

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Icandra 50 mg/850 mg comprimidos revestidos por película
Icandra 50 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Icandra 50 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de vildagliptina e 850 mg de cloridrato de metformina (correspondente a 660 mg de metformina)

Icandra 50 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de vildagliptina e 1000 mg de cloridrato de metformina (correspondente a 780 mg de metformina).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Icandra 50 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película ovaloide, amarelo com bordos biselados, com impressão “NVR” numa face e “SEH” na outra face.

Icandra 50 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película ovaloide, amarelo-escuro com bordos biselados, com impressão “NVR” numa face e “FLO” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Icandra é indicado no tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2:

- Icandra é indicado no tratamento de doentes adultos que não conseguem atingir controlo da glicemia com a dose máxima tolerada de metformina em monoterapia, por via oral, ou que já estejam a ser tratados com a associação de vildagliptina e metformina separadamente.
- Icandra é indicado em associação com uma sulfonilureia (i.e. terapêutica de associação tripla) associado a dieta e exercício físico em doentes adultos não controlados com metformina e sulfonilureia.
- Icandra é indicado em terapêutica de associação tripla com insulina associado a dieta e exercício físico para melhorar o controlo glicémico em doentes adultos quando a insulina numa dose estável e a metformina isoladamente não proporcionam controlo glicémico adequado.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos com função renal normal (TFG \geq 90 ml/min)

A dose da terapêutica anti hiperglicémica com Icandra deve ser individualizada com base no regime terapêutico atual do doente, eficácia e tolerabilidade, não excedendo a dose diária máxima recomendada de 100 mg de vildagliptina. Icandra pode ser iniciado com a dosagem de 50 mg/850 mg ou de 50 mg/1000 mg duas vezes por dia, um comprimido de manhã e outro à noite.

- Para doentes inadequadamente controlados na sua dose máxima tolerada de metformina em monoterapia:

A dose inicial de Icandra deve fornecer 50 mg de vildagliptina duas vezes por dia (dose diária total de 100 mg) mais a dose de metformina já em utilização.

- Para doentes que mudaram da administração concomitante de vildagliptina e metformina em comprimidos separados:

Icandra deve ser iniciado com a dose de vildagliptina e metformina já em utilização.

- Para doentes inadequadamente controlados com associação dupla de metformina e uma sulfonilureia:

As doses de Icandra devem fornecer 50 mg de vildagliptina duas vezes por dia (dose diária total de 100 mg) e uma dose de metformina semelhante à dose já em utilização. Quando Icandra é utilizado em associação com uma sulfonilureia, pode considerar-se uma dose mais baixa da sulfonilureia para reduzir o risco de hipoglicemia.

- Para doentes inadequadamente controlados com terapêutica de associação dupla com insulina e a dose máxima tolerada de metformina:

A dose de Icandra deve fornecer 50 mg de vildagliptina duas vezes por dia (dose diária total de 100 mg) e uma dose de metformina semelhante à dose já em utilização.

A segurança e eficácia da vildagliptina e metformina como terapêutica tripla oral em associação com uma tiazolidinediona não foram estabelecidas.

Populações especiais

Idosos (\geq 65 anos)

Como a metformina é excretada por via renal e os idosos têm tendência para um decréscimo da função renal, os doentes idosos a tomar Icandra devem ser alvo de uma monitorização regular da função renal (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso renal

A TFG deve ser avaliada antes do início do tratamento com medicamentos contendo metformina e, a partir daí, com uma frequência mínima anual. Nos doentes com maior risco de o compromisso renal continuar a evoluir e nos idosos, a função renal deve ser avaliada com maior frequência, p. ex., a cada 3 - 6 meses.

A dose máxima diária de metformina deve ser preferencialmente dividida em 2 a 3 doses diárias. Os fatores que podem aumentar o risco de acidose láctica (ver secção 4.4) devem ser revistos antes de se considerar iniciar a metformina em doentes com TFG $<$ 60 ml/min.

Caso não esteja disponível uma dosagem adequada de Icandra, devem utilizar-se os componentes individuais em separado em vez da combinação de dose fixa.

TFG ml/min	Metformina	Vildagliptina
60-89	A dose máxima diária é de 3000 mg Pode ponderar-se reduzir a dose em caso de agravamento da função renal.	Sem ajuste de dose.
45-59	A dose máxima diária é de 2000 mg A dose inicial não pode exceder metade da dose máxima.	A dose diária máxima total é 50 mg.
30-44	A dose máxima diária é de 1000 mg A dose inicial não pode exceder metade da dose máxima.	
<30	A metformina está contraindicada.	

