

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Icandra 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter  
Icandra 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

### Icandra 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg vildagliptin og 850 mg metforminhydroklorid (tilsvarende 660 mg metformin).

### Icandra 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg vildagliptin og 1000 mg metforminhydroklorid (tilsvarende 780 mg metformin).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Tablett, filmdrasjert

### Icandra 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter

Gul, oval, filmdrasjert tablett med skåret kant, merket med "NVR" på én side og "SEH" på den andre siden.

### Icandra 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

Mørkegul, oval, filmdrasjert tablett med skåret kant, merket med "NVR" på én side og "FLO" på den andre siden.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

Icandra er indisert til behandling av diabetes mellitus type 2:

- Icandra er indisert til behandling hos voksne pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll til tross for maksimal tolererbar peroral dose av metformin som monoterapi, eller til pasienter som allerede får kombinasjonsbehandling med vildagliptin og metformin som separate tabletter.
- Icandra er indisert som kombinasjonsbehandling med sulfonylurea (f. eks. trippelbehandling) som et tillegg til diett og trening hos voksne pasienter som er utilstrekkelig kontrollert med metformin og sulfonylurea.
- Icandra er indisert som trippelbehandling sammen med insulin som et tillegg til diett og trening for å bedre glykemisk kontroll hos voksne pasienter der stabil insulindosering og metformin alene ikke gir tilstrekkelig glykemisk kontroll.

## 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

### Dosering

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

Doseringen av antihyperglykemisk behandling med Icandra skal individualiseres på bakgrunn av pasientens gjeldende regime, virkning og tolerabilitet, men må ikke overskride maksimalt anbefalt daglig dose som er 100 mg vildagliptin. Behandling med Icandra innledes med enten én tablett 50 mg/850 mg eller 50 mg/1000 mg tatt to ganger daglig, én tablett om morgenen og den andre tablett om kvelden.

- Pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollerte med metformin monoterapi ved sin maksimalt tolererte dose:

Den innledende dosen av Icandra skal gi 50 mg vildagliptin to ganger daglig (100 mg totalt) i tillegg til metformindosen som allerede brukes.

- Pasienter som bytter fra kombinasjon av vildagliptin og metformin tatt som separate tabletter: Den innledende dosen av Icandra skal tilsvare dosen vildagliptin og metformin som allerede brukes.

- Pasienter som er utilstrekkelig kontrollert med kombinasjon av metformin og sulfonylurea: Dosen av Icandra skal gi 50 mg vildagliptin to ganger daglig (100 mg totalt) og metformindose skal tilsvare den som allerede brukes. Når Icandra brukes i kombinasjon med sulfonylurea kan en lavere dose sulfonylurea vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi.

- Pasienter som er utilstrekkelig kontrollert ved kombinasjonsbehandling med insulin og maksimalt tolerert dose av metformin:

Dosen av Icandra skal gi 50 mg vildagliptin to ganger daglig (100 mg totalt) og metformindose skal tilsvare den som allerede brukes.

Sikkerhet og effekt av vildagliptin og metformin i peroral trippelkombinasjon med et tiazolidindion har ikke blitt fastslått.

#### Spesielle populasjoner

##### Eldre ( $\geq 65$ år)

Siden metformin utskilles via nyrene og eldre pasienter kan ha nedsatt nyrefunksjon, bør nyrefunksjonen kontrolleres regelmessig hos eldre pasienter som tar Icandra (se pkt. 4.4 og 5.2).

##### Nedsatt nyrefunksjon

GFR bør måles før oppstart av behandling med metforminholdige preparater og deretter minst én gang per år. Hos pasienter med økt risiko for ytterligere nedsatt nyrefunksjon og hos eldre, bør nyrefunksjonen undersøkes hyppigere, f.eks. hver 3.-6. måned.

Den maksimale daglige dosen av metformin bør helst fordeles på 2-3 daglige doser. Faktorer som kan øke risikoen for laktacidose (se pkt. 4.4), bør vurderes før man overveier å igangsette behandling med metformin hos pasienter med  $GFR < 60$  ml/min.

Dersom ingen passende styrke av Icandra er tilgjengelig, bør enkeltkomponenter brukes i stedet for fastdose-kombinasjonen.

GFR ml/min	Metformin	Vildagliptin
60-89	Maksimal daglig dose er 3000 mg. Dosereduksjon kan vurderes i forhold til sviktende nyrefunksjon.	Ingen dosejustering.
45-59	Maksimal daglig dose er 2000 mg. Startdosen skal ikke være større enn halvparten av maksimaldosen.	Maksimal daglig dose er 50 mg.
30-44	Maksimal daglig dose er 1000 mg. Startdosen skal ikke være større enn halvparten av maksimaldosen.	
< 30	Metformin er kontraindisert.	

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Icandra bør ikke brukes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, inkludert de med alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) > 3x øvre normalgrense ved behandlingsstart (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.8).

#### *Pediatrisk populasjon (< 18 år)*

Icandra er ikke anbefalt til barn og ungdom (< 18 år). Sikkerhet og effekt av Icandra hos barn og ungdom (< 18 år) har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Gastrointestinale symptomer assosiert med metformin kan reduseres ved å ta Icandra sammen med eller umiddelbart etter mat (se også pkt. 5.2).

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Enhver type akutt metabolsk acidose (som laktacidose, diabetisk ketoacidose)
- Diabetisk prekoma.
- Alvorlig nyresvikt (GFR < 30 ml/min) (se pkt. 4.4).
- Akutte tilstander som potensielt kan endre nyrefunksjonen, slik som:
  - dehydrering,
  - alvorlig infeksjon,
  - sjokk,
  - intravaskulær administrering av jodholdige kontrastmidler (se pkt. 4.4).
- Akutt eller kronisk sykdom som kan forårsake hypoksi i vev, slik som:
  - hjerte- eller respirasjonssvikt,
  - nylig gjennomgått hjerteinfarkt,
  - sjokk.
- Nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8)
- Akutt alkoholforgiftning, alkoholisme
- Amming (se pkt. 4.6)

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Generelt

Icandra er ikke en erstatning for insulin hos insulinavhengige pasienter og bør ikke brukes hos pasienter med type 1 diabetes.

## Laktacidose

Laktacidose er en svært sjelden, men alvorlig metabolsk komplikasjon, og forekommer oftest ved akutt forverring av nyrefunksjonen eller ved kardiorespiratorisk sykdom eller sepsis. Metforminakkumulering oppstår ved akutt forverring av nyrefunksjonen, og dette øker risikoen for laktacidose.

Ved eventuell dehydrering (kraftig diaré eller oppkast, feber eller redusert væskeinntak) bør metformin seponeres midlertidig, og det anbefales å kontakte helsepersonell.

Oppstart av behandling med legemidler som kan føre til akutt svekket nyrefunksjon (som antihypertensiva, diuretika og NSAIDs), skal skje med forsiktighet hos pasienter behandlet med metformin. Andre risikofaktorer for laktacidose er høyt alkoholinntak, leverinsuffisiens, utilstrekkelig kontrollert diabetes, ketose, langvarig faste og enhver tilstand som er forbundet med hypoksi, samt samtidig bruk av legemidler som kan forårsake laktacidose (se pkt. 4.3 og 4.5).

Pasienter og/eller omsorgspersoner skal informeres om risikoen for laktacidose. Laktacidose er karakterisert ved acidotisk dyspné, abdominal smerter, muskelkramper, asteni og hypotermi, etterfulgt av koma. Ved mistanke om symptomer på laktacidose skal pasienten slutte å ta metformin og umiddelbart oppsøke medisinsk hjelp. Diagnostiske laboratoriefunn er nedsatt pH i blodet ( $< 7,35$ ), økt laktatnivå i plasma ( $> 5$  mmol/l) og økt aniongap og laktat/pyruvat-forhold.

### Administrering av joderte kontrastmidler

Intravaskulær administrering av joderte kontrastmidler kan føre til kontrastindusert nefropati, som kan medføre metforminakkumulering og økt risiko for laktacidose. Metformin skal seponeres før avbildningsprosedyren eller idet den skal utføres, og ikke gjenopptas før minst 48 timer etter prosedyren, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil, se pkt. 4.2 og 4.5.

## Nyrefunksjon

GFR bør måles før behandling igangsettes og deretter regelmessig, se pkt. 4.2. Metformin er kontraindisert hos pasienter med  $GFR < 30$  ml/min, og bør seponeres midlertidig dersom det foreligger tilstander som endrer nyrefunksjonen, se pkt. 4.3).

### Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med nedsatt leverfunksjon, inkludert de med ALAT eller ASAT  $> 3x$  øvre normalgrense før behandlingsstart, bør ikke behandles med Icandra (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.8).

