arī lēna devas palielināšana var uzlabot kuņģa-zarnu trakta panesamību.

### Pēcregistrācijas pieredze

#### **6. tabula Pēcregistrācijas periodā novērotās nevēlamās blakusparādības**

<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	
Nav zināmi	Pankreatīts
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>	
Nav zināmi	Hepatīts (atgriezenisks līdz ar zāļu lietošanas pārtraukšanu) Izmaiņas aknu funkcionālajos testos (atgriezeniski līdz ar zāļu lietošanas pārtraukšanu)
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	
Nav zināmi	Muskuļu sāpes
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	
Nav zināmi	Nātrene Eksfoliatīvi un bulozi ādas bojājumi, tai skaitā bulozs pemfigoīds

## Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### **4.9. Pārdozēšana**

Nav pieejami dati par Icandra pārdozēšanu.

#### Vildagliptīns

Ir maz informācijas par vildagliptīna pārdozēšanu.

#### Simptomi

Informācija par iespējamām vildagliptīna pārdozēšanas simptomiem iegūta no pieaugošu devu panesamības pētījuma veselīgiem indivīdiem, kuri lietoja vildagliptīnu 10 dienas. 400 mg devas lietošanas laikā bija trīs muskuļu sāpju gadījumi un atsevišķi vieglas un pārejošas parestēzijas, drudzis, tūskas un pārejošas lipāzes līmeņa paaugstināšanās gadījumi. 600 mg devas lietošanas laikā vienam indivīdam atklāja pēdu un roku tūsku un paaugstinātu kreatīna fosfokināzes (KFK), ASAT, C-reaktīvā proteīna (CRP) un mioglobīna līmeni. Trīs citiem indivīdiem attīstījās pēdu tūska ar parestēziju divos gadījumos. Visi simptomi un laboratorijas rezultātu novirzes pēc pētījuma zāļu lietošanas pārtraukšanas izzuda bez ārstēšanas.

#### Metformīns

Liela metformīna pārdozēšana (vai vienlaikus pastāvošs laktacidozes risks) var izraisīt laktacidozi, kas ir neatliekami stacionārā ārstējams medicīniskais stāvoklis.

#### Ārstēšana

Efektīvākais metformīna izvadīšanas paņēmiens ir hemodialīze. Taču vildagliptīnu nevar izvadīt hemodialīzē, lai gan nozīmīgāko hidrolīzes metabolītu (LAY 151) var. Ieteicama uzturoša ārstēšana.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles cukura diabēta ārstēšanai, perorālo hipoglikemizējošo līdzekļu kombinācijas, ATĶ kods: A10BD08

#### Darbības mehānisms

Icandra apvieno divus antihiperglikēmiskus līdzekļus ar papildinošu darbības mehānismu, kas uzlabo glikēmijas kontroli pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu – vildagliptīnu, salīņu darbības uzlabotāju grupas pārstāvi, un metformīna hidrohlorīdu, biguanīdu grupas pārstāvi.

Vildagliptīns, kurš pieder salīņu darbības uzlabotāju grupai, ir spēcīgs un selektīvs dipeptidil-peptidāzes-4 (DPP-4) inhibitors. Metformīns galvenokārt darbojas, samazinot endogēno glikozes veidošanu aknās.

## Farmakodinamiskā iedarbība

### Vildagliptīns

Vildagliptīns galvenokārt darbojas, inhibējot dipeptil-eptidāzi-4 (DPP-4) – enzīmu, kas nosaka inkretīna hormonu GLP-1 (glikagonam līdzīgā peptīda-1) un GIP (glikozes atkarīgā insulīntropiskā polipeptīda) šķelšanu.

Vildagliptīna lietošana izraisa strauju un pilnīgu DPP-4 aktivitātes inhibīciju, kas savukārt izraisa paaugstinātu inkretīna hormonu GLP-1 un GIP endogēno līmeni tukšā dūšā un pēc ēšanas.

Paaugstinot šo inkretīna hormonu endogēno līmeni, vildagliptīns palielina beta šūnu jutību pret glikozi, kas izraisa pastiprinātu no glikozes atkarīgo insulīna sekrēciju. Ārstēšana ar vildagliptīnu pa 50-100 mg dienā pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu nozīmīgi uzlaboja beta šūnu funkcijas marķierus, to vidū HOMA- $\beta$  (*Homeostasis Model Assessment* – $\beta$ ), proinsulīna un insulīna attiecību un beta šūnu atbildreakcijas rādītājus bieži par paraugu izmantotā maltītes panesamības testā. Individīdiem bez cukura diabēta (ar normālu glikēmiju) vildagliptīns nestimulē insulīna sekrēciju un nepazemina glikozes līmeni.

Paaugstinot endogēnā GLP-1 līmeni, vildagliptīns arī palielina alfa šūnu jutību pret glikozi, kas izraisa glikozei atbilstošu glikagona sekrēciju.

Pastiprinātā insulīna/glikagona attiecības palielināšanās hiperglikēmijas laikā paaugstinātā inkretīna hormona līmeņa dēļ izraisa glikozes izstrādes mazināšanos aknās tukšā dūšā un pēc ēšanas, kas savukārt pazemina glikēmiju.

Zināmā paaugstinātā GLP-1 līmeņa ietekme uz kuņģa iztukšošanās palēnināšanu ārstēšanas laikā ar vildagliptīnu nav novērota.

### Metformīns

Metformīns ir biguanīds ar antihiperglikēmisku iedarbību, kas pazemina gan bazālo, gan glikozes līmeni plazmā pēc ēšanas. Tas nestimulē insulīna sekrēciju, tāpēc neizraisa hipoglikēmiju vai nepalielina ķermeņa masu.

Metformīns var izraisīt glikozes līmeņa pazemināšanos triju mehānismu veidā:

- mazinot glikozes veidošanos aknās, inhibējot glikoneoģenēzi un glikogenolīzi;
- muskuļos, mēreni pastiprinot jutību pret insulīnu, uzlabo perifēro glikozes iekļūšanu šūnās un izmantošanu;
- kavējot glikozes uzsūkšanos zarnās.

Metformīns stimulē intracelulāro glikogēna sintēzi, iedarbojoties uz glikogēna sintāzi un palielinot specifisku membrānas glikozes transportvielu (GLUT-1 un GLUT-4) tipu transportēšanas kapacitāti.

Neatkarīgi no ietekmes uz glikēmiju metformīnam ir labvēlīga ietekme uz lipīdu metabolismu cilvēkiem. Tas terapeitiskās devās pierādīts kontrolētos vidēji ilgus vai ilgstošos klīniskos pētījumos: metformīns pazemina kopējā holesterīna, ZBL holesterīna un triglicerīdu līmeni serumā.