Compromisso hepático

Icandra não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático, incluindo doentes com alanina-aminotransferase (ALT) ou aspartato-aminotransferase (AST) > 3x o limite superior do normal (LSN) antes do tratamento (ver secções 4.3, 4.4 e 4.8).

População pediátrica

Icandra não é recomendado em crianças e adolescentes (< 18 anos). A segurança e eficácia de Icandra em crianças e adolescentes com (< 18 anos) não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

Tomar Icandra com alimentos ou imediatamente após a refeição pode reduzir os sintomas gastrointestinais associados à metformina (ver também secção 5.2).

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Qualquer tipo de acidose metabólica aguda (tal como acidose láctica ou cetoacidose diabética)
- Pré-coma diabético
- Insuficiência renal aguda (TFG < 30ml/min) (ver secção 4.4)
- Condições agudas com potencial para alterar a função renal, tais como:
 - desidratação,
 - infeção grave,
 - choque,
 - administração endovenosa de agentes iodados de contraste (ver secção 4.4)
- Doença crónica ou aguda que possa provocar hipóxia dos tecidos, tais como:
 - insuficiência respiratória ou cardíaca,
 - enfarte do miocárdio recente,
 - choque
- Compromisso hepático (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8)
- Intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo
- Amamentação (ver secção 4.6)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Geral

Icandra não é um substituto da insulina em doentes insulino-dependentes e não deve ser utilizado em doentes com diabetes tipo 1.

Acidose láctica

A acidose láctica, é uma complicação metabólica muito rara, mas grave, que ocorre habitualmente com o agravamento agudo da função renal, com a doença cardiorrespiratória ou com a sepsia. Com o agravamento agudo da função renal, dá-se uma acumulação de metformina que aumenta o risco de acidose láctica.

Em caso de desidratação (diarreia ou vômitos graves, febre ou redução da ingestão de líquidos), a metformina deve ser temporariamente interrompida, recomendando-se contactar um profissional de saúde.

Os medicamentos que podem comprometer a função renal de forma aguda (tais como anti-hipertensores, diuréticos e AINE) devem ser iniciados com precaução nos doentes tratados com metformina. Outros fatores de risco de acidose láctica são o consumo excessivo de álcool, insuficiência hepática, diabetes mal controlada, cetose, jejum prolongado e quaisquer situações associadas a hipóxia, assim como a utilização concomitante de medicamentos que possam provocar acidose láctica (ver secções 4.3 e 4.5).

Os doentes e/ou cuidadores devem ser informados do risco de acidose láctica. A acidose láctica caracteriza-se por dispneia acidótica, dor abdominal, câibras musculares, astenia e hipotermia, seguidas de coma. Se ocorrerem sintomas suspeitos, o doente deve parar de tomar metformina e procurar assistência médica imediata. Os resultados laboratoriais que permitem o diagnóstico são a diminuição do pH do sangue ($< 7,35$), o aumento das concentrações plasmáticas de lactato (> 5 mmol/l) e o aumento do hiato aniónico e do quociente lactato/piruvato.

Administração de agentes de contraste iodados

A administração intravascular de agentes de contraste iodados pode provocar nefropatia induzida pelo contraste, resultando na acumulação de metformina e no aumento do risco de acidose láctica. A utilização de metformina deve ser interrompida antes ou no momento do procedimento imagiológico e só ser retomada pelo menos 48 horas depois, desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável (ver secções 4.2 e 4.5).

Compromisso renal

A TFG deve ser avaliada antes do início do tratamento e, depois, com regularidade; ver secção 4.2. A metformina está contraindicada em doentes com TFG < 30 ml/min e deve ser temporariamente interrompida na presença de situações que alterem a função renal (ver secção 4.3).

Compromisso hepático

Doentes com compromisso hepático incluindo doentes com ALT ou AST $> 3x$ o LSN antes do tratamento não devem ser tratados com Icandra (ver secções 4.2, 4.3 e 4.8).