### Monitorering av leverenzymmer

Sjeldne tilfeller av leverdysfunksjon (inkludert hepatitt) har vært rapportert ved bruk av vildagliptin. I disse tilfellene var pasientene vanligvis asymptomatiske uten klinisk sekvele, og leverfunksjonsverdiene gikk tilbake til normalt nivå etter seponering av behandlingen. Det bør utføres leverfunksjonstester før behandlingen med Icandra igangsettes slik at pasientens utgangsnivå er kjent. Leverfunksjonstester bør gjennomføres hver tredje måned i løpet av det første behandlingsåret med Icandra, og deretter periodisk. Pasienter som utvikler forhøyet transaminasenivå bør kontrolleres med en ny undersøkelse av leverfunksjonen for å bekrefte funnet, og deretter følges opp med hyppige leverfunksjonstester til verdien(e) er normal(e) igjen. Dersom det observeres en vedvarende økning i ASAT eller ALAT på mer enn 3 ganger øvre normalgrense, anbefales det at behandlingen med Icandra seponeres. Pasienter som får gulsott eller andre tegn på leverskade bør avbryte behandlingen med Icandra.

Behandlingen med Icandra bør ikke gjenopptas etter at behandlingen er avbrutt og leverfunksjonstestene er normale.

## Hudsykdommer

Hudlesjoner, inkludert blemmer og sår, har vært rapportert på ekstremitetene hos aper i prekliniske toksikologistudier med vildagliptin (se pkt. 5.3). Selv om det ikke ble observert økt forekomst av hudlesjoner i kliniske studier var det begrenset erfaring hos pasienter med diabetiske hudkomplikasjoner. Videre har bulløse og eksfoliative hudlesjoner vært rapportert etter markedsføring. Ved rutinemessig oppfølging av diabetespasienter anbefales derfor kontroll med tanke på hudlesjoner, som blemmer eller sår.

## Akutt pankreatitt

Bruk av vildagliptin har vært forbundet med en risiko for å utvikle akutt pankreatitt. Pasienter bør informeres om det karakteristiske symptomet på akutt pankreatitt

Ved mistanke om pankreatitt bør vildagliptin seponeres; hvis akutt pankreatitt bekreftes skal ikke behandling med vildagliptin startes opp igjen. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med en sykehistorie med akutt pankreatitt.

## Hypoglykemi

Sulfonylurea er kjent å forårsake hypoglykemi. Pasienter som får vildagliptin i kombinasjon med et sulfonylurea kan ha økt risiko for hypoglykemi. Derfor kan bruk av en lavere dose sulfonylurea vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi.

## Kirurgiske inngrep

Metformin må seponeres idet det skal utføres kirurgi under generell, spinal eller epidural anestesi. Behandlingen kan gjenopptas tidligst 48 timer etter operasjonen eller etter gjenopptatt peroral ernæring, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Det er ikke utført noen formelle interaksjonsstudier med Icandra. Følgende opplysninger reflekterer den informasjonen som er tilgjengelig for de individuelle virkestoffene i Icandra.

### Vildagliptin

Vildagliptin har lavt potensial for interaksjoner med legemidler som gis samtidig. Ettersom vildagliptin ikke er et cytokrom P (CYP) 450-enzymsubstrat og heller ikke hemmer eller inducerer CYP 450-enzymene, er det ikke sannsynlig at vildagliptin vil interagere med virkestoffer som er substrater, hemmere eller inducere av disse enzymene.

Resultater fra kliniske studier utført med de perorale antidiabetika pioglitazon, metformin og glyburid i kombinasjon med vildagliptin har ikke vist noen klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner hos målpopulasjonen.

Legemiddelinteraksjonsstudier med digoksin (P-glykoprotein substrat) og warfarin (CYP2C9 substrat) hos friske, frivillige forsøkspersoner har ikke vist noen klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner ved samtidig administrering med vildagliptin.

Legemiddelinteraksjonsstudier med amlodipin, ramipril, valsartan og simvastatin er gjennomført hos friske forsøkspersoner. I disse studiene ble det ikke observert noen klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner ved samtidig administrering med vildagliptin. Dette har imidlertid ikke blitt fastslått i målpopulasjonen.

### Kombinasjonsbehandling med ACE-hemmere

Det kan være økt risiko for angioødem hos pasienter som samtidig tar ACE-hemmere (se pkt. 4.8).

I likhet med andre perorale antidiabetika kan den hypoglykemiske effekten av vildagliptin reduseres av visse virkestoffer, inkludert tiazider, kortikosteroider, thyreoideapreparater og sympatomimetika.

### Metformin

#### Samtidig bruk anbefales ikke

##### *Alkohol*

Alkoholforgiftning er forbundet med økt risiko for laktacidose, spesielt ved faste, underernæring/feilernæring eller nedsatt leverfunksjon.

##### *Joderte kontrastmidler*

Metformin må seponeres før avbildningsprosedyren eller idet den skal utføres, og ikke gjenopptas før minst 48 timer etter prosedyren, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil, se pkt. 4.2 og 4.4.

##### *Virkestoffer som er kationer*

Virkestoffer som er kationer og som elimineres via renal tubulær sekresjon (f.eks. cimetidin) kan konkurrere med metformin om det felles renale, tubulære transportsystemet. Dermed forsinkes eliminasjonen av metformin, noe som kan øke risikoen for laktacidose. En studie hos friske, frivillige viste at cimetidin, gitt som 400 mg to ganger daglig, økte systemisk eksponering for metformin (AUC) med 50 %. Nøye monitorering av glykemisk kontroll, dosejustering innen det anbefalte doseringsområdet og endringer i diabetesbehandling bør derfor overveies ved samtidig administrering av legemidler som er kationer og elimineres via renal, tubulær sekresjon (se pkt. 4.4).

#### Kombinasjoner som krever forholdsregler for bruk

Noen legemidler kan påvirke nyrefunksjonen negativt og gi økt risiko for laktacidose, f.eks. NSAIDs, inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere (COX II-hemmere), ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister og diuretika, spesielt loop-diuretika. Ved oppstart eller bruk av slike legemidler i kombinasjon med metformin, er nøye overvåking av nyrefunksjonen nødvendig.

Glukokortikoider, beta-2-agonister og diuretika har selv hyperglykemisk aktivitet. Pasienten bør informeres om dette, og det bør foretas hyppigere undersøkelser av blodsukker, spesielt ved oppstart av behandlingen. Det kan være nødvendig å justere dosen av Icandra ved samtidig behandling og ved seponering.

Angiotensinkonverterende enzymhemmere (ACE-hemmere) kan redusere blodsukkernivået. Hvis nødvendig skal dosen av antihyperglykemiske legemidler justeres under behandling med det andre legemidlet og ved seponering.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Det er ingen tilstrekkelige data på bruk av Icandra hos gravide kvinner. Dyrestudier med vildagliptin har vist reproduksjonstoksiske effekter ved høye doser. Studier på dyr med metformin har ikke vist reproduksjonstoksiske effekter. Dyrestudier med vildagliptin og metformin har ikke vist tegn til teratogenitet, men har vist fostertoksiske effekter ved doser som er toksiske for moren (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. Icandra skal ikke brukes under graviditet.

### Amming

Studier fra dyr har vist utskillelse av både metformin og vildagliptin i melk. Det er ukjent om vildagliptin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker, men små mengder metformin utskilles i human melk. Både på grunn av en potensiell risiko for neonatal hypoglykemi av metformin samt mangelen på humane data for vildagliptin, skal ikke Icandra brukes ved amming (se pkt. 4.3).

## Fertilitet

Det er ikke blitt utført studier vedrørende effekt på fertilitet hos mennesker for Icandra (se pkt. 5.3).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som opplever svimmelhet som en bivirkning bør unngå å kjøre eller bruke maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

Det er ikke utført terapeutiske, kliniske studier med Icandra. Det er imidlertid vist at Icandra er bioekvivalent med vildagliptin og metformin administrert samtidig (se pkt. 5.2). Data som er vist her gjelder samtidig administrering av vildagliptin og metformin, i tilfeller der vildagliptin har blitt gitt som tilleggsbehandling til metformin. Det er ikke utført studier der metformin har blitt gitt som tilleggsbehandling til vildagliptin.

#### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De fleste bivirkningene var milde og forbigående, og medførte ikke behandlingsavbrudd. Det ble ikke funnet noen sammenheng mellom bivirkninger og alder, etnisk tilhørighet, varighet av eksponeringen eller daglig dose.

Sjeldne tilfeller av leverdysfunksjon (inkludert hepatitt) har vært rapportert ved bruk av vildagliptin. I disse tilfellene var pasientene vanligvis asymptomatiske uten klinisk sekvele, og leverfunksjonen gikk tilbake til normalt nivå etter at behandlingen ble seponert. I data fra kontrollerte monoterapi- og tilleggsbehandlingsstudier med opptil 24 ukers varighet var forekomsten av forhøyet ALAT eller ASAT  $\geq 3x$  øvre normalgrense (fastslått ved minimum 2 etterfølgende målinger eller ved siste besøk mens pasienten fortsatt fikk behandling) henholdsvis 0,2 %, 0,3 % og 0,2 % for vildagliptin 50 mg én gang daglig, vildagliptin 50 mg to ganger daglig og alle komparatorer. Disse økningene i transaminaser var vanligvis asymptomatiske, ikke-progressive av natur og var ikke forbundet med kolestase eller gulsott.