Prospektīvais, nejaušinātais UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*) pētījums parādījis ilgtermiņa intensīvas glikozes līmeņa kontroles labvēlīgo ietekmi 2. tipa cukura diabēta gadījumā. Rezultātu analīze pacientiem ar lieko ķermeņa masu, kuri ārstēti ar metformīnu pēc neveiksmīgas vienas pašas diētas ievērošanas, parādīja:

- nozīmīgu jebkādu ar cukura diabētu saistītu komplikāciju absolūtā riska mazināšanos metformīna grupā (29,8 gadījumi/1 000 pacientgados) salīdzinājumā tikai ar diētu (43,3 gadījumi/1 000 pacientgados),  $p=0,0023$  un salīdzinājumā ar apvienoto sulfonilurīnvielas atvasinājumu un insulīna monoterapijas grupu (40,1 gadījumi/1 000 pacientgados),  $p=0,0034$ ;
- nozīmīgu absolūtā ar cukura diabētu saistītās mirstības riska samazināšanos: metformīnam 7,5 gadījumi/1 000 pacientgados, tikai diētai 12,7 gadījumi/1 000 pacientgados,  $p=0,017$ ;
- nozīmīgu absolūtā kopējās mirstības riska samazināšanos: metformīnam 13,5 gadījumi/1 000 pacientgados salīdzinājumā tikai ar diētu 20,6 gadījumi/1 000 pacientgados ( $p=0,011$ ) un salīdzinājumā ar apvienoto sulfonilurīnvielas atvasinājumu un insulīna monoterapijas grupu 18,9 gadījumi/1 000 pacientgados ( $p=0,021$ );
- nozīmīgu absolūtā miokarda infarkta riska samazināšanos: metformīnam 11 gadījumi/1 000 pacientgados, tikai diētai 18 gadījumi/1 000 pacientgados ( $p=0,01$ ).

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

Vildagliptīna pievienošana pacientiem, kuriem glikēmijas kontrole bija neapmierinoša, neskatoties uz ārstēšanu ar metformīna monoterapiju, pēc 6 ārstēšanas mēnešiem izraisīja papildus statistiski nozīmīgu vidējo HbA<sub>1c</sub> pazemināšanos salīdzinājumā ar placebo (atšķirība starp grupām bija -0,7% - -1,1% attiecīgi 50 mg un 100 mg vildagliptīna lietošanas gadījumā). Pacientu daļa, kuri sasniedza HbA<sub>1c</sub> pazemināšanos  $\geq 0,7\%$ , salīdzinot ar sākumstāvokli, bija statistiski nozīmīgi lielāka abās vildagliptīna plus metformīna grupās (attiecīgi 46% un 60%), salīdzinot ar metformīna plus placebo grupu (20%).

24 nedēļas ilgā klīniskā pētījumā pacientiem, kuriem slimības kontrole netika panākta lietojot metformīnu (vidējā dienas deva: 2020 mg), salīdzināja vildagliptīnu (50 mg divas reizes dienā) ar pioglitazonu (30 mg vienreiz dienā). Pacientiem ar HbA<sub>1c</sub> sākumstāvoklī 8,4% vidējais samazinājums bija -0,9%, vildagliptīnu pievienojot metformīnam, un -1,0%, pioglitazonu pievienojot metformīnam. Pacientiem, kuriem pioglitazonu pievienoja metformīnam, ķermeņa masa palielinājās vidēji par +1,9 kg, salīdzinot ar pacientiem, kuriem ķermeņa masa palielinājās vidēji par +0,3 kg, ja metformīnam pievienoja vildagliptīnu.

Klīniskajā pētījumā, kas ilga 2 gadus, pacientiem, kurus ārstēja ar metformīnu (vidējā dienas deva: 1894 mg), salīdzināja vildagliptīnu (50 mg divas reizes dienā) ar glimepirīdu (līdz 6 mg/dienā – vidējā deva 2 gadu laikā: 4,6 mg). Salīdzinot ar vidējo sākumstāvokļa HbA<sub>1c</sub> 7,3%, pēc viena gada ārstēšanas vidējais HbA<sub>1c</sub> samazinājums bija -0,4%, vildagliptīnu pievienojot metformīnam, un -0,5% glimepirīdu pievienojot metformīnam. Ķermeņa masas izmaiņas bija -0,2 kg vildagliptīna grupā, salīdzinot ar +1,6 kg glimepirīda grupā. Hipoglikēmijas gadījumu skaits vildagliptīna grupā bija ievērojami zemāks (1,7%), salīdzinot ar glimepirīda grupu (16,2%). Sasniedzot pētījuma mērķuzstādījumu (2 gadi), abās terapijas grupās HbA<sub>1c</sub> vērtības atbilda sākotnējam līmenim un saglabājās atšķirības ķermeņa masas izmaiņu un hipoglikēmijas gadījumu biežuma rādītājos.

52 nedēļas ilgā klīniskā pētījumā pacientiem, kuriem slimības kontrole netika panākta lietojot metformīnu (sākumstāvokļa metformīna deva 1928 mg/dienā), salīdzināja vildagliptīnu (50 mg divas reizes dienā) ar gliklazīdu (vidējā dienas deva: 229,5 mg). Pēc 1 gada ārstēšanas vidējais HbA<sub>1c</sub> samazinājums bija -0,81%, lietojot metformīnu kopā ar vildagliptīnu (vidējā HbA<sub>1c</sub> sākumstāvokļa vērtība 8,4%), un -0,85%, lietojot metformīnu kopā ar gliklazīdu (vidējā HbA<sub>1c</sub> sākumstāvokļa vērtība 8,5%); līdzvērtīga efektivitāte netika statistiski apstiprināta (95% TI -0,11 – 0,20). Ķermeņa masas izmaiņas bija +0,1 kg vildagliptīna grupā salīdzinot ar +1,4 kg gliklazīda grupā.

24 nedēļas ilgā klīniskā pētījumā pacientiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši medikamentozu ārstēšanu, izvērtēja vildagliptīna un metformīna fiksētas devas kombinācijas lietošanas efektivitāti sākotnējā ārstēšanā (devu pakāpeniski titrējot līdz 50 mg/500 mg divas reizes dienā vai 50 mg/1000 mg divas

reizes dienā). Vildagliptīns/metformīns 50 mg/1000 mg divas reizes dienā samazināja HbA<sub>1c</sub> par -1,82%, vildagliptīns/metformīns 50 mg/500 mg divas reizes dienā samazināja HbA<sub>1c</sub> par -1,61%, metformīns 1000 mg divas reizes dienā samazināja HbA<sub>1c</sub> par -1,36% un vildagliptīns 50 mg divas reizes dienā samazināja HbA<sub>1c</sub> par -1,09%, salīdzinot ar vidējo HbA<sub>1c</sub> sākumstāvoklī 8,6%. Pacientiem ar HbA<sub>1c</sub> sākumstāvoklī  $\geq 10,0\%$  novēroja vēl lielāku samazinājumu.

Tika veikts 24 nedēļas ilgs, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums 318 pacientiem, lai izvērtētu vildagliptīna (50 mg divas reizes dienā) efektivitāti un drošumu kombinācijā ar metformīnu ( $\geq 1500$  mg dienā) un glimepirīdu ( $\geq 4$  mg dienā). Vildagliptīns kombinācijā ar metformīnu un glimepirīdu būtiski samazināja HbA<sub>1c</sub>, salīdzinot ar placebo. Pēc placebo koriģētais vidējais samazinājums no sākotnējās vidējās HbA<sub>1c</sub> vērtības 8,8% bija -0,76%.