Monitorização das enzimas hepáticas

Foram notificados casos raros de compromisso hepático (incluindo hepatite) com vildagliptina. Nestes casos, os doentes foram geralmente assintomáticos sem sequelas clínicas e os resultados das análises da função hepática (AFH) voltaram ao normal após interrupção do tratamento. Devem ser efetuadas análises à função hepática antes de se iniciar o tratamento com Icandra para conhecer os valores basais do doente. A função hepática deve ser monitorizada durante o tratamento com Icandra, em intervalos trimestrais durante o primeiro ano e depois periodicamente. Doentes que revelem um aumento dos níveis de transaminases devem ser monitorizados com uma segunda avaliação da função hepática para confirmar os resultados e serem seguidos a partir daí com avaliações laboratoriais regulares até os valores normalizarem. Se persistir um aumento da AST ou da ALT igual ou superior a $3x$ o LSN, recomenda-se a interrupção da terapêutica com Icandra. Doentes com icterícia ou outros sinais sugestivos de compromisso hepático devem interromper o tratamento com Icandra.

Após interrupção do tratamento com Icandra e normalização da função hepática, o tratamento com Icandra não deve ser reiniciado.

Afeções cutâneas

Em estudos toxicológicos não clínicos realizados em macacos, foram notificadas lesões da pele, incluindo vesículas e ulcerações nas extremidades (ver secção 5.3). Apesar das lesões cutâneas não terem sido observadas com uma maior incidência em ensaios clínicos, existe experiência limitada em doentes com complicações cutâneas da diabetes. Além disso, tem havido notificações pós-comercialização de lesões cutâneas bolhosas e esfoliativas. Assim, no tratamento de rotina do doente diabético, recomenda-se a monitorização de afeções da pele, tais como vesículas ou úlceras.

Pancreatite aguda

A utilização de vildagliptina tem sido associada a risco de desenvolvimento de pancreatite aguda. Os doentes devem ser informados sobre os sintomas característicos de pancreatite aguda.

Em caso de suspeita de pancreatite deve suspender-se a vildagliptina; se a pancreatite aguda for confirmada, a vildagliptina não deve ser retomada. Deve ter-se precaução em doentes com antecedentes de pancreatite aguda.

Hipoglicemia

As sulfonilureias são conhecidas por causar hipoglicemia. Os doentes tratados com vildagliptina em associação com uma sulfonilureia podem estar em risco para hipoglicemia. Por conseguinte, pode considerar-se uma dose mais baixa de sulfonilureia para reduzir o risco de hipoglicemia.

Cirurgia

A utilização de metformina deve ser interrompida no momento da cirurgia com anestesia geral, espinal ou epidural. A terapêutica só se pode reiniciar pelo menos 48 horas após a cirurgia ou retoma da alimentação por via oral e desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram efetuados estudos formais de interação com Icandra. As informações seguintes refletem a informação disponível com as substâncias ativas em monoterapia.

Vildagliptina

A vildagliptina tem um fraco potencial de interação com outros medicamentos administrados em associação. Uma vez que a vildagliptina não é um substrato do citocromo P (CYP) 450 e não inibe nem induz as enzimas CYP 450, não é provável a interação com substâncias ativas que sejam substratos, inibidores ou indutores dessas enzimas.

Os resultados dos ensaios clínicos efetuados com os antidiabéticos orais pioglitazona, metformina e glibenclamida em associação com vildagliptina demonstraram que não existem interações farmacocinéticas clinicamente relevantes na população-alvo.

Estudos de interação medicamentosa com digoxina (substrato da glicoproteína-P) e varfarina (substrato CYP2C9) em indivíduos saudáveis revelaram não existir interações farmacocinéticas clinicamente relevantes, após coadministração com vildagliptina.

Foram efetuados estudos de interação medicamentosa com amlodipina, ramipril, valsartan e sinvastatina em indivíduos saudáveis. Nestes estudos não se observaram interações farmacocinéticas clinicamente relevantes após a administração concomitante com vildagliptina. No entanto, estas não

foram determinadas na população-alvo.

Associação com inibidores da ECA

Pode existir um risco aumentado de angioedema em doentes a tomar concomitantemente inibidores da ECA (ver secção 4.8).

Tal como sucede com outros medicamentos antidiabéticos orais, o efeito hipoglicémico da vildagliptina pode ser reduzido por determinadas substâncias ativas, incluindo tiazidas, corticosteroides, fármacos para tratamento de patologia da tiroide e simpaticomiméticos.

Metformina

Associações não recomendadas

Álcool

A intoxicação alcoólica está associada a um risco acrescido de acidose láctica, particularmente em casos de jejum, má nutrição ou compromisso hepático.

Agentes de contraste iodados

A utilização de metformina tem de ser interrompida antes ou no momento do procedimento imagiológico e só ser retomada pelo menos 48 horas depois, desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável (ver secções 4.2 e 4.4).