Sjeldne tilfeller av angioødem har blitt rapportert med samme frekvens for vildagliptin og kontrollpreparat. Det ble rapportert om flere tilfeller når vildagliptin ble administrert sammen med en ACE-hemmer. De fleste av disse hendelsene var av mild alvorlighetsgrad og forsvant under vedvarende behandling med vildagliptin.

#### Tabell over bivirkninger

Rapporterte bivirkninger hos pasienter som fikk vildagliptin som monoterapi i dobbeltblinde studier og tilleggsbehandlinger er angitt nedenfor etter organklassesystem og absolutt frekvens. Bivirkningene angitt i Tabell 5 er basert på informasjon hentet fra preparatomtaler for metformin som er tilgjengelige i EU. Følgende frekvensinndeling er benyttet: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.



**Tabell 1 Bivirkninger rapportert hos pasienter som fikk vildagliptin 100 mg daglig som tilleggshandling til metformin sammenlignet med placebo pluss metformin i dobbeltblinde studier (N=208)**

<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	
Vanlige	Hypoglykemi
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	
Vanlige	Tremor
Vanlige	Hodepine
Vanlige	Svimmelhet
Mindre vanlige	Tretthet
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
Vanlige	Kvalme

*Beskrivelse av utvalgte bivirkninger*

Det ble ikke rapportert om pasienter som trakk seg på grunn av bivirkninger i kontrollerte, kliniske studier med kombinasjonen vildagliptin 100 mg daglig + metformin, verken med vildagliptin 100 mg daglig + metformin eller med placebo + metformin.

Insidensen av hypoglykemi var vanlig hos pasienter som fikk vildagliptin i kombinasjon med metformin (1 %) og mindre vanlig hos pasienter som fikk placebo + metformin (0,4 %) i kliniske studier. Det ble ikke rapportert om alvorlige hypoglykemiske hendelser i vildagliptinarmene.

Det ble ikke sett vektforandring sammenlignet med baseline når vildagliptin 100 mg ble gitt i tillegg til metformin i kliniske studier (+0,2 kg og -1,0 kg for henholdsvis vildagliptin og placebo).

Kliniske studier på opptil mer enn 2 års varighet viste ikke noen ytterligere sikkerhetssignaler eller uforutsette risikoer når vildagliptin ble gitt i tillegg til metformin.

Kombinasjon med et sulfonylurea

**Tabell 2 Bivirkninger rapportert hos pasienter som fikk vildagliptin 50 mg to ganger daglig i kombinasjon med metformin og et sulfonylurea (N=157)**

<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	
Vanlige	Hypoglykemi
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	
Vanlige	Svimmelhet, tremor
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	
Vanlige	Hyperhidrose
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	
Vanlige	Asteni

*Beskrivelse av utvalgte bivirkninger*

Det var ingen som trakk seg på grunn av bivirkninger rapportert i vildagliptin + metformin + glimepirid behandlingsgruppen versus 0,6 % i placebo + metformin + glimepirid behandlingsgruppen.

Forekomsten av hypoglykemi var vanlig i begge behandlingsgruppene (5,1 % for vildagliptin + metformin + glimepiridgruppen versus 1,9 % for placebo + metformin + glimepiridgruppen). En alvorlig hypoglykemisk hendelse ble rapportert i vildagliptingruppen.

På slutten av studien, var effekten på gjennomsnittlig kroppsvekt nøytral (+0.6 kg i vildagliptingruppen og -0,1 kg i placebogruppen).

### Kombinasjon med insulin

**Tabell 3 Bivirkninger rapportert hos pasienter som fikk vildagliptin 100 mg daglig i kombinasjon med insulin (med eller uten metformin) i dobbeltblinde studier (N=371)**

<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	
Vanlige	Reduksjon av glukose i blod
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	
Vanlige	Hodepine, frysninger
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
Vanlige	Kvalme, gastroøsofagal reflukssykdom
Mindre vanlige	Diaré, flatulens

#### *Beskrivelse av utvalgte bivirkninger*

I kontrollerte kliniske studier med vildagliptin 50 mg to ganger daglig i kombinasjon med insulin, med eller uten samtidig metformin, var den totale forekomsten av frafall på grunn av bivirkninger 0,3 % i vildagliptin behandlingsgruppen og det var ingen frafall i placebogruppen.

Forekomsten av hypoglykemi var lik i begge behandlingsgruppene (14,0 % i vildagliptingruppen vs 16,4 % i placebogruppen). To pasienter rapporterte alvorlige hypoglykemiske hendelser i vildagliptingruppen, og 6 pasienter i placebogruppen.

På slutten av studien, var effekten på gjennomsnittlig kroppsvekt nøytral (+0,6 kg endring fra baseline i vildagliptingruppen og ingen vektendring i placebogruppen).

#### Tilleggsinformasjon om de enkelte virkestoffene i den faste kombinasjonen

##### Vildagliptin

**Tabell 4 Bivirkninger rapportert hos pasienter som fikk vildagliptin 100 mg daglig som monoterapi i dobbeltblinde studier (N=1855)**

<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>	
Svært sjeldne	Øvre luftveisinfeksjon
Svært sjeldne	Nasofaryngitt
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	
Mindre vanlige	Hypoglykemi
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	
Vanlige	Svimmelhet
Mindre vanlige	Hodepine
<b>Karsykdommer</b>	
Mindre vanlige	Perifert ødem
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
Mindre vanlige	Forstoppelse
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	
Mindre vanlige	Artralgi

#### *Beskrivelse av utvalgte bivirkninger*

Den totale forekomsten av pasienter som trakk seg fra kontrollerte monoterapistudier på grunn av bivirkninger var ikke høyere blant pasienter som fikk vildagliptin 100 mg daglig (0,3 %) enn for placebo (0,6 %) eller komparatorer (0,5 %).

I komparative, kontrollerte monoterapistudier ble hypoglykemi rapportert i mindre vanlige tilfeller hos 0,4 % (7 av 1855) av pasientene som fikk vildagliptin 100 mg daglig, sammenlignet med 0,2 % (2 av 1082) av pasientene som fikk en aktiv komparator eller placebo. Det ble ikke rapportert om alvorlige eller kraftige bivirkninger.

Det ble ikke sett vektforandring sammenlignet med baseline når vildagliptin 100 mg ble gitt som monoterapi (-0,3 kg og -1,3 kg for henholdsvis vildagliptin og placebo).

Kliniske studier på opptil 2 års varighet viste ikke noen ytterligere sikkerhetssignaler eller uforutsette risikoer med vildagliptin monoterapi.

### Metformin

**Tabell 5 Bivirkninger med metforminkomponenter**

<b>Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer</b>	
Svært sjeldne	Redusert opptak av vitamin B <sub>12</sub> og laktacidose*
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	
Vanlige	Metallsmak
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
Svært vanlige	Kvalme, oppkast, diaré, magesmerter og nedsatt appetitt
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>	
Svært sjeldne	Unormale leverfunksjonstester eller hepatitt**
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	
Svært sjeldne	Hudreaksjoner slik som erytem, pruritus og urtikaria
*Redusert opptak av vitamin B12 med reduksjon i serumnivåer har blitt observert svært sjelden hos pasienter som har fått langtidsbehandling med metformin. Denne etiologien bør overveies hos pasienter med megaloblastisk anemi.	
**Det er rapportert isolerte tilfeller av unormale leverfunksjonstester eller hepatitt som forsvinner ved seponering av metformin.	

Gastrointestinale bivirkninger oppstår hyppigst ved behandlingsstart og vil i de fleste tilfeller gå spontant over. For å forhindre slike effekter anbefales det at metformin tas som 2 daglige doser sammen med eller etter måltider. En gradvis økning av dosen kan også bidra til å øke gastrointestinal tolerabilitet.

### Erfaring etter markedsføring

**Tabell 6 Bivirkninger etter markedsføring**

<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
Ikke kjent	Pankreatitt
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>	
Ikke kjent	Hepatitt (reversibel ved seponering av legemidlet)
	Unormale leverfunksjonstester (reversibelt ved seponering av legemidlet)
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	
Ikke kjent	Myalgi
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	
Ikke kjent	Urtikaria
	Eksfoliative og bulløse hudlesjoner, inkludert bulløs pemfigoid

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

Det foreligger ingen data med hensyn til overdosering med Icando.

### Vildagliptin

Informasjonen vedrørende overdosering med vildagliptin er begrenset.