Tika veikts 24 nedēļas ilgs, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums 449 pacientiem, lai izvērtētu vildagliptīna (50 mg divas reizes dienā) efektivitāti un drošumu kombinācijā ar stabilu bazālā vai jauktā insulīna devu (vidējā dienas deva 41 vienības) un vienlaicīgu metformīna lietošanu (N=276) vai bez vienlaicīgas metformīna lietošanas (N=173). Vildagliptīns kombinācijā ar insulīnu būtiski samazināja HbA<sub>1c</sub>, salīdzinot ar placebo. Kopējā pētījuma populācijā pēc placebo koriģētais vidējais samazinājums no sākotnējās vidējās HbA<sub>1c</sub> vērtības 8,8% bija -0,72%. Apakšgrupās, kurās pacienti tika ārstēti ar insulīnu ar vai bez vienlaicīgas metformīna lietošanas, pēc placebo koriģētais vidējais HbA<sub>1c</sub> samazinājums bija attiecīgi -0,63% un -0,84%. Kopējā pētījuma populācijā hipoglikēmijas gadījumu biežums bija attiecīgi 8,4% un 7,2% vildagliptīna un placebo grupās. Pacientiem, kuri saņēma vildagliptīnu, nenovēroja ķermeņa masas pieaugumu (+0,2 kg), kaut gan tiem, kuri saņēma placebo, novēroja ķermeņa masas samazinājumu (-0,7 kg).

Citā 24 nedēļas ilgā pētījumā pacientiem ar stipri progresējošu 2. tipa cukura diabētu un ar nepietiekamu (glikēmijas) kontroli, lietojot insulīnu (īsas vai garākas darbības, vidējā insulīna deva 80 SV/dienā), vidējā HbA<sub>1c</sub> samazinājuma statistiskā ticamība pēc vildagliptīna (50 mg divas reizes dienā) pievienošanas insulīnam bija lielāka, nekā pacientiem, kas saņēma placebo plus insulīnu (0,5% salīdzinājumā ar 0,2%). Hipoglikēmijas gadījumu biežums bija mazāks vildagliptīna grupā nekā placebo grupā (22,9% salīdzinājumā ar 29,6%).

#### Sirds-asinsvadu risks

Veikta neatkarīgu un prospektīvu neatkarīgi izvērtētu sirds-asinsvadu notikumu meta analīze par 37 III un IV fāzes, līdz 2 gadu ilgiem monoterapijas un kombinētas terapijas klīniskiem pētījumiem (vidējais vildagliptīna iedarbības ilgums 50 nedēļas, salīdzinājuma zālēm – 49 nedēļas), kas pierādīja, ka ārstēšana ar vildagliptīnu nav saistīta ar paaugstinātu sirds-asinsvadu risku, salīdzinot ar salīdzinājuma zālēm. Neatkarīgi izvērtētu būtisku nevēlamu sirds-asinsvadu notikumu (MACE – *major adverse cardiovascular events*), ieskaitot akūtu miokarda infarktu, insultu vai kardiovaskulāru nāvi, bija līdzīgs vildagliptīnam salīdzinājumā ar kombinētu terapiju ar aktīvu vielu un placebo saturošām salīdzinājuma zālēm [*Mantel–Haenszel* riska attiecība (M-H RR) 0,82 (95% TI 0,61-1,11)]. MACE radās 83 no 9 599 (0,86%) ar vildagliptīnu ārstētiem pacientiem un 85 no 7 102 (1,2%) ar salīdzinājuma zālēm ārstētiem pacientiem. Katra atsevišķa MACE komponenta izvērtējums neuzrādīja palielinātu risku (līdzīga M-H RR). Par apstiprinātiem sirds mazspējas (SM) notikumiem, ko definēja kā SM, kuras gadījumā nepieciešama stacionāra, vai no jauna radusies SM, ziņoja 41 (0,43%) ar vildagliptīnu ārstētiem pacientiem un 32 (0,45%) ar salīdzinājuma zālēm ārstētiem pacientiem, kuriem M-H RR bija 1,08 (95% TI 0,68-1,70).

#### Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus vildagliptīnam kombinācijā ar metformīnu visās pediatrikās populācijas apakšgrupās pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Icandra

#### Uzsūkšanās

Pierādīta bioekvivalence starp Icandra trīs devās (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg un 50 mg/1000 mg) un nefiksēto vildagliptīna un metformīna hidrohlorīda tablešu kombināciju atbilstošās devās.

Uzturs neietekmē vildagliptīna uzsūkšanās apjomu un ātrumu no Icandra. Metformīna uzsūkšanās apjoms un ātrums no Icandra 50 mg/1000 mg bija samazināts, lietojot kopā ar uzturu, par ko liecina  $C_{\max}$  samazināšanās par 26%, AUC samazināšanās par 7% un aizkavētais  $T_{\max}$  (2,0–4,0 h).

Tālāk sniegtie apgalvojumi atspoguļo atsevišķu Icandra aktīvo vielu farmakokinētiskās īpašības.

### Vildagliptīns

#### Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas tukšā dūšā vildagliptīns ātri uzsūcas, maksimālo koncentrāciju plazmā sasniedzot pēc 1,7 stundām. Uzturs nedaudz aizkavē laiku līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai plazmā līdz 2,5 stundām, bet nemaina kopējo iedarbību (AUC). Vildagliptīna lietošana kopā ar uzturu izraisīja  $C_{\max}$  pazemināšanos (19%), salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Tomēr pārmaiņu izteiktība nav klīniski nozīmīga, tāpēc vildagliptīnu var lietot gan kopā ar uzturu, gan atsevišķi. Absolūtā biopieejamība ir 85%.

#### Izkliede

Vildagliptīns maz saistās ar plazmas olbaltumiem (9,3%) un vienmērīgi izkļiedējas starp plazmu un eritrocītiem. Vildagliptīna vidējais izkļiedes tilpums līdzsvara stāvoklī pēc intravenozas ievadīšanas ( $V_{ss}$ ) ir 71 litrs, kas liecina par ekstravaskulāru izkļiedi.

#### Biotransformācija

Metabolisms ir nozīmīgākais vildagliptīna eliminācijas ceļš cilvēkam, veidojot 69% no devas. Svarīgākais metabolīts (LAY 151) ir farmakoloģiski neaktīvs, tas ir cianīda daļas hidrolīzes produkts, kas veido 57% no devas, otrs ir amīda hidrolīzes produkts (4% no devas). Pamatojoties uz *in vivo* pētījumu žurkām bez DPP-4, DPP-4 ir daļēji iesaistīts vildagliptīna hidrolīzē. Vildagliptīnu CYP 450 enzīmi nemetabolizē kvantitatīvi nosakāmā daudzumā, un, attiecīgi uzskata, ka vildagliptīna metabolisko klīrensu neietekmē lietošana vienlaikus ar CYP 450 inhibitoriem un/vai induktoriem. *In vitro* pētījumos pierādīts, ka vildagliptīns neinhibē/neinducē CYP 450 enzīmus. Tāpēc nav domājams, ka vildagliptīns ietekmēs vienlaikus lietoto CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 vai CYP 3A4/5 metabolizēto zāļu metabolisko klīrensu.