Substâncias ativas catiónicas

Substâncias ativas catiónicas que são eliminadas através de secreção tubular renal (por ex. cimetidina) podem interagir com a metformina por competição pelos sistemas de transporte tubulares renais comuns e assim atrasar a eliminação da metformina, que pode aumentar o risco de acidose láctica. Um ensaio em voluntários saudáveis revelou que a cimetidina, administrada na dose de 400 mg duas vezes por dia, aumentou a exposição sistémica à metformina (AUC) em 50%. Assim, deve considerar-se uma monitorização rigorosa do controlo da glicemia, ajuste posológico dentro da posologia recomendada e mudança de terapêutica diabética sempre que sejam administrados medicamentos catiónicos que sejam eliminados por secreção tubular renal (ver secção 4.4).

Associações que requerem precauções de utilização

Alguns medicamentos podem afetar negativamente a função renal, o que pode aumentar o risco de acidose láctica; p. ex.: AINE, incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase (COX) 2, inibidores da ECA, inibidores do recetor da angiotensina II e diuréticos, sobretudo diuréticos da ansa. Quando se iniciam ou utilizam esses medicamentos em associação com a metformina, é necessária uma monitorização atenta da função renal.

Os glicocorticoides, agonistas beta 2, e diuréticos possuem atividade hiperglicémica intrínseca. O doente deve ser informado e deve ser efetuada monitorização mais frequente da glicemia, especialmente no início do tratamento. Se necessário, a dose de Icandra pode ter de ser ajustada durante a terapêutica concomitante ou interrompida.

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) podem diminuir os níveis de glicose sanguínea. Se necessário, a dose de medicamento antihiperglicémico deve ser ajustada durante a terapêutica com o outro medicamento ou a sua administração interrompida.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de Icandra em mulheres grávidas. Os estudos com vildagliptina em animais revelaram toxicidade reprodutiva em doses elevadas. Os estudos com metformina em animais não revelaram toxicidade reprodutiva. Os estudos em animais realizados com vildagliptina e metformina não revelaram evidência de teratogenicidade, mas efeitos fetotóxicos em

doses materno-tóxicas (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Icandra não deve ser utilizado durante a gravidez.

Amamentação

Estudos em animais demonstraram excreção no leite tanto da metformina como da vildagliptina. Desconhece-se se a vildagliptina é excretada no leite humano, mas a metformina é excretada no leite humano em quantidades baixas. Devido tanto ao risco potencial de hipoglicemia neonatal relacionada com a metformina como à ausência de dados sobre a vildagliptina, Icandra não deve ser utilizado durante a amamentação (ver secção 4.3).

Fertilidade

Não foram efetuados estudos sobre os efeitos de Icandra na fertilidade do ser humano (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes que tenham tonturas como reação adversa devem evitar conduzir veículos ou manusear máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Não foram realizados ensaios clínicos terapêuticos com Icandra. No entanto, foi demonstrada bioequivalência de Icandra com vildagliptina e metformina administradas em associação (ver secção 5.2). Os dados aqui apresentados são referentes à coadministração de vildagliptina e metformina, onde a vildagliptina foi adicionada a metformina. Não existem estudos com metformina adicionada a vildagliptina.

Resumo do perfil de segurança

A maioria das reações adversas foram ligeiras e transitórias, não requerendo a interrupção do tratamento. Não se encontrou ligação entre as reações adversas e a idade, raça, duração da exposição ou dose diária.

Foram notificados casos raros de compromisso hepático (incluindo hepatite) com vildagliptina. Nestes casos, os doentes foram geralmente assintomáticos sem sequelas clínicas e a função hepática voltou ao normal após interrupção do tratamento. Em ensaios clínicos controlados em monoterapia ou em associação com duração até 24 semanas, a incidência de aumento da AST ou da ALT igual ou superior a 3x o LSN (classificado como presente em pelo menos 2 avaliações consecutivas ou na última consulta do tratamento) foi 0,2%, 0,3% e 0,2% para vildagliptina 50 mg uma vez por dia, vildagliptina 50 mg duas vezes por dia e todos os comparadores, respetivamente. Estas elevações das transaminases foram geralmente assintomáticas, de natureza não progressiva e não estiveram associados a colestase ou icterícia.

Foram notificados casos raros de angioedema com vildagliptina com taxas semelhantes às do controlo. Foi notificada uma proporção maior de casos quando a vildagliptina foi administrada em associação com um inibidor da ECA. A maioria dos acontecimentos foi de gravidade ligeira e desapareceram com a continuação da terapêutica com vildagliptina.