### Symptomer

Informasjon om mulige symptomer på overdosering med vildagliptin er hentet fra en tolerabilitetsstudie hvor økende doser vildagliptin ble gitt til friske forsøkspersoner i 10 dager. Ved 400 mg ble det sett tre tilfeller av muskelsmerte samt enkelte tilfeller av milde og forbigående parestesier, feber, ødemer og forbigående økning i lipasenivå. Ved 600 mg fikk en av forsøkspersonene ødemer i føtter og hender og økning i kreatinfosfokinase (CK), ASAT, C-reaktivt protein (CRP) og myoglobinnivå. Tre andre forsøkspersoner fikk ødemer i føttene, med parestesier i to tilfeller. Alle symptomer og unormale laboratorieverdier forsvant uten behandling etter at studiemedikamentet ble seponert.

### Metformin

En stor overdose metformin (eller samtidige risikofaktorer for laktacidose) kan medføre laktacidose, som er en medisinsk nødsituasjon som må behandles på sykehus.

### Behandling

Den mest effektive metoden for å fjerne metformin er hemodialyse. Vildagliptin kan imidlertid ikke fjernes ved hemodialyse selv om hovedmetabolitten (LAY 151) kan fjernes. Støttende tiltak anbefales.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antidiabetikum, kombinasjoner av orale blodglukosesenkende midler, ATC-kode: A10BD08

### Virkningsmekanisme

Icando er en kombinasjon av to antihyperglykemiske legemidler med komplementære virkningsmekanismer for å forbedre den glykemiske kontrollen hos pasienter med type 2-diabetes: vildagliptin, som tilhører klassen øycellestimulatorer, og metformin, som tilhører klassen biguanider.

Vildagliptin, som tilhører klassen øycellestimulatorer, er en potent og selektiv dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-hemmer. Metformin virker hovedsakelig ved å redusere endogen hepatisk glukoseproduksjon.

### Farmakodynamiske effekter

#### Vildagliptin

Vildagliptin virker hovedsakelig ved å hemme DPP-4, enzymet som er ansvarlig for nedbrytingen av inkretinhormonene GLP-1 (glukagonlignende peptid-1) og GIP (glukoseavhengig insulinotrop polypeptid).

Administrering av vildagliptin medfører en hurtig og total hemming av DPP-4-aktiviteten, som medfører økning i fastende og postprandialt endogent nivå av inkretinhormonene GLP-1 og GIP.

Ved å øke det endogene nivået av disse inkretinhormonene øker vildagliptin betacellenes glukosesensitivitet, noe som medfører forbedret glukoseavhengig insulinsekresjon. Behandling av

pasienter med type 2-diabetes med vildagliptin 50-100 mg daglig medførte en signifikant forbedring av markører for betacellefunksjon, inkludert HOMA- $\beta$  (*Homeostasis Model Assessment-  $\beta$* ), proinsulin/insulin-forhold og måling av betacellerespons ved hyppig innsamlede måltidstoleransetester. Hos ikke-diabetiske individer (med normal glykemisk kontroll) vil vildagliptin verken stimulere insulinsekresjon eller redusere glukosenivå.

Ved å øke endogent GLP-1-nivå øker vildagliptin også alfacellenes glukosesensitivitet, noe som medfører mer hensiktsmessig glukoseavhengig glukagonsekresjon.

Forsterket økning i insulin/glukagon-forhold ved hyperglykemi på grunn av økt nivå av inkretinhormon medfører en reduksjon i fastende og postprandial hepatisk glukoseproduksjon, noe som igjen medfører redusert glykemi.

Forsinket magetømming, som er en kjent effekt av økt GLP-1-nivå, er ikke observert ved vildagliptinbehandling.

### Metformin

Metformin er et biguanid med antihyperglykemisk effekt som reduserer både basal og postprandial plasmaglukose. Det stimulerer ikke insulinsekresjon og gir derfor ikke hypoglykemi eller økt vekt.

Metformin kan utøve sin glukosesenkende effekt via tre mekanismer:

- ved reduksjon av hepatisk glukoseproduksjon via hemming av glukoneogenesen og glykogenolysen;
- ved beskjedne økning av insulinsensitiviteten i muskler, som forbedrer perifert glukoseopptak og utnyttelse;
- ved å forsinke glukoseabsorpsjon fra tarmen.

Metformin stimulerer intracellulær glykogensyntese ved å påvirke glykogensyntase, og øker transportkapasiteten til spesifikke glukosetransportører i membranen (GLUT-1 og GLUT-4).

Hos mennesker har metformin en gunstig effekt på lipidmetabolismen, som er uavhengig av effekten på glykemi. Dette er vist med terapeutiske doser i kontrollerte, kliniske studier av middels eller lang varighet: metformin reduserer serumnivåer av totalkolesterol, LDL-kolesterol og triglyserider.

Den gunstige langtidseffekten av intensiv blodglukoseregulering ved type 2-diabetes er fastslått i den prospektive, randomiserte studien UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*). Analyse av resultatene fra overvektige pasienter som fikk metformin etter utilstrekkelig regulering med kosthold alene viste:

- en signifikant reduksjon i absolutt risiko for alle diabetesrelaterte komplikasjoner i metformingruppen (29,8 hendelser/1000 pasientår) versus kosthold alene (43,3 hendelser/1000 pasientår),  $p=0,0023$ , og versus gruppene som fikk kombinasjonsbehandling med sulfonylurea og insulin monoterapi (40,1 hendelser/1000 pasientår),  $p=0,0034$ ;
- en signifikant reduksjon i absolutt risiko for diabetesrelatert mortalitet: metformin 7,5 hendelser/1000 pasientår, kosthold alene 12,7 hendelser/1000 pasientår,  $p=0,017$ ;
- en signifikant reduksjon i absolutt risiko for total mortalitet: metformin 13,5 hendelser/1000 pasientår versus. kosthold alene 20,6 hendelser/1000 pasientår ( $p=0,011$ ), og versus gruppene som fikk kombinasjonsbehandling med sulfonylurea og insulin monoterapi 18,9 hendelser/1000 pasientår ( $p=0,021$ );
- en signifikant reduksjon i absolutt risiko for hjerteinfarkt: metformin 11 hendelser/1000 pasientår, kosthold alene 18 hendelser/1000 pasientår ( $p=0,01$ ).

### Klinisk effekt og sikkerhet

Etter 6 måneders behandling ga vildagliptin en ytterligere, statistisk signifikant reduksjon i HbA<sub>1c</sub> sammenlignet med placebo når den ble gitt som tilleggsbehandling til pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll til tross for behandling med metformin monoterapi (forskjell mellom gruppene på -0,7 % til -1,1 % for vildagliptin, henholdsvis 50 mg og 100 mg). Andelen pasienter som oppnådde en

reduksjon i HbA<sub>1c</sub> på  $\geq 0,7$  % i forhold til baseline var statistisk signifikant høyere i begge vildagliptin + metformin-grupper (henholdsvis 46 % og 60 %) versus metformin + placebo-gruppen (20 %).

I en 24-ukers studie ble vildagliptin (50 mg to ganger daglig) sammenlignet med pioglitazon (30 mg én gang daglig) hos pasienter som ikke var tilstrekkelig kontrollert med metformin (gjennomsnittlig daglig dose: 2020 mg). Gjennomsnittlig reduksjon fra baseline HbA<sub>1c</sub> på 8,4 % var -0,9 % med vildagliptin gitt sammen med metformin og -1,0 % med pioglitazon gitt sammen med metformin. En gjennomsnittlig vektøkning på +1,9 kg ble observert hos pasienter som fikk pioglitazon i tillegg til metformin sammenlignet med +0,3 kg hos de som fikk vildagliptin i tillegg til metformin.

I en studie på 2 års varighet ble vildagliptin (50 mg to ganger daglig) sammenlignet med glimepirid (opptil 6 mg/dag – gjennomsnittlig dose ved 2 år: 4,6 mg) hos pasienter behandlet med metformin (gjennomsnittlig daglig dose: 1894 mg). Etter 1 år var gjennomsnittlig reduksjon i HbA<sub>1c</sub> -0,4 % med vildagliptin gitt i tillegg til metformin, og -0,5 % med glimepirid gitt i tillegg til metformin, fra en gjennomsnittlig baseline HbA<sub>1c</sub> på 7,3 %.. Endring i kroppsvekt med vildagliptin var -0,2 kg vs. +1,6 kg med glimepirid. Forekomsten av hypoglykemi var signifikant lavere i vildagliptin-gruppen (1,7 %) enn i glimepirid-gruppen (16,2 %). Ved studieavslutning (2 år) var HbA<sub>1c</sub> lik baseline-verdier i begge behandlingsgruppene, og endring i kroppsvekten og forskjeller i hypoglykemi opprettholdt.