#### Eliminācija

Pēc iekšķīgas [ $^{14}\text{C}$ ] vildagliptīna lietošanas aptuveni 85% devas tiek izvadīti urīnā un 15% devas tiek izvadīti izkārnījumos. Neizmainīta vildagliptīna izvadīšana caur nierēm ir 23% devas pēc iekšķīgas lietošanas. Pēc intravenozas ievadīšanas veseliem indivīdiem vildagliptīna kopējais plazmas un nieru klīrenss ir attiecīgi 41 un 13 l/h. Vidējais eliminācijas pusperiods pēc intravenozas ievadīšanas ir aptuveni 2 stundas. Eliminācija pusperiods pēc iekšķīgas lietošanas ir aptuveni 3 stundas.

#### Linearitāte/nelinearitāte

Vildagliptīna  $C_{\max}$  un laukums zem plazmas koncentrācijas un laika līknes (AUC) terapeitisko devu robežās palielinās aptuveni atbilstoši devai.

#### Raksturojums pacientiem

Dzimums: starp vīriešu un sieviešu kārtas veseliem indivīdiem plašās vecuma robežās un ar dažādu ķermeņa masas indeksu (KMI) nav novērotas klīniski nozīmīgas vildagliptīna farmakokinētikas atšķirības. Vildagliptīna izraisīto DPP-4 inhibīciju dzimums neietekmē.



Vecums: veselēm vecāka gadagājuma indivīdiem ( $\geq 70$  gadi) kopējā vildagliptīna (100 mg reizi dienā) iedarbība palielinājās par 32% ar 18% maksimālās koncentrācijas palielināšanos plazmā salīdzinājumā ar gados jaunākiem veselēm indivīdiem (18–40 gadi). Šīs pārmaiņas neuzskata par klīniski nozīmīgām, tomēr vildagliptīna izraisīto DPP-4 inhibīciju vecums neietekmē.

Aknu darbības traucējumi: pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh A-C*) netika konstatētas klīniski nozīmīgas izmaiņas vildagliptīna iedarbībā (maksimums ~30%).

Nieru darbības traucējumi: indivīdiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem vildagliptīna kopējā iedarbība bija palielināta ( $C_{\max}$  8–66%; AUC 32–134%) un kopējais organisma klīrenss bija samazināts salīdzinājumā ar indivīdiem ar normālu nieru darbību.

Etniskā piederība: ierobežots datu apjoms liecina, ka rasei nav nekādas nozīmīgas ietekmes uz vildagliptīna farmakokinētiku.

## Metformīns

### Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas metformīna devas lietošanas maksimālā koncentrācija plazmā ( $C_{\max}$ ) tiek sasniegta aptuveni pēc 2,5 h. Absolūtā 500 mg metformīna tabletes biopieejamība veselēm indivīdiem ir aptuveni 50–60%. Pēc iekšķīgas devas lietošanas izkārņījumos izdalās 20–30% neabsorbētās frakcijas.

Pēc iekšķīgas lietošanas metformīna uzsūkšanās ir piesātināma un nepilnīga. Uzskata, ka metformīna uzsūkšanās farmakokinētika ir nelineāra. Parastajās metformīna devās un lietošanas shēmās līdzsvara stāvokļa koncentrācija plazmā tiek sasniegta 24–48 h laikā un parasti ir mazāka nekā 1  $\mu\text{g/ml}$ . Kontrolētos klīniskos pētījumos maksimālais metformīna līmenis plazmā ( $C_{\max}$ ) nepārsniedza 4  $\mu\text{g/ml}$ , pat lietojot maksimālās devas.

Uzturs nedaudz aizkavē un samazina metformīna uzsūkšanās apjomu. Pēc 850 mg devas lietošanas maksimālā koncentrācija plazmā bija par 40% zemāka, AUC samazinājās par 25% un laiks līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai plazmā paildzinājās par 35 minūtēm. Šīs samazināšanās klīniskā nozīme nav zināma.

### Izkliede

Saistīšanās ar plazmas olbaltumiem ir nenozīmīga. Metformīns iekļūst eritrocītos. Vidējais izkļiedes tilpums ( $V_d$ ) variē no 63 līdz 276 litriem.

### Biotransformācija

Metformīns tiek izvadīts neizmainītā veidā ar urīnu. Cilvēka organismā nav atklāti nekādi metabolīti.

### Eliminācija

Metformīns tiek izdalīts renālas ekskrecijas veidā. Metformīna nieru klīrenss ir  $> 400$  ml/min, kas liecina, ka metformīns tiek izvadīts glomerulārajā filtrācijā un kanāliņu sekrēcijā. Pēc iekšķīgas devas lietošanas šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 6,5 h. Ja ir traucēta nieru darbība, nieru klīrenss samazinās proporcionāli kreatinīnam, tādējādi pagarinās eliminācijas pusperiods, kas izraisa metformīna līmeņa paaugstināšanos plazmā.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Līdz 13 nedēļām ilgi pētījumi dzīvniekiem veikti ar kombinētām Icardra vielām. Netika atklāta nekāda jauna ar kombināciju saistīta toksicitāte. Tālāk sniegtie dati ir ar vildagliptīnu vai metformīnu atsevišķi veikto pētījumu atrades.

## Vildagliptīns

Suņiem tika novērota intrakardiālo impulsu vadīšanas aizkavēšanās, bezefekta deva bija 15 mg/kg (7 reizes pārsniedz cilvēkam konstatēto kopējo iedarbību, pamatojoties uz  $C_{max}$ ).

Žurkām un pelēm tika novērota putu alveolāro makrofāgu uzkrāšanās plaušās. Bezefekta deva žurkām bija 25 mg/kg (5 reizes pārsniedz cilvēkam konstatēto kopējo iedarbību, pamatojoties uz AUC) un pelēm 750 mg/kg (142 reizes pārsniedz cilvēkam konstatēto kopējo iedarbību).

Suņiem tika novēroti gastrointestināli simptomi, galvenokārt mīksti izkārnījumi, gļotaini izkārnījumi, caureja un, lietojot lielākas devas, arī asinis izkārnījumos. Bezefekta līmenis netika noskaidrots.

Vildagliptīns standarta *in vitro* un *in vivo* genotoksicitātes testos nebija mutagēns.