Tabela de reações adversas

As reações adversas notificadas em estudos clínicos realizados em dupla ocultação, com doentes que receberam vildagliptina em monoterapia e associação são apresentadas em baixo por classes de sistemas de órgãos e de frequência absoluta. As reações adversas enumeradas na Tabela 5 são baseadas no Resumo das Características do Medicamento da metformina disponível na UE. A

frequência é definida como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1 Reações adversas notificadas em doentes que receberam vildagliptina na dose de 100 mg por dia como terapêutica de associação com metformina comparativamente com placebo mais metformina, em ensaios realizados em dupla ocultação (N=208)

Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes	Hipoglicemia
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes	Tremor,
Frequentes	Cefaleias
Frequentes	Tonturas
Pouco frequentes	Fadiga
Doenças gastrointestinais	
Frequentes	Náuseas

Descrição de reações adversas selecionadas

Em ensaios clínicos controlados com a associação de vildagliptina 100 mg por dia e metformina, não foram notificadas exclusões devidas a reações adversas tanto no grupo tratado com vildagliptina 100 mg por dia em associação com metformina como no grupo de placebo mais metformina.

Em ensaios clínicos, a incidência de hipoglicemia foi frequente em doentes tratados com vildagliptina em associação com metformina (1%) e pouco frequente em doentes tratados com placebo + metformina (0,4%). Não foram notificados efeitos hipoglicêmicos graves nos grupos de tratamento com vildagliptina.

Em ensaios clínicos, o peso corporal não sofreu alteração em relação ao valor inicial quando a vildagliptina foi administrada na dose de 100 mg por dia em associação com a metformina (+0,2 kg e -1,0 kg para a vildagliptina e placebo, respetivamente).

Os ensaios clínicos com duração superior a mais de 2 anos não revelaram quaisquer sinais adicionais em termos de segurança ou riscos inesperados quando a vildagliptina foi associada a metformina.

Associação com uma sulfonilureia

Tabela 2 Reações adversas notificadas em doentes que receberam 50 mg de vildagliptina duas vezes por dia em associação com metformina e uma sulfonilureia (N=175)

Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes	Hipoglicemia
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes	Tonturas, tremores
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes	Hiperhidrose
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes	Astenia

Descrição de reações adversas selecionadas

Não houve nenhum caso de descontinuação do estudo devido a notificação de reações adversas no grupo de tratamento com vildagliptina + metformina + glimepirida *versus* 0,6% no grupo de tratamento com placebo + metformina + glimepirida.

A incidência de hipoglicemia foi frequente em ambos os grupos de tratamento (de 5,1% no grupo vildagliptina + metformina+ glimepirida *versus* 1,9% para o grupo placebo + metformina + glimepirida). Foi notificado um acontecimento de hipoglicemia grave no grupo com vildagliptina.

No final do estudo, os efeitos sobre o peso corporal médio foi neutro (+0,6 kg no grupo vildagliptina e -0,1 kg no grupo placebo)

Associação com insulina

Tabela 3 Reações adversas notificadas em doentes que receberam 100 mg de vildagliptina por dia em associação com insulina (com ou sem metformina) em ensaios em dupla ocultação (N=371)

Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes	Glicose baixa no sangue
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes	Cefaleias, arrepios
Doenças gastrointestinais	
Frequentes	Náuseas, refluxo gastro-esofágico
Pouco frequentes	Diarreia, flatulência

Descrição de reações adversas selecionadas

Em ensaios clínicos controlados utilizando vildagliptina 50 mg duas vezes por dia em associação com insulina, com ou sem metformina concomitante, a incidência global de exclusões devidas a reações adversas foi de 0,3% no grupo de tratamento com vildagliptina e não houve exclusões no grupo placebo.

A incidência de hipoglicemia foi semelhante em ambos os grupos de tratamento (14,0% no grupo vildagliptina *versus* 16,4% no grupo placebo). Foram notificados acontecimentos graves de hipoglicemia em dois doentes no grupo de vildagliptina, e em 6 doentes no grupo placebo.

No final do estudo, o efeito sobre o peso corporal médio foi neutro (alteração de +0,6 kg desde o valor inicial no grupo vildagliptina e nenhuma alteração no grupo placebo).