I en 52-ukers studie ble vildagliptin (50 mg to ganger daglig) sammenlignet med gliklazid (gjennomsnittlig daglig dose: 229,5 mg) hos pasienter som ikke var tilstrekkelig kontrollert med metformin (metformindose ved baseline var 1928 mg/dag). Etter 1 år var gjennomsnittlig reduksjon i HbA<sub>1c</sub> -0,81 % med vildagliptin gitt i tillegg til metformin (gjennomsnittlig baseline HbA<sub>1c</sub> på 8,4 %) og -0,85 % med gliklazid gitt i tillegg til metformin (gjennomsnittlig baseline HbA<sub>1c</sub> på 8,5 %). Statistisk non-inferiority ble oppnådd (95 % KI -0,11 – 0,20). Endring i kroppsvekt med vildagliptin var +0,1 kg sammenlignet med en vektøkning på +1,4 kg med gliklazid.

I en 24-ukers studie undersøkte man effekten av fast dosekombinasjon av vildagliptin og metformin (gradvis titrert opp til en dose på 50 mg/500 mg to ganger daglig eller 50 mg/1000 mg to ganger daglig) som startbehandling hos ubehandlede pasienter. Vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg to ganger daglig reduserte HbA<sub>1c</sub> med -1,82 %, vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg to ganger daglig reduserte HbA<sub>1c</sub> med -1,61 %, metformin 1000 mg to ganger daglig reduserte HbA<sub>1c</sub> med -1,36 % og vildagliptin 50 mg to ganger daglig reduserte HbA<sub>1c</sub> med -1,09 %, fra et gjennomsnittlig baseline HbA<sub>1c</sub> på 8,6 %. HbA<sub>1c</sub>-reduksjoner hos pasienter med en baseline på  $\geq 10,0$  % var større.

En 24-ukers randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie ble utført hos 318 pasienter for å vurdere effekt og sikkerhet av vildagliptin (50 mg to ganger daglig) i kombinasjon med metformin ( $\geq 1500$  mg daglig) og glimepirid ( $\geq 4$  mg daglig). Vildagliptin i kombinasjon med metformin og glimepirid reduserte HbA<sub>1c</sub> signifikant sammenliknet med placebo. Den placebojusterte gjennomsnittlige reduksjonen var -0,76 % fra gjennomsnittlig HbA<sub>1c</sub> ved baseline på 8,8 %.

En 24-ukers randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie ble utført hos 449 pasienter for å vurdere effekt og sikkerhet av vildagliptin (50 mg to ganger daglig) i kombinasjon med en stabil dose av basal- eller blandingsinsulin (gjennomsnittlig daglig dose på 41 enheter), med samtidig bruk av metformin (N=276) eller uten samtidig metformin (N=173). Vildagliptin i kombinasjon med insulin reduserte HbA<sub>1c</sub> signifikant sammenliknet med placebo. I den generelle populasjonen var den placebojusterte gjennomsnittlige reduksjonen på -0,72 % fra gjennomsnittlig HbA<sub>1c</sub> ved baseline på 8,8 %. I undergruppene behandlet med insulin med eller uten samtidig metformin, var den placebojusterte gjennomsnittlige reduksjonen av HbA<sub>1c</sub> på henholdsvis -0,63 % og -0,84 %. Forekomsten av hypoglykemi i den totale populasjonen var henholdsvis 8,4 % og 7,2 % for vildagliptin- og placebo-gruppen. Pasienter som fikk vildagliptin opplevde ingen vektøkning (+0,2 kg), mens de som fikk placebo opplevde vektreduksjon (-0,7 kg).

I en annen 24-ukers studie hos pasienter med mer fremskreden type 2-diabetes utilstrekkelig kontrollert med insulin (kort- og langtidsvirkende, gjennomsnittlig insulindose 80 IE/dag), var gjennomsnittlig reduksjon av HbA<sub>1c</sub> når vildagliptin (50 mg to ganger daglig) ble lagt til insulin

statistisk signifikant større enn med placebo pluss insulin (0,5 % vs. 0,2 %). Forekomsten av hypoglykemi var lavere i vildagliptingruppen enn i placebogruppen (22,9 % vs. 29,6 %).

### Kardiovaskulær risiko

En meta-analyse av uavhengige og prospektivt klassifiserte kardiovaskulære hendelser fra 37 fase III og IV monoterapi og kombinasjonsterapi-kliniske studier på opptil mer enn 2 års varighet (gjennomsnittlig eksponering 50 uker for vildagliptin og 49 uker for komparatorer) ble utført og viste at vildagliptinbehandling ikke var forbundet med økning i kardiovaskulær risiko versus komparatorer. Det sammensatte endepunktet på klassifiserte alvorlige kardiovaskulære hendelser (MACE) inkludert akutt hjerteinfarkt, slag eller kardiovaskulær død var lik for vildagliptin versus kombinert aktive og placebokomparatorer [Mantel-Haenszel risikoratio (M-H RR) 0,82 (95 % KI 0,61-1,11)]. MACE skjedde i 83 av 9599 (0,86 %) pasienter behandlet med vildagliptin, og i 85 av 7102 (1,20 %) pasienter behandlet med komparator. Vurdering av hver enkelt MACE-komponent viste ingen økt risiko (tilsvarende M-H RR). Bekreftede tilfeller av hjertesvikt definert de som krever sykehusinnleggelse eller nye tilfeller av hjertesvikt ble rapportert hos 41 (0,43 %) pasienter behandlet med vildagliptin og 32 (0,45 %) pasienter behandlet med komparator med M-H RR 1,08 (95 % KI 0,68-1,70).

### Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med vildagliptin i kombinasjon med metformin i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen med diabetes mellitus type 2 (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Icandra

#### Absorpsjon

Det er vist bioekvivalens mellom Icandra tre dosestyrker (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg og 50 mg/1000 mg) og frie kombinasjoner av vildagliptin- og metforminhydrokloridtabletter ved tilsvarende dose.

Mat påvirker ikke grad og hastighet av absorpsjonen av vildagliptin fra Icandra. Hastigheten og graden av absorpsjon av metformin fra Icandra 50 mg/1000 mg ble redusert når den ble gitt med mat, noe som gjenspeiles ved reduksjon i  $C_{max}$  på 26 %, AUC på 7 %, og forsinket  $T_{max}$  (2,0 til 4,0 timer).

Følgende informasjon viser de farmakokinetiske egenskapene til de individuelle virkestoffene i Icandra.

### Vildagliptin

#### Absorpsjon

Etter peroral administrering i fastende tilstand absorberes vildagliptin hurtig, med maksimal plasmakonsentrasjon observert etter 1,7 timer. Mat medfører en liten forsinkelse i tiden til maksimal plasmakonsentrasjon til 2,5 timer, men endrer ikke den totale eksponeringen (AUC). Administrering av vildagliptin sammen med mat medførte reduksjon i  $C_{max}$  (19 %), sammenlignet med inntak i fastende tilstand. Omfanget av denne endringen er imidlertid ikke klinisk signifikant, og vildagliptin kan gis med eller uten mat. Absolutt biotilgjengelighet er 85 %.

#### Distribusjon

Vildagliptin har lav plasmaproteinbinding (9,3 %) og vildagliptin fordeles likt mellom plasma og røde blodceller. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum for vildagliptin ved steady-state etter intravenøs administrering ( $V_{ss}$ ) er 71 liter, noe som antyder ekstravaskulær fordeling.

### Biotransformasjon

Metabolisme er den viktigste eliminasjonsveien for vildagliptin hos mennesker. 69 % av dosen elimineres via metabolisme. Hovedmetabolitten (LAY 151) er farmakologisk inaktiv, og er hydrolyseringsproduktet av cyanoenheten. Denne utgjør 57 % av dosen, etterfulgt av amidhydrolyseproduktet (4 % av dosen). DPP-4 bidrar delvis til hydrolysen av vildagliptin, basert på en *in vivo*-studie hos rotter med mangel på DPP-4. Vildagliptin metaboliseres ikke i målbar grad av CYP 450-enzymene. Det antas derfor ikke at metabolsk clearance av vildagliptin påvirkes av samtidig administrerte legemidler som er CYP 450-hemmere og/eller -indusere. *In vitro*-studier viser at vildagliptin ikke hemmer/induserer CYP 450-enzymene. Det er derfor ikke sannsynlig at vildagliptin påvirker metabolsk clearance av samtidig administrerte legemidler som metaboliseres av CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 eller CYP 3A4/5.

### Eliminasjon

Etter peroral administrering av [<sup>14</sup>C]-vildagliptin utskilles ca. 85 % av dosen i urinen, mens 15 % gjenfinnes i feces. Renal ekskresjon av uforandret vildagliptin utgjorde 23 % av dosen etter peroral administrering. Etter intravenøs administrering til friske forsøkspersoner var total plasmaclearance og renal clearance av vildagliptin henholdsvis 41 og 13 l/time. Gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid etter intravenøs administrering er ca. 2 timer. Eliminasjonshalveringstid etter peroral administrering er ca. 3 timer.