Auglības un agrīnās embrionālās attīstības pētījums žurkām neatklāja nekādus traucētas auglības, reprodūktīvās uzvedības vai agrīnās embrionālās attīstības pazīmes vildagliptīna ietekmes dēļ. Embriofetālā toksicitāte tika novērtēta žurkām un trušiem. Žurkām tika novērota palielināta viļņainu ribu sastopamība apvienojumā ar samazinātiem mātes ķermeņa masas raksturlielumiem, bezefekta deva bija 75 mg/kg (10 reizu pārsniedz cilvēkam konstatēto kopējo iedarbību). Trušiem samazināts augļu svars un skeleta pārmaiņas, kas liecina par attīstības aizkavēšanos, tika konstatētas tikai tad, ja bija smaga toksicitāte mātei, bezefekta deva bija 50 mg/kg (9 reizes pārsniedz cilvēkam konstatēto kopējo iedarbību). Žurkām tika veikts pre- un postnatālās attīstības pētījums. Novirzes tika novērotas tikai saistībā ar toksisku ietekmi mātei  $\geq 150$  mg/kg un ietvēra pārejošu ķermeņa masas samazināšanos un samazinātu motorisko aktivitāti F1 paaudzei.

Divu gadu kancerogenitātes pētījums tika veikts žurkām, lietojot līdz 900 mg/kg devas iekšķīgi (aptuveni 200 reizu pārsniedz cilvēkam konstatēto kopējo iedarbību maksimāli ieteiktajās devās). Netika novērota nekāda uz vildagliptīnu attiecināma audzēju sastopamības palielināšanās. Cits divu gadu kancerogenitātes pētījums tiks veikts pelēm, lietojot iekšķīgi līdz 1000 mg/kg devas. Tika novērota palielināta piena dziedzeru adenokarcinomu un hemangiosarkomu sastopamība, bezefekta deva bija attiecīgi 500 mg/kg (59 reizes pārsniedz cilvēkam konstatēto kopējo iedarbību) un 100 mg/kg (16 reizes pārsniedz cilvēkam konstatēto kopējo iedarbību). Uzskata, ka palielinātā šo audzēju sastopamība pelēm neliecina par nozīmīgu risku cilvēkam, ņemot vērā genotoksicitātes trūkumu vildagliptīnam un tā galvenajam metabolītam, audzēju rašanos tikai vienai sugai, un lielo sistēmiskās iedarbības koeficientu, kad tika novēroti audzēji.

13 nedēļu toksikoloģijas pētījumā *Macaca* sugas pērtiķiem  $\geq 5$  mg/kg dienas devas lietošanas gadījumā tika konstatēti ādas bojājumi. Tie vienmēr attīstījās uz ekstremitātēm (plaukstām, pēdām, ausīm un astes). 5 mg/kg dienas devas (aptuveni atbilst AUC kopējai iedarbībai cilvēkam, lietojot 100 mg devu) lietošanas gadījumā tika novērotas tikai bullas. Tās izzuda neskatoties uz ārstēšanas turpināšanu un nebija saistītas ar histopatoloģiskām novirzēm. Ādas atslāņošanās, ādas lobīšanās, kreveles un jēlumi uz astes ar atbilstošām histopatoloģiskām pārmaiņām tika konstatēti, lietojot  $\geq 20$  mg/kg dienā (aptuveni 3 reizes pārsniedz AUC kopējo iedarbību cilvēkam, lietojot 100 mg devu). Nekrotiski astes bojājumi tika novēroti, lietojot  $\geq 80$  mg/kg dienā. Ar 160 mg/kg dienā ārstētiem pērtiķiem ādas bojājumi 4 nedēļu atvaseļošanās periodā neizzuda.

## Metformīns

Ne-klīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par metformīna farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reprodūktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols

Hidroksipropilceluloze

Magnija stearāts

#### Apvalks

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E 171)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)

Makrogols 4000

Talks

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

PA/Alu/PVH/Alu: 2 gadi

PHTFE/PVH/Alu: 18 mēneši

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā (blisterī), lai pasargātu no mitruma.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Alumīnija/Alumīnija (PA/Alu/PVH/Alu) blisteri.

Pieejami iepakojumi pa 10, 30, 60, 120, 180 vai 360 apvalkotajām tabletēm un vairāku kastīšu iepakojumi, kas satur 120 (2 iepakojumi pa 60), 180 (3 iepakojumi pa 60) vai 360 (6 iepakojumi pa 60) apvalkotās tabletes.

Polihlorotrifluoretilēna (PHTFE)/PVH/Alu blisteri.

Pieejami iepakojumi pa 10, 30, 60, 120, 180 vai 360 apvalkotajām tabletēm un vairāku kastīšu iepakojumi, kas satur 120 (2 iepakojumi pa 60), 180 (3 iepakojumi pa 60) vai 360 (6 iepakojumi pa 60) apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi un tablešu stiprumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

Icandra 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes

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 apvalkotās tabletes

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2008. gada 01. decembris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. gada 31. jūlijs

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Vācija

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Atjauninātais RPP jāiesniedz katrus trīs gadus.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**



## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Icandra 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes  
Vildagliptinum/Metformini hydrochloridum

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 50 mg vildagliptīna un 850 mg metformīna hidrohlorīda (atbilst 660 mg metformīna).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

10 apvalkotās tabletes  
30 apvalkotās tabletes  
60 apvalkotās tabletes  
120 apvalkotāstabletes  
180 apvalkotās tabletes  
360 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā (blisterī), lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/484/001	10 apvalkotās tabletes (PA/Alu/PVH/Alu)
EU/1/08/484/002	30 apvalkotās tabletes (PA/Alu/PVH/Alu)
EU/1/08/484/003	60 apvalkotās tabletes (PA/Alu/PVH/Alu)
EU/1/08/484/004	120 apvalkotās tabletes (PA/Alu/PVH/Alu)
EU/1/08/484/005	180 apvalkotās tabletes (PA/Alu/PVH/Alu)
EU/1/08/484/006	360 apvalkotās tabletes (PA/Alu/PVH/Alu)
EU/1/08/484/019	10 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Alu)
EU/1/08/484/020	30 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Alu)
EU/1/08/484/021	60 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Alu)
EU/1/08/484/022	120 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Alu)
EU/1/08/484/023	180 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Alu)
EU/1/08/484/024	360 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Alu)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Icandra 50 mg/850 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:

SN:

NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Icandra 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes  
Vildagliptinum/Metformini hydrochloridum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Novartis Europharm Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Icandra 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes  
Vildagliptinum/Metformini hydrochloridum

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 50 mg vildagliptīna un 850 mg metformīna hidrohlorīda (atbilst 660 mg metformīna).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

60 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā (blisterī), lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/484/013	120 apvalkotās tabletes (PA/Alu/PVH/Alu)
EU/1/08/484/014	180 apvalkotās tabletes (PA/Alu/PVH/Alu)
EU/1/08/484/015	360 apvalkotās tabletes (PA/Alu/PVH/Alu)
EU/1/08/484/031	120 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Alu)
EU/1/08/484/032	180 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Alu)
EU/1/08/484/033	360 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Alu)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Icandra 50 mg/850 mg

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Icandra 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes  
Vildagliptinum/Metformini hydrochloridum

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 50 mg vildagliptīna un 850 mg metformīna hidrochlorīda (atbilst 660 mg metformīna).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

Vairāku kastīšu iepakojums: 120 (2 iepakojumi pa 60) apvalkotās tabletes.