Informação adicional sobre as substâncias ativas individuais presentes na associação fixa

Vildagliptina

Tabela 4 Reações adversas notificadas em doentes que receberam vildagliptina na dose de 100 mg por dia em monoterapia em ensaios sob dupla ocultação (N=1.855)

Infeções e infestações	
Muito raros	Infeção do trato respiratório superior
Muito raros	Nasofaringite
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Pouco frequentes	Hipoglicemia
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes	Tonturas
Pouco frequentes	Cefaleias
Vasculopatias	
Pouco frequentes	Edema periférico
Doenças gastrointestinais	
Pouco frequentes	Obstipação
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Pouco frequentes	Artralgia

Descrição de reações adversas selecionadas

A incidência global de exclusões dos ensaios clínicos controlados devidas a reações adversas não foi superior nos doentes tratados com vildagliptina nas doses de 100 mg por dia (0,3%) do que no placebo (0,6%) ou comparadores(0,5).

Em ensaios com monoterapia, controlados, comparativos, a hipoglicemia foi pouco frequente, notificada em 0,4% (7 em 1.855) dos doentes tratados com vildagliptina na dose de 100 mg por dia comparativamente com 0,2% (2 em 1.082) dos doentes nos grupos tratados com um comparador ativo ou placebo, sem relato de efeitos adversos graves ou muito graves.

Em ensaios clínicos, o peso corporal não sofreu alteração em relação ao valor inicial quando a vildagliptina foi administrada como monoterapia (-0,3 kg e -1,3 kg para a vildagliptina e placebo respetivamente)

Os ensaios clínicos com duração até 2 anos não revelaram quaisquer sinais adicionais em termos de segurança ou riscos inesperados com vildagliptina em monoterapia.

Metformina

Tabela 5 Reações adversas para o componente metformina

Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito raros	Diminuição da absorção de vitamina B ₁₂ e acidose láctica*
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes	Sabor metálico
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	Náuseas, vômitos, diarreia, dores abdominais e anorexia
Afeções hepatobiliares	
Muito raros	Alterações das provas de função hepática ou hepatite**
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito raros	Reações cutâneas como eritema, prurido e urticária
*Observou-se muito raramente uma diminuição da absorção da vitamina B12 com decréscimo de níveis séricos em doentes com tratamentos de longa duração com metformina. Deve ser considerada esta etiologia se um doente apresentar anemia megaloblástica.	
**Foram reportados casos raros de alterações das provas de função hepática ou hepatite que se resolveram após interrupção da administração de metformina.	

As reações adversas gastrointestinais ocorrem mais frequentemente durante o início da terapêutica e resolvem-se espontaneamente na maior parte dos casos. Para os evitar, recomenda-se que a metformina seja tomada duas vezes por dia durante ou após as refeições. Um ligeiro decréscimo da dose pode também melhorar a tolerabilidade gastrointestinal.

Experiência pós-comercialização

Tabela 6 Reações adversas pós-comercialização

Doenças gastrointestinais	
Desconhecido	Pancreatite
Afeções hepatobiliares	
Desconhecido	Hepatite (reversível após interrupção da administração do medicamento) Testes da função hepática anormais (reversível após interrupção da administração do medicamento)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Desconhecido	Mialgia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Desconhecido	Urticária Lesões cutâneas esfoliativas e bolhosas, incluindo penfigóide bolhoso

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existem dados disponíveis sobre sobredosagem com Icandra.

Vildagliptina

A informação sobre a sobredosagem com vildagliptina é limitada.

Sintomas

A informação sobre os sintomas prováveis de sobredosagem foram recolhidos de um estudo de tolerabilidade com doses tituladas realizado com indivíduos saudáveis tratados com Icandra durante 10 dias. Com 400 mg, houve três casos de mialgias e casos isolados de parestesia ligeira e transitória, febre, edema e um aumento transitório dos níveis de lipase. Com 600 mg, um indivíduo revelou edema dos pés e das mãos, e aumentos da creatina fosfoquinase (CPK), AST, proteína C-reativa (PCR) e níveis de mioglobina. Três indivíduos revelaram edema dos pés, com parestesia em dois casos. Todos os sintomas e alterações laboratoriais regrediram sem tratamento após interrupção da medicação em estudo.

Metformina

Uma grande sobredosagem de metformina (ou a coexistência de risco de acidose láctica) podem provocar acidose láctica, que é uma emergência médica e requer hospitalização.

Tratamento

A forma mais eficaz de remover a metformina é a hemodiálise. No entanto, a vildagliptina não pode ser removida através de hemodiálise, apesar de o principal metabolito de hidrólise (LAY 151) poder ser removido através de hemodiálise. Recomenda-se terapêutica de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antidiabéticos orais, associação de medicamentos para redução da glicose sanguínea de administração oral, código ATC: A10BD08

Mecanismo de ação

Icandra combina dois agentes antihiperlipicêmicos com mecanismos de ação complementares para melhorar o controle glicêmico em doentes com diabetes tipo 2: a vildagliptina, um membro da classe dos potenciadores dos ilhéus pancreáticos, e o cloridrato de metformina, um membro da classe das biguanidas.