### Linearitet / ikke-linearitet

$C_{max}$  for vildagliptin og areal under plasmakonsentrasjon versus. tid-kurven (AUC) økte tilnærmet doseproporsjonalt i det terapeutiske doseområdet.

### Pasientkarakteristika

**Kjønn:** Det ble ikke observert noen klinisk relevante forskjeller mellom friske menn og kvinner når det gjaldt farmakokinetikken til vildagliptin innen et bredt alders- og kroppsmasseindeks (BMI) -intervall. Vildagliptins DPP-4-hemming påvirkes ikke av kjønn.

**Alder:** Hos friske, eldre personer ( $\geq 70$  år) økte den totale eksponeringen for vildagliptin (100 mg én gang daglig) med 32 %, med en økning i maksimal plasmakonsentrasjon på 18 % sammenlignet med unge, friske personer (18-40 år). Disse endringene anses imidlertid ikke som klinisk relevante. Vildagliptins DPP-4-hemming påvirkes ikke av alder.

**Nedsatt leverfunksjon:** Det var ingen signifikante endringer (maksimalt ~30 %) i vildagliptin-eksponering hos pasienter med mild, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A-C).

**Nedsatt nyrefunksjon:** Hos personer med mild, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon økte systemisk eksponering for vildagliptin ( $C_{max}$  8-66 %; AUC 32-134 %), og total kroppsclearance ble redusert sammenlignet med clearance hos personer med normal nyrefunksjon.

**Etniske grupper:** Begrensede data antyder at etnisk tilhørighet ikke har noen betydelig effekt på farmakokinetikken til vildagliptin.

### Metformin

#### Absorpsjon

Etter en peroral dose metformin ble maksimal plasmakonsentrasjon ( $C_{max}$ ) oppnådd etter ca. 2,5 timer. Absolutt biotilgjengelighet for en 500 mg metformintablett er ca. 50-60 % hos friske personer. Etter en peroral dose var den ikke-absorberte fraksjonen som ble gjenfunnet i feces på 20-30 %.

Etter peroral administrering er absorpsjonen av metformin mettet og ufullstendig. Det antas at farmakokinetikken ved absorpsjon av metformin er ikke-lineær. Ved vanlig metformindose og – doseringsregime oppnås steady state-plasmakonsentrasjon innen 24-48 timer, og er vanligvis lavere enn 1 µg/ml. I kontrollerte, kliniske studier overskred ikke plasmanivået av metformin ( $C_{max}$ ) 4 µg/ml, ikke engang ved maksimaldoser.



Mat forsinket og reduserer absorpsjonen av metformin noe. Etter administrering av én dose på 850 mg var plasmakonsentrasjonen 40 % lavere, AUC var redusert med 25 % og tid til maksimal plasmakonsentrasjon var forlenget med 35 minutter. Den kliniske relevansen av denne reduksjonen er ukjent.

#### Distribusjon

Bindingen til plasmaproteiner er ubetydelig. Metformin fordeles i erytrocytter. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum ( $V_d$ ) varierte fra 63-276 liter.

#### Biotransformasjon

Metformin utskilles uendret via urinen. Ingen metabolitter er identifisert hos mennesker.

#### Eliminasjon

Metformin elimineres via renal ekskresjon. Renal clearance av metformin er  $> 400$  ml/min, noe som tyder på at metformin elimineres ved glomerulær filtrasjon og tubulær sekresjon. Etter en peroral dose er tilsynelatende terminal eliminasjonshalveringstid ca. 6,5 timer. Når nyrefunksjonen er nedsatt reduseres renal clearance i samsvar med kreatininclearance. Dette medfører at eliminasjonshalveringstiden forlenges, som medfører økt plasmanivå av metformin.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Dyrestudier med inntil 13 ukers varighet har blitt utført med de to virkestoffene i Icandra. Det ble ikke identifisert noen nye toksiske funn assosiert med kombinasjonen. Følgende data er funn fra studier gjort med vildagliptin eller metformin hver for seg.

#### Vildagliptin

Det ble observert forsinkelser i intrakardial impulsledning hos hunder ved en nulleffektdose ("no-effect dose") på 15 mg/kg (7 ganger human eksponering basert på  $C_{max}$ ).

Akkumulering av alveolære skummakrofager i lungene ble observert hos rotter og mus. Nulleffektdosen var 25 mg/kg hos rotter (5 ganger human eksponering basert på AUC) og 750 mg/kg hos mus (142 ganger human eksponering).

Gastrointestinale symptomer, særlig bløt avføring, slimaktig avføring, diaré og, ved høyere doser, blodig avføring ble observert hos hunder. Det ble ikke fastsatt et nulleffektnivå.

Vildagliptin var ikke mutagent i konvensjonelle *in vitro* og *in vivo* gentoksisitetstester.

En studie på fertilitet og tidlig embryoutvikling hos rotter viste ingen tegn på nedsatt fertilitet, reproduktiv ytelse eller tidlig embryoutvikling på grunn av vildagliptin. Embryoføtal toksisitet ble undersøkt hos rotter og kaniner. Det ble observert en økt forekomst av bølgeformede ribben hos rotter i forbindelse med parametere for redusert kroppsvekt hos moren, med en nulleffektdose på 75 mg/kg (10 ganger human eksponering). Hos kaniner observerte man redusert fostervekt og skjelettvariasjoner, noe som kan indikere forsinkelser i utviklingen. Dette ble kun observert ved alvorlig maternell toksisitet, og med en nulleffektdose på 50 mg/kg (9 ganger human eksponering). En pre- og postnatal utviklingsstudie ble gjennomført hos rotter. Funn ble kun observert i forbindelse med maternell toksisitet ved doser  $\geq 150$  mg/kg. Disse inkluderte en forbigående reduksjon i kroppsvekt og nedsatt motorisk aktivitet hos F1-generasjonen.

En to-årig karsinogenitetsstudie med perorale doser opp til 900 mg/kg (ca. 200 ganger human eksponering ved maksimalt anbefalte dose) ble gjennomført hos rotter. Det ble ikke observert økt forekomst av svulster som kan tilskrives vildagliptin. En annen to-årig karsinogenitetsstudie med perorale doser opp til 1000 mg/kg ble gjennomført hos mus. Økt forekomst av henholdsvis mammale adenokarsinomer og hemangiosarkomer ble observert ved en nulleffektdose på henholdsvis 500 mg/kg (59 ganger human eksponering) og 100 mg/kg (16 ganger human eksponering). Den økte forekomsten av disse svulstene hos mus antas ikke å representere en signifikant risiko for mennesker. Dette er

basert på mangel på gentoksisitet av vildagliptin og hovedmetabolitten, forekomst av svulster hos kun én art, og det høye systemiske eksponeringsforholdet når svulster ble observert.

I en 13 ukers toksikologistudie hos cynomolgusaper er det observert hudlesjoner ved doser  $\geq 5$  mg/kg/dag. Disse var konsekvent lokalisert på ekstremitetene (hender, føtter, ører og hale). Ved 5 mg/kg/dag (tilsvarende tilnærmet human AUC-eksponering ved dosen 100 mg) ble det kun observert blemmer. De var reversible til tross for at behandlingen fortsatte, og ble ikke assosiert med histopatologiske abnormiteter. Avskallet hud, flass, skorpedannelse og sår på halen korrelerende med histopatologiske endringer ble registrert ved doser  $\geq 20$  mg/kg/dag (ca. 3 ganger human AUC-eksponering ved dosen 100 mg). Nekrotiske skader på halen ble observert ved  $\geq 80$  mg/kg/dag. Hudlesjonene var ikke reversible hos aper som fikk 160 mg/kg/dag i løpet av en 4 ukers restitueringsperiode.

### Metformin

Prekliniske data for metformin indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet og reproduksjonstoksisitet.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettkjerne

Hydroksypropylcellulose  
Magnesiumstearat

#### Filmdrasjering

Hypromellose  
Titandioksid (E 171)  
Jernoksid, gul (E 172)  
Makrogol 4000  
Talkum

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

PA/Alu/PVC/Alu 2 år  
PCTFE/PVC/Alu 18 måneder

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalpakningen (blisteren) for å beskytte mot fuktighet.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Aluminium/Aluminium (PA/Alu/PVC/Alu) blisterpakning

Tilgjengelig i pakninger med 10, 30, 60, 120, 180 eller 360 filmdrasjerte tabletter og i multipakninger som inneholder 120 (2 pakninger med 60), 180 (3 pakninger med 60) eller 360 (6 pakninger med 60) filmdrasjerte tabletter.