Vairāku kastīšu iepakojums: 180 (3 iepakojumi pa 60) apvalkotās tabletes.

Vairāku kastīšu iepakojums: 360 (6 iepakojumi pa 60) apvalkotās tabletes.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā (blisterī), lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/484/013	120 apvalkotās tabletes (PA/Alu/PVH/Alu)
EU/1/08/484/014	180 apvalkotās tabletes (PA/Alu/PVH/Alu)
EU/1/08/484/015	360 apvalkotās tabletes (PA/Alu/PVH/Alu)
EU/1/08/484/031	120 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Alu)
EU/1/08/484/032	180 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Alu)
EU/1/08/484/033	360 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Alu)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Icandra 50 mg/850 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.



**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Icandra 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes  
Vildagliptinum/Metformini hydrochloridum

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 50 mg vildagliptīna un 1000 mg metformīna hidrohlorīda (atbilst 780 mg metformīna).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

10 apvalkotās tabletes  
30 apvalkotās tabletes  
60 apvalkotās tabletes  
120 apvalkotās tabletes  
180 apvalkotās tabletes  
360 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā (blisterī), lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/484/007	10 apvalkotās tabletes (PA/Alu/PVH/Alu)
EU/1/08/484/008	30 apvalkotās tabletes (PA/Alu/PVH/Alu)
EU/1/08/484/009	60 apvalkotās tabletes (PA/Alu/PVH/Alu)
EU/1/08/484/010	120 apvalkotās tabletes (PA/Alu/PVH/Alu)
EU/1/08/484/011	180 apvalkotās tabletes (PA/Alu/PVH/Alu)
EU/1/08/484/012	360 apvalkotās tabletes (PA/Alu/PVH/Alu)
EU/1/08/484/025	10 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Alu)
EU/1/08/484/026	30 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Alu)
EU/1/08/484/027	60 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Alu)
EU/1/08/484/028	120 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Alu)
EU/1/08/484/029	180 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Alu)
EU/1/08/484/030	360 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Alu)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Icandra 50 mg/1000 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Icandra 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes  
Vildagliptinum/Metformini hydrochloridum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Novartis Europharm Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Icandra 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes  
Vildagliptinum/Metformini hydrochloridum

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 50 mg vildagliptīna un 1000 mg metformīna hidrohlorīda (atbilst 780 mg metformīna).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

60 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā (blisterī), lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/484/016	120 apvalkotās tabletes (PA/Alu/PVH/Alu)
EU/1/08/484/017	180 apvalkotās tabletes (PA/Alu/PVH/Alu)
EU/1/08/484/018	360 apvalkotās tabletes (PA/Alu/PVH/Alu)
EU/1/08/484/034	120 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Alu)
EU/1/08/484/035	180 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Alu)
EU/1/08/484/036	360 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Alu)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Icandra 50 mg/1000 mg

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Icandra 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes  
Vildagliptinum/Metformini hydrochloridum

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 50 mg vildagliptīna un 1000 mg metformīna hidrohlorīda (atbilst 780 mg metformīna).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

Vairāku kastīšu iepakojums: 120 (2 iepakojumi pa 60) apvalkotās tabletes.

Vairāku kastīšu iepakojums: 180 (3 iepakojumi pa 60) apvalkotās tabletes.

Vairāku kastīšu iepakojums: 360 (6 iepakojumi pa 60) apvalkotās tabletes.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz



**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā (blisterī), lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/484/016	120 apvalkotās tabletes (PA/Alu/PVH/Alu)
EU/1/08/484/017	180 apvalkotās tabletes (PA/Alu/PVH/Alu)
EU/1/08/484/018	360 apvalkotās tabletes (PA/Alu/PVH/Alu)
EU/1/08/484/034	120 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Alu)
EU/1/08/484/035	180 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Alu)
EU/1/08/484/036	360 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH/Alu)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Icandra 50 mg/1000 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### **Icandra 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes** **Icandra 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes** *Vildagliptinum/Metformini hydrochloridum*

#### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Icandra un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Icandra lietošanas
3. Kā lietot Icandra
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Icandra
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Icandra un kādam nolūkam to lieto**

Icandra aktīvās vielas vildagliptīns un metformīns pieder pie zāļu grupas, ko sauc par “iekšķīgi lietojamie pretdiabēta līdzekļi”.

Icandra lieto, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar 2. tipa cukura diabētu. Šo diabēta paveidu sauc arī par insulīnneatkarīgo cukura diabētu.

2. tipa cukura diabēts rodas, kad organisms neizstrādā pietiekami daudz insulīna vai kad organisma izstrādātais insulīns nedarbojas pietiekami labi. Tas var izveidoties arī tad, ja organisms izstrādā pārāk daudz glikagona.

Gan insulīns, gan glikagons veidojas aizkuņģa dziedzerī. Insulīns palīdz pazemināt cukura līmeni asinīs, īpaši pēc ēšanas. Glikagons stimulē aknas izstrādāt cukuru, kas izraisa cukura līmeņa paaugstināšanos asinīs.

#### **Kā darbojas Icandra**

Abas aktīvās vielas, vildagliptīns un metformīns, palīdz kontrolēt cukura līmeni asinīs. Viela vildagliptīns darbojas, liekot aizkuņģa dziedzerim izstrādāt vairāk insulīna un mazāk glikagona. Viela metformīns darbojas, palīdzot organismam labāk izmantot insulīnu. Tika pierādīts, ka šīs zāles samazina cukura līmeni asinīs, kas var palīdzēt novērst komplikācijas, kuras ir saistītas ar Jūsu cukura diabēta slimību.

## 2. Kas Jums jāzina pirms Icandra lietošanas

### Nelietojiet Icandra šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret vildagliptīnu, metformīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja uzskatāt, ka Jums varētu būt alerģija pret kādu no šīm vielām, aprunājieties ar savu ārstu pirms Icandra lietošanas;
- ja Jums ir nekontrolēts cukura diabēts, kas izpaužas, piemēram, ar smagu hiperglikēmiju (augstu glikozes līmeni asinīs), sliktu dūšu, vemšanu, caureju, strauju ķermeņa masas zudumu, laktacidozi (skatīt "Laktacidozes riski" tālāk) vai ketoacidozi. Ketoacidoze ir stāvoklis, kad asinīs uzkrājas vielas, kuras sauc par "ketonvielām", un var sākties diabētiskā prekoma. Ketoacidozes simptomi ir sāpes vēderā, ātra un dziļa elpošana, miegainība vai neparasta augļu smarža elpā;
- ja Jums nesen bijis miokarda infarkts vai Jums ir sirds mazspēja, vai nopietni asinsrites traucējumi, vai apgrūtināta elpošana, kas var norādīt uz sirdsdarbības traucējumiem;
- ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir smaga infekcija vai stipra dehidratācija (organisma atūdeņošanās);
- ja Jums plānots veikt rentgenoloģisku izmeklējumu ar kontrastvielas ievadīšanu (specifisks rentgenoloģisks izmeklējums ar krāsvielas injicēšanu). Lūdzu, izlasiet arī vēl informāciju apakšpunktā "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā";
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja lietojat pārmērīgi daudz alkohola (vai nu katru dienu vai tikai laiku pa laikam);
- ja barojat bērnu ar krūti (skatīt arī "Grūtniecība un barošana ar krūti").

### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

#### Laktacidozes riski

Icandra var izraisīt ļoti reti sastopamu, bet ļoti nopietnu blakusparādību, ko sauc par laktacidozi, jo īpaši, ja Jūsu nieres nedarbojas pareizi. Laktacidozes risks paaugstinās arī nekontrolēta cukura diabēta, smagu infekciju, ilgstošas badošanās vai alkohola lietošanas, dehidratācijas (skatīt sīkāku informāciju tālāk) un aknu problēmu gadījumā, kā arī jebkuros medicīniskos stāvokļos, kuru gadījumā ir traucēta skābekļa piegāde kādai ķermeņa daļai (piemēram, smaga akūta sirds slimība). Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, konsultējieties ar ārstu, lai saņemtu turpmākus norādījumus.

**Īslaicīgi pārtrauciet Icandra lietošanu, ja Jums ir stāvoklis, kas varētu būt saistīts ar dehidratāciju** (nozīmīgu organisma atūdeņošanos), piemēram, smaga vemšana, caureja, drudzis, pārkaršana vai samazināta šķidrums uzņemšana. Konsultējieties ar ārstu, lai saņemtu turpmākus norādījumus.

**Pārtrauciet Icandra lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu, ja Jums rodas kāds no laktacidozes simptomiem**, jo šis stāvoklis var izraisīt komu.

Laktacidozes simptomi ietver:

- vemšanu,
- sāpes vēderā,
- muskuļu krampjus,
- vispārēju sliktu pašsajūtu ar izteiktu nogurumu,
- elpošanas grūtības,
- pazeminātu ķermeņa temperatūru un sirdsklauves.

Laktacidoze ir neatliekami ārstējams medicīniskais stāvoklis un jāārstē slimnīcā.

Icandra nav paredzēts insulīna aizvietošanai. Tādēļ Jūs nedrīkstat saņemt Icandra 1. tipa cukura diabēta ārstēšanai.

Pirms Icandra lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jums ir vai ir bijusi aizkuņģa dziedzera slimība.

Pirms Icandra lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jūs lietojiet zāles pret diabētu, kuras sauc par sulfonilurīnvielas atvasinājumiem (lai novērstu zemu glikozes līmeni asinīs, iespējams, ka Jūsu ārsts samazinās sulfonilurīnvielas atvasinājumu devu, ja Jūs lietojiet tos kopā ar Icandra [hipoglikēmija]).

Ja Jūs iepriekš esat lietojis vildagliptīnu, bet bijāt spiesti pārtraukt tā lietošanu aknu darbības traucējumu dēļ, Jūs nedrīkstat atsākt šo zāļu lietošanu.

Diabēta izraisīti ādas bojājumi ir bieži sastopama cukura diabēta komplikācija. Jums ieteicams ievērot norādījumus par ādas un pēdu kopšanu, ko Jums sniedzis Jūsu ārsts vai medicīnas māsa. Jums arī ieteicams pievērst pastiprinātu uzmanību jauniem pūšļiem un čūlām, kas izveidojušies uz ādas Icandra lietošanas laikā. Ja Jums rodas šādi ādas bojājumi, nekavējoties aprunājieties ar savu ārstu.

Ja Jums ir nepieciešama liela apjoma ķirurģiska operācija, Jums ir jāpārtrauc lietot Icandra procedūras laikā un kādu laiku pēc tās. Jūsu ārsts izlems, kad Jums ir jāpārtrauc un kad ir jāatsāk ārstēšana ar Icandra.

Pirms ārstēšanas ar Icandra uzsākšanas, ik pēc trim mēnešiem pirmā gada laikā un periodiski pēc tam Jums tiks veikta pārbaude, lai noskaidrotu Jūsu aknu funkciju. Tas tiek darīts tādēļ, lai pēc iespējas agrāk noteiktu aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos.

Ārstēšanas ar Icandra laikā, ārsts pārbaudīs Jūsu nieru darbību vismaz reizi gadā vai biežāk, ja esat gados vecāks cilvēks un/vai, ja Jums ir pavājināta nieru darbība.

Ārsts Jums regulāri pārbaudīs cukura līmeni asinīs un urīnā.

### **Bērni un pusaudži**

Icandra nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

### **Citas zāles un Icandra**

Ja Jums asinīs ir nepieciešams injicēt kontrastvielu, kas satur jodu, piemēram, saistībā ar rentģenu vai skenēšanu, Jums ir jāpārtrauc lietot Icandra pirms injekcijas vai injekcijas laikā. Jūsu ārsts izlems, kad Jums ir jāpārtrauc un kad ir jāatsāk ārstēšana ar Icandra.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Jums varētu būt nepieciešams veikt biežākus glikozes līmeņa noteikšanas un nieru darbības testus, vai arī Jūsu ārstam var rasties nepieciešamība pielāgot Icandra devu. It īpaši svarīgi ir pastāstīt par šādām zālēm:

- glikokortikoidus, ko parasti lieto iekaisuma ārstēšanai;
- beta-2 agonistus, ko parasti lieto elpošanas traucējumu ārstēšanai;
- citas zāles, ko lieto diabēta ārstēšanai;
- zālēm, kas palielina urīna izdalīšanos (diurētiskajiem līdzekļiem);
- zālēm, ko lieto sāpju un iekaisuma ārstēšanai (NSPL un COX-2 inhibitoriem, piemēram, ibuprofēnu un celekoksibu);
- noteiktām zālēm augsta asinsspiediena ārstēšanai (AKE inhibitoriem un angiotenzīna II receptoru antagonistiem);
- noteiktas zāles, kas ietekmē vairogdziedzeri, vai
- noteiktas zāles, kas ietekmē nervu sistēmu.

### **Icandra kopā ar alkoholu**

Icandra terapijas laikā izvairieties no pārmērīgas alkohola lietošanas, jo tas var palielināt laktacidozes risku (skatīt sadaļu “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

- Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Jūsu ārsts apspriedīs ar Jums iespējamo risku, kas ir saistīts ar Icandra lietošanu grūtniecības laikā.
- Nelietojiet Icandra, ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti (skatīt arī „Nelietojiet Icandra šādos gadījumos”).

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Ja Icandra lietošanas laikā jūtat reiboni, nevadiet transportlīdzekļus un nelietojiet ierīces un mehānismus.

## **3. Kā lietot Icandra**

Icandra daudzums, kas jālieto cilvēkiem, ir atkarīgs no viņu slimības stāvokļa. Jūsu ārsts Jums pastāstīs, kāda Icandra deva Jums jālieto.