A vildagliptina, um membro da classe dos potenciadores dos ilhéus pancreáticos, é um potente e seletivo inibidor da dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4). A metformina atua principalmente através da redução da produção de glicose endógena hepática.

Efeitos farmacodinâmicos

Vildagliptina

A vildagliptina atua principalmente através da inibição da DPP-4, a enzima responsável pela degradação das hormonas incretinas GLP-1 (peptídeo-1 semelhante ao glucagom) e GIP (polipeptídeo insulínico dependente da glicose).

A administração de vildagliptina resulta na inibição rápida e completa da atividade da DPP-4 o que resulta num aumento em jejum e pós-prandial dos níveis endógenos das hormonas incretinas GLP-1 e GIP.

Através do aumento dos níveis endógenos destas hormonas incretinas, a vildagliptina aumenta a sensibilidade das células beta do pâncreas à glicose, o que resulta no aumento da secreção de insulina dependente da glicose. A terapêutica com vildagliptina na dose de 50-100 mg por dia em doentes com diabetes tipo 2 melhorou significativamente os marcadores da função das células beta incluindo HOMA- β (*Homeostasis Model Assessment- β*), a relação de pró-insulina / insulina e os valores da resposta das células beta nos testes de tolerância a refeição padrão frequentemente efetuados. Em indivíduos não diabéticos (normoglicêmicos), a vildagliptina não estimula a secreção de insulina ou reduz os níveis de glicose.

Através do aumento endógeno dos níveis de GLP-1, a vildagliptina também aumenta a sensibilidade das células alfa à glicose, o que resulta numa maior secreção de glucagom apropriado à glicose.

A melhoria do aumento da relação insulina/glucagom durante a hiperglicemia devida ao aumento dos níveis das hormonas incretinas resulta num decréscimo da produção de glicose hepática em jejum e pós-prandial, que reduz a glicemia.

O efeito conhecido do aumento dos níveis de GLP-1 no atraso do esvaziamento gástrico não se observa na terapêutica com vildagliptina.

Metformina

A metformina é uma biguanida com efeito antihiperlipicêmico, reduzindo a glicose plasmática tanto basal como pós-prandial. Não estimula a secreção de insulina e portanto não provoca hipoglicemia nem aumento ponderal.

A metformina pode exercer o seu efeito de redução de glicose através de três mecanismos:

- reduzindo a produção de glicose hepática através da inibição da gliconeogénese e glicogénólise;
- muscular, aumentando ligeiramente a sensibilidade à insulina, melhorando a captação periférica da glicose e a sua utilização;
- atrasando a absorção intestinal da glicose.

A metformina estimula a síntese intracelular de glicogénio, atuando sobre a glicogénio sintetase e aumentando a capacidade de transporte de tipos específicos de membranas transportadoras de glicose (GLUT-1 e GLUT-4).

Em humanos, independentemente da sua ação sobre a glicemia, a metformina possui efeitos favoráveis sobre o metabolismo lipídico. Isto foi demonstrado em doses terapêuticas, em ensaios clínicos controlados de média e longa duração: a metformina reduz os níveis sanguíneos de colesterol total, colesterol LDL e triglicéridos.

O estudo prospetivo aleatorizado UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*) determinou o benefício a longo prazo do controlo intensivo da glicose sanguínea na diabetes tipo 2. A análise dos resultados de doentes com excesso de peso tratados com metformina após insucesso da dieta isoladamente revelaram:

- uma redução significativa do risco absoluto de quaisquer complicações relacionadas com a diabetes no grupo da metformina (29,8 acontecimentos/1.000 doentes-anos) *versus* apenas dieta (43,3 eventos/1.000 doentes-anos), $p=0,0023$, e *versus* os grupos de associação com sulfonilureia e de insulina em monoterapia (40,1 eventos/1.000 doentes-anos), $p=0,0034$;
- uma redução significativa do risco absoluto de mortalidade relacionada com a diabetes: metformina 7,5 eventos/1.000 doentes-anos, apenas dieta 12,7 eventos/1.000 doentes-anos, $p=0,017$;
- uma redução significativa do risco absoluto especialmente da mortalidade: metformina 13,5 eventos/1.000 doentes-anos *versus* apenas dieta 20,6 eventos/1.000 doentes-anos ($p=0,011$), e *versus* os grupos de associação com sulfonilureia e insulina em monoterapia 18,9 eventos/1.000 doentes-anos ($p=0,021$);
- uma redução significativa do risco absoluto de enfarte do miocárdio: metformina 11 eventos/1.000 doentes-anos, apenas dieta 18 eventos/1.000 doentes-ano ($p=0,01$).