Polyklorotrifluoroetylen (PCTFE)/PVC/Alu blisterpakning

Tilgjengelig i pakninger med 10, 30, 60, 120, 180 eller 360 filmdrasjerte tabletter og i multipakninger som inneholder 120 (2 pakninger med 60), 180 (3 pakninger med 60) eller 360 (6 pakninger med 60) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser og tablettstyrker vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

Icandra 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/08/484/001-006  
EU/1/08/484/013-015  
EU/1/08/484/019-024  
EU/1/08/484/031-033

Icandra 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 1. desember 2008

Dato for siste fornyelse: 31. juli 2013

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

En oppdatert RMP skal sendes inn innen hvert tredje år.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG FOR ENHETSPAKNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Icandra 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter  
vildagliptin/metforminhydroklorid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 50 mg vildagliptin og 850 mg metforminhydroklorid (tilsvarende 660 mg metformin).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

10 filmdrasjerte tabletter  
30 filmdrasjerte tabletter  
60 filmdrasjerte tabletter  
120 filmdrasjerte tabletter  
180 filmdrasjerte tabletter  
360 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP



**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalpakningen (blisteren) for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Icandra 50 mg/850 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Icandra 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter  
vildagliptin/metforminhydroklorid

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Icandra 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter  
vildagliptin/metforminhydroklorid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 50 mg vildagliptin og 850 mg metforminhydroklorid (tilsvarende 660 mg metformin).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

60 filmdrasjerte tabletter. Del av en multipakning. Selges ikke separat.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalpakningen (blisteren) for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Icandra 50 mg/850 mg

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNINGER (INKLUDERT BLUE BOX)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Icandra 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter  
vildagliptin/metforminhydroklorid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 50 mg vildagliptin og 850 mg metforminhydroklorid (tilsvarende 660 mg metformin).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

Multipakning: 120 (2 pakninger med 60) filmdrasjerte tabletter.

Multipakning: 180 (3 pakninger med 60) filmdrasjerte tabletter.

Multipakning: 360 (6 pakninger med 60) filmdrasjerte tabletter.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen (blisteren) for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Icandra 50 mg/850 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG FOR ENHETSPAKNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Icandra 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter  
vildagliptin/metforminhydroklorid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 50 mg vildagliptin og 1000 mg metforminhydroklorid (tilsvarende 780 mg metformin).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

10 filmdrasjerte tabletter  
30 filmdrasjerte tabletter  
60 filmdrasjerte tabletter  
120 filmdrasjerte tabletter  
180 filmdrasjerte tabletter  
360 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP



**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalpakningen (blisteren) for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Icandra 50 mg/1000 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Icandra 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter  
vildagliptin/metforminhydroklorid

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Icandra 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter  
vildagliptin/metforminhydroklorid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 50 mg vildagliptin og 1000 mg metforminhydroklorid (tilsvarende 780 mg metformin).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

60 filmdrasjerte tabletter. Del av en multipakning. Selges ikke separat.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalpakningen (blisteren) for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Icandra 50 mg/1000 mg

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNINGER (INKLUDERT BLUE BOX)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Icandra 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter  
vildagliptin/metforminhydroklorid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 50 mg vildagliptin og 1000 mg metforminhydroklorid (tilsvarende 780 mg metformin).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

Multipakning: 120 (2 pakninger med 60) filmdrasjerte tabletter.

Multipakning: 180 (3 pakninger med 60) filmdrasjerte tabletter.

Multipakning: 360 (6 pakninger med 60) filmdrasjerte tabletter.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen (blisteren) for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Icandra 50 mg/1000 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**



## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Icandra 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter Icandra 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter vildagliptin/metforminhydroklorid**

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Icandra er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Icandra
3. Hvordan du bruker Icandra
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Icandra
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Icandra er og hva det brukes mot**

Virkestoffene i Icandra, vildagliptin og metformin, tilhører en legemiddelgruppe som kalles ”perorale antidiabetika”.

Icandra brukes til å behandle voksne pasienter med type 2-diabetes. Denne diabetesformen er også kjent som ikke insulinavhengig diabetes mellitus.

Type 2-diabetes utvikles dersom kroppen ikke produserer nok insulin, eller dersom det insulinet som lages av kroppen ikke virker så bra som det skulle. Diabetes kan også utvikles dersom kroppen lager for mye glukagon.

Både insulin og glukagon lages i bukspyttkjertelen. Insulin hjelper til med å redusere blodsukkernivået, særlig etter måltider. Glukagon fremkaller produksjonen av sukker i leveren, og fører til at blodsukkernivået stiger.

#### **Hvordan Icandra virker**

Begge virkestoffene, vildagliptin og metformin, hjelper til med å regulere blodsukkernivået.

Virkestoffet vildagliptin virker slik at bukspyttkjertelen lager mer insulin og mindre glukagon.

Virkestoffet metformin virker slik at kroppen bedre kan utnytte insulin. Dette legemidlet har vist å redusere blodsukkeret, som kan bidra til å hindre komplikasjoner av din diabetes.

## 2. Hva du må vite før du bruker Icandra

### Bruk ikke Icandra

- dersom du er allergisk overfor vildagliptin, metformin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Snakk med legen din før du tar Icandra dersom du tror du kan være allergisk overfor noen av disse substansene.
- dersom du har ukontrollert diabetes med for eksempel alvorlig hyperglykemi (høyt blodsukker), kvalme, oppkast, diaré, raskt vekttap, laktacidose (se “Risiko for laktacidose” nedenfor) eller ketoacidose. Ketoacidose er en tilstand der substanser som kalles ketonlegemer, samles opp i blodet, og dette kan føre til diabetisk pre-koma. Symptomer omfatter magesmerter, rask og dyp pusting, søvnighet eller at pusten får en uvanlig og fruktaktig lukt.
- dersom du nylig har hatt et hjerteinfarkt eller du har hjertesvikt, alvorlige problemer med blodsirkulasjonen eller problemer med å puste, noe som kan være tegn på hjerteproblemer.
- dersom du har alvorlig nedsatt nyrefunksjon.
- dersom du har en alvorlig infeksjon eller er kraftig dehydrert (har mistet mye vann fra kroppen).
- dersom du skal gjennomgå kontrastrøntgen (en spesiell form for røntgen som involverer et injiserbart fargestoff). Se også informasjon om dette under avsnittet ”Advarsler og forsiktighetsregler”.
- dersom du har leverproblemer.
- dersom du drikker overdrevne mengder alkohol (enten hver dag eller av og til).
- dersom du ammer (se også ”Graviditet og amming”).

### Advarsler og forsiktighetsregler

#### Risiko for laktacidose

Icandra kan forårsake en svært sjelden, men svært alvorlig bivirkning som kalles laktacidose, spesielt dersom nyrene dine ikke fungerer skikkelig. Risikoen for utvikling av laktacidose er også forhøyet ved ukontrollert diabetes, alvorlige infeksjoner, langvarig faste eller alkoholinntak, dehydrering (se ytterligere informasjon nedenfor), leverproblemer og enhver medisinsk tilstand der en del av kroppen har nedsatt oksygentilførsel (som akutt alvorlig hjertesykdom).

Snakk med legen din for ytterligere informasjon dersom noe av det ovennevnte gjelder deg.

**Avbryt behandlingen med Icandra i en kort periode dersom du har en tilstand som kan være forbundet med dehydrering** (har mistet mye kroppsvæske), som kraftig oppkast, diaré, feber, eksponering for varme eller dersom du drikker mindre væske enn normalt. Snakk med legen din for ytterligere informasjon.

**Avbryt behandlingen med Icandra og kontakt lege eller nærmeste sykehus umiddelbart dersom du opplever noen av symptomene på laktacidose**, da denne tilstanden kan føre til koma.

Symptomer på laktacidose omfatter:

- oppkast
- magesmerter (buxmerter)
- muskelkramper
- en generell følelse av uvelhet med kraftig tretthet
- pustevansker
- redusert kroppstemperatur og puls

Laktacidose krever øyeblikkelig medisinsk behandling og må behandles på sykehus.

Icandra er ikke en erstatning for insulin. Du skal derfor ikke få Icandra som behandling for din type 1 diabetes.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Icandra dersom du har eller har hatt sykdom i bukspyttkjertelen.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Icandra dersom du bruker en diabetesmedisin som kalles sulfonylurea. Legen vil muligens redusere dosen av sulfonylurea dersom du bruker det sammen med Icandra for å unngå lavt blodsukkernivå (hypoglykemi).

Dersom du tidligere har brukt vildagliptin, men måtte slutte å bruke det på grunn av leversykdom, bør du ikke bruke dette legemidlet.

Diabetiske hudproblemer er en vanlig komplikasjon av diabetes. Du rådes til å følge de anbefalingene for hud- og fotpleie som du får fra lege eller sykepleier. Du bør også være ekstra oppmerksom på nye tilfeller av blemmer eller sår som oppstår mens du bruker Icandra. Ta raskt kontakt med legen dersom dette skulle oppstå.