Vienmēr lietojiet šīs zālestieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir viena vai nu 50 mg/850 mg, vai 50 mg/1000 mg apvalkotā tablete divas reizes dienā.

Ja Jums ir pavājināta nieru darbība, ārsts var izrakstīt mazāku devu. Arī, ja Jūs lietojat pret diabēta zāles, tā saucamos sulfonilurīnvielas atvasinājumus, Jūsu ārsts var izrakstīt mazāku devu.

Jūsu ārsts var izrakstīt šīs zāles atsevišķi vai kopā ar dažām citām zālēm, kas pazemina cukura līmeni asinīs.

### **Kad un kā lietot Icandra**

- Norijiet tabletes, uzdzerot pilnu glāzi ūdens.
- Lietojiet vienu tableti no rīta un otru vakarā ēšanas laikā vai uzreiz pēc ēšanas. Tablešu lietošana uzreiz pēc ēdienreizes mazinās gremošanas traucējumu risku.

Turpiniet ievērot visus ieteikumus par diētu, ko ārsts Jums sniedzis. It īpaši tad, ja ievērojat ķermeņa masas samazināšanas diētu cukura diabēta slimniekiem - turpiniet to, kamēr lietojat Icandra.

### **Ja esat lietojis Icandra vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis pārāk daudz Icandra tablešu vai kāds cits lietojis šīs tabletes, **nekavējoties aprunājieties ar ārstu vai farmaceitu**. Var būt nepieciešama medicīniska palīdzība. Ja Jums ir jādodas pie ārsta vai uz slimnīcu, paņemiet līdzi iepakojumu un šo lietošanas instrukciju.

### **Ja esat aizmirsis lietot Icandra**

Ja esat aizmirsis lietot tableti, izdariet to nākamajā ēdienreizē, ja vien nav pienākusi jau nākamās tabletes lietošanas reize. Nelietojiet dubultu devu (divas tabletes vienlaicīgi), lai aizvietotu aizmirsto tableti.

### **Ja pārtraucat lietot Icandra**

Turpiniet lietot šīs zāles tik ilgi, kamēr ārsts Jums tās izraksta, lai tās arī turpmāk kontrolētu cukura līmeni Jūsu asinīs. Nepārtrauciet Icandra lietošanu, ja vien to neliek ārsts. Ja Jums ir kādi jautājumi par to, cik ilgi jālieto šīs zāles, aprunājieties ar savu ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Jums **nekavējoties jāpārtrauc Icandra lietošana un jāgriežas pie sava ārsta**, ja Jums attīstās kāda no tālāk minētajām blakusparādībām:

- Icandra var izraisīt ļoti retu (var rasties līdz 1 lietotājam no 10 000), bet ļoti nopietnu blakusparādību, ko sauc par laktacidozi (skatīt sadaļu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā"). Ja tas notiek, **pārtrauciet Icandra lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu**, jo laktacidoze var izraisīt komu.
- angioedēma (reti: var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 1 000 cilvēkiem): simptomi ir sejas, mēles vai rīkles tūska, apgrūtināta rīšana, apgrūtināta elpošana, pēkšņi izsitumi vai nātrene, kuri var liecināt par reakciju, ko sauc par „angioedēmu”.
- aknu slimība (hepatīts) (reti): simptomi ir dzeltena āda vai acis, slikta dūša, ēstgribas zudums vai tumšs urīns, kas var liecināt par aknu slimību (hepatītu).
- Aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts) (biežums nav zināms): Simptomi ietver spēcīgas un ilgstošas sāpes vēdera dobumā (kuņģa apvidus), kas varētu izstarot uz muguru, kā arī sliktu dūšu un vemšanu.

#### Citas blakusparādības

Dažiem pacientiem Icandra lietošanas laikā bijušas šādas blakusparādības

- Ļoti bieži (var attīstīties vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem): slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes kuņģī vai ap to (sāpes vēderā), ēstgribas zudums.
- Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem): reibonis, galvassāpes, nekontrolējama trīce, metāliska garša, pazemināts glikozes līmenis asinīs.
- Retāk (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 100 cilvēkiem): sāpes locītavās, nogurums, aizcietējums, pietūkušas rokas, potītes vai pēdas (tūska).
- Ļoti reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 000 cilvēkiem): iekaisis kakls, iesnas, drudzis; paaugstināta pienskābes līmeņa pazīmes asinīs (dēvē par laktacidozi), piemēram, miegainība vai reibonis, izteikti slikta dūša vai vemšana, vēdersāpes, neregulāra sirdsdarbība vai dziļa, paātrināta elpošana; ādas apsārtums, nieze; pazemināts B<sub>12</sub> vitamīna līmenis (bālums, nogurums, tādi psihiski traucējumi kā apjukums vai atmiņas traucējumi).

Dažiem pacientiem, lietojot Icandra kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem, bijušas šādas blakusparādības:

- Bieži: reibonis, trīce, vājums, pazemināts glikozes līmenis asinīs, pastiprināta svīšana.

Dažiem pacientiem, lietojot Icandra kopā ar insulīnu, bijušas šādas blakusparādības:

- Bieži: galvassāpes, drebuļi, slikta dūša, pazemināts glikozes līmenis asinīs, grēmas.
- Retāk: caureja, vēdera uzpūšanās.

Kopš zāļu nonākšanas tirgū saņemti ziņojumi par sekojošām blakusparādībām:

- Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem): niezoši izsitumi, aizkuņģa dziedzera iekaisums, lokalizēta ādas lobīšanās vai čulgu veidošanās, muskuļu sāpes.

#### Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.



## 5. Kā uzglabāt Icandra

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc „EXP”/”Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
- Uzglabāt oriģinālā iepakojumā (blisterī), lai pasargātu no mitruma.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Icandra satur

- Aktīvās vielas ir vildagliptīns un metformīna hidrohlorīds.
- Katra Icandra 50 mg/850 mg apvalkotā tablete satur 50 mg vildagliptīna un 850 mg metformīna hidrohlorīda (atbilst 660 mg metformīna).
- Katra Icandra 50 mg/1000 mg apvalkotā tablete satur 50 mg vildagliptīna un 1000 mg metformīna hidrohlorīda (atbilst 780 mg metformīna).
- Citas sastāvdaļas ir hidroksipropilceluloze, magnija stearāts, hipromeloze, titāna dioksīds (E 171), dzeltenais dzelzs oksīds (E 172), makrogols 4000 un talks.

### Icandra ārējais izskats un iepakojums

Icandra 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas, ovālas tabletes ar “NVR” vienā pusē un “SEH” otrā pusē.

Icandra 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes ir tumši dzeltenas, ovālas tabletes ar “NVR” vienā pusē un “FLO” otrā pusē.

Icandra ir pieejams iepakojumā pa 10, 30, 60, 120, 180 vai 360 apvalkotajām tabletēm un vairāku kastīšu iepakojumos, kas satur 120 (2x60), 180 (3x60) vai 360 (6x60) apvalkotās tabletes. Visi iepakojuma lielumi un tablešu stiprumi Jūsu valstī var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

### Ražotājs

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta****Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.