Dersom du må gjennom en omfattende operasjon, må du avbryte behandlingen med Icandra under og i en tid etter inngrepet. Legen din vil avgjøre når du må avbryte behandlingen med Icandra og når den kan gjenopptas.

En leverfunksjonstest vil tas før du kan starte behandlingen med Icandra samt hver tredje måned i løpet av det første behandlingsåret og deretter periodisk. Dette for å oppdage tegn på forhøyede leverenzymmer så tidlig som mulig.

Under behandlingen med Icandra vil legen din sjekke nyrefunksjonen din minst én gang per år, eller oftere dersom du er eldre og/eller dersom du har forverret nyrefunksjon.

Legen din vil undersøke innholdet av sukker i blodet og urinen din regelmessig.

### **Barn og ungdom**

Bruk av Icandra anbefales ikke hos barn og ungdom under 18 år.

### **Andre legemidler og med Icandra**

Dersom du må ha en injeksjon i blodet med et kontrastmiddel som inneholder jod, for eksempel i sammenheng med en røntgenundersøkelse eller skanning, må du avbryte behandlingen med Icandra før eller på tidspunktet for injeksjonen. Legen din vil avgjøre når du må avbryte behandlingen med Icandra og når den kan gjenopptas.

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det kan hende at det må tas hyppigere blodprøver og nyrefunksjonsprøver, eller det kan hende at legen din må justere dosen av Icandra. Det er spesielt viktig å nevne følgende:

- glukokortikoider, som vanligvis brukes ved behandling av betennelse
- beta-2-agonister, som vanligvis brukes ved behandling av lidelser i luftveiene
- andre medisiner som brukes ved behandling av diabetes
- legemidler som øker urinproduksjonen (diuretika)
- legemidler for behandling av smerter og betennelse (NSAIDs og COX-2-hemmere, som ibuprofen og celekoksib)
- visse legemidler for behandling av høyt blodtrykk (ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister)
- enkelte medisiner som påvirker skjoldbruskkjertelen, eller
- enkelte medisiner som påvirker nervesystemet.

### **Inntak av Icandra sammen med alkohol**

Unngå høyt alkoholinntak mens du bruker Icandra, siden det kan øke risikoen for laktacidose (se avsnittet ”Advarsler og forsiktighetsregler”).

### **Graviditet og amming**

- Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen din vil diskutere potensielle risikoer ved bruk av Icandra under graviditet med deg.
- Bruk ikke Icandra dersom du er gravid eller ammer (se også ”Bruk ikke Icandra”).

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

## **Kjøring og bruk av maskiner**

Ikke kjør eller bruk verktøy eller maskiner dersom du føler deg svimmel når du bruker Icandra.

### **3. Hvordan du bruker Icandra**

Hvor mye Icandra en person skal ta er avhengig av hans/hennes tilstand. Legen din vil fortelle deg nøyaktig hvor mange tabletter du skal ta av Icandra.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er en filmdrasjert tablett med enten 50 mg/850 mg eller 50 mg/1000 mg to ganger daglig.

Dersom du har nedsatt nyrefunksjon, kan det hende legen din forskriver en lavere dose. Legen kan også forskrive en lavere dose dersom du tar et legemiddel mot diabetes som kalles sulfonylurea.

Legen din kan forskrive kun dette legemidlet eller sammen med enkelte andre legemidler som senker blodsukkeret ditt.

#### **Når og hvordan du skal ta Icandra**

- Svelg tablettene hele med et glass vann
- Ta en tablett om morgenen og den andre om kvelden, med eller umiddelbart etter mat. Ved å ta tablettene umiddelbart etter mat vil risikoen for urolig mage reduseres.

Fortsett å følge de kostholdsanbefalingene du har fått fra legen. Dersom du følger en diabetisk vektkontrollerende diett er det spesielt viktig at du fortsetter med dette mens du tar Icandra.

#### **Dersom du tar for mye av Icandra**

**Kontakt lege eller apotek umiddelbart** dersom du tar for mange tabletter av Icandra eller noen andre har tatt tablettene dine. Det kan være nødvendig med medisinsk tilsyn. Dersom du må oppsøke lege eller sykehus skal du ta med deg pakningen og dette pakningsvedlegget.

#### **Dersom du har glemt å ta Icandra**

Dersom du glemmer å ta en tablett skal du ta den med neste måltid med mindre du skal ta en uansett. Du må ikke ta en dobbelt dose (to tabletter) som erstatning for en glemt tablett.

#### **Dersom du avbryter behandling med Icandra**

Fortsett med dette legemidlet så lenge som legen din forskriver det slik at det kan kontrollere blodsukkeret ditt. Du må ikke avbryte behandlingen med Icandra med mindre legen din forteller deg det. Dersom du har spørsmål om hvor lenge du skal bruke denne medisinen, ta kontakt med legen din.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Du bør **slutte å bruke Icandra og oppsøke lege umiddelbart** dersom du opplever følgende bivirkninger:

- Icandra kan forårsake en svært sjelden (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 brukere), men svært alvorlig bivirkning som kalles laktacidose (se avsnittet “Advarsler og forsiktighetsregler”). Dersom dette skjer med deg, må du **avbryte behandlingen med Icandra og kontakte lege eller nærmeste sykehus umiddelbart**, da laktacidose kan føre til koma.
- Angioødem (sjelden: kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer): symptomer inkluderer hevelse i ansikt, tunge eller hals, svelgeproblemer, pusteproblemer, plutselig opptreden av utslett eller elveblest, som kan være tegn på en reaksjon som kalles ”angioødem”.
- Leversykdom (hepatitt) (sjelden): symptomer inkluderer gulfarge i huden og øynene, kvalme, appetittløshet eller mørk urin, som kan være tegn på leversykdom (hepatitt).
- Betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt) (frekvens ikke kjent): Symptomer inkluderer sterke og vedvarende smerter i magen (mageregionen), som kan spre seg gjennom til ryggen din, samt kvalme og oppkast.

#### Andre bivirkninger

Noen pasienter har opplevd følgende bivirkninger mens de har brukt Icandra:

- Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer): kvalme, oppkast, diaré, smerter i og rundt magen (buxsmerter), tap av appetitt.
- Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer): svimmelhet, hodepine, ukontrollerbar skjelving, metallaktig smak, lavt blodsukkernivå.
- Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer): leddsmerter, tretthet, forstoppelse, hevelse i hender, ankler eller føtter (ødemer).
- Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer): sår hals, rennende nese, feber;symptomer på høyt nivå av melkesyre i blodet (kjent som laktacidose) slik som søvnighet eller svimmelhet, betydelig kvalme eller oppkast, buksmerter, uregelmessig hjerterytme eller dyp, rask pust; rødhet i huden, kløe; reduserte nivåer av vitamin B12 (blekhet, tretthet, mentale symptomer som forvirring eller hukommelsesforstyrrelser).

Noen pasienter har opplevd følgende bivirkninger mens de har brukt Icandra og sulfonylurea:

- Vanlige: svimmelhet, skjelving, svakhet, lavt blodsukkernivå, overdreven svetting.

Noen pasienter har hatt følgende bivirkninger mens de har brukt Icandra og insulin:

- Vanlige: hodepine, frysninger, kvalme (uvelhet), lavt blodsukkernivå, halsbrann.
- Mindre vanlige: diaré, flatulens.

Etter at legemidlet kom på markedet, har også følgende bivirkninger blitt rapportert:

- Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data): kløende utslett, betennelse i bukspyttkjertelen, lokalisert hudavskalling eller blemmer, muskelsmerter.

#### Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Icandra

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisteren og esken. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden etter "EXP/Utløpsdato".
- Oppbevares ved høyst 30 °C.
- Oppbevares i originalpakningen (blisteren) for å beskytte mot fuktighet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Icandra

- Virkestoffer er vildagliptin og metforminhydroklorid.
- Hver Icandra 50 mg/850 mg filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg vildagliptin og 850 mg metforminhydroklorid (tilsvarende 660 mg metformin).
- Hver Icandra 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg vildagliptin og 1000 mg metforminhydroklorid (tilsvarende 780 mg metformin).
- Andre innholdsstoffer er: Hydroksypropylcellulose, magnesiumstearat, hypromellose, titandioksid (E 171), gult jernoksid (E 172), makrogol 4000 og talkum.

### Hvordan Icandra ser ut og innholdet i pakningen

Icandra 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter er gule, ovale tabletter merket med "NVR" på én side og "SEH" på den andre siden.

Icandra 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter er mørkegule, ovale tabletter merket med "NVR" på én side og "FLO" på den andre siden.

Icandra er tilgjengelig i pakninger med 10, 30, 60, 120, 180 eller 360 filmdrasjerte tabletter og i multipakninger som inneholder 120 (2x60), 180 (3x60) eller 360 (6x60) filmdrasjerte tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser og tablettstyrker vil nødvendigvis være tilgjengelig i ditt land.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

### Tilvirker

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>