Eficácia e segurança clínicas

Vildagliptina administrada a doentes sem controlo glicémico satisfatório apesar da terapêutica com metformina em monoterapia resultou, após 6 meses de tratamento, numa redução média adicional com significado estatístico da HbA_{1c} comparativamente com placebo (diferenças entre grupos de -0,7% a -1,1% para a vildagliptina 50 mg e 100 mg, respetivamente). A proporção de doentes que atingiu uma redução da HbA_{1c} $\geq 0,7\%$ em relação ao valor basal foi estatisticamente superior em ambos os grupos de vildagliptina em associação com metformina (46% e 60%, respetivamente) em relação ao grupo de metformina mais placebo (20%).

Num ensaio de 24 semanas, a vildagliptina (50 mg duas vezes por dia) foi comparada com pioglitazona (30 mg uma vez por dia) em doentes não controlados com metformina (dose média diária: 2020 mg). As reduções médias nos valores basais da HbA_{1c} de 8,4% foram -0,9% com vildagliptina adicionada a metformina e -1,0% com pioglitazona adicionada a metformina. Observou-se um aumento de peso médio de +1,9 kg em doentes tratados com pioglitazona em associação com metformina comparativamente com +0,3 kg nos doentes tratados vildagliptina em associação com metformina.

Num ensaio clínico com 2 anos de duração, a vildagliptina (50 mg duas vezes por dia) foi comparada com glimepirida (até 6 mg/dia – dose média a 2 anos: 4,6 mg) em doentes tratados com metformina (dose média diária 1894 mg). Após 1 ano as reduções médias na HbA_{1c} foram -0,4% com vildagliptina associada a metformina e -0,5% com glimepirida associada a metformina, de valores basais médios da HbA_{1c} de 7,3%. A alteração no peso com vildagliptina foi -0,2 kg *vs.* +1,6 kg com

glimepirida. A incidência de hipoglicemia foi significativamente menor no grupo de vildagliptina (1,7%) do que no grupo de glimepirida (16,2%). No objetivo do estudo (2 anos), a HbA_{1c} era semelhante aos valores basais nos dois grupos de tratamento e as alterações de peso e as diferenças de hipoglicemia mantiveram-se.

Num ensaio de 52 semanas, a vildagliptina (50 mg duas vezes por dia) foi comparada com gliclazida (dose média diária 229,5 mg) em doentes não controlados com metformina (dose de metformina inicial 1928 mg por dia). Após 1 ano, as reduções médias de HbA_{1c} foram -0,81% com vildagliptina adicionada à metformina (valores iniciais médios de HbA_{1c} 8,4%) e -0,85% com gliclazida adicionada à metformina (valores iniciais médios de HbA_{1c} 8,5%); tendo sido alcançada não-inferioridade estatística (95% IC -0,11 – 0,20). A alteração de peso corporal com a vildagliptina foi +0,1 kg em comparação com um aumento de peso de +1,4 kg com gliclazida.

Num ensaio de 24 semanas, foi avaliada a eficácia da associação de dose fixa de vildagliptina e metformina (titulada gradualmente até uma dose de 50 mg/500 mg duas vezes por dia ou 50 mg/1000 mg, duas vezes por dia) como terapêutica inicial em doentes sem tratamento prévio. A vildagliptina/metformina 50 mg/1000 mg duas vezes por dia reduziu a HbA_{1c} em -1,82%, a vildagliptina/metformina 50 mg/500 mg duas vezes por dia em -1,61%, a metformina 1000 mg duas vezes por dia em -1,36% e a vildagliptina 50 mg por dia em -1,09% a partir de um valor inicial médio de HbA_{1c} de 8,6%. A diminuição na HbA_{1c} observada em doentes com um valor inicial $\geq 10,0\%$ foi maior.

Foi realizado um ensaio aleatorizado de 24 semanas, controlado por placebo, em dupla ocultação, com 318 doentes para avaliar a eficácia e a segurança da vildagliptina (50 mg duas vezes por dia) em associação com metformina (≥ 1500 mg por dia) e glimepirida (≥ 4 mg por dia). Vildagliptina em associação com metformina e glimepirida reduziu significativamente HbA_{1c} comparativamente com placebo. A redução média ajustada a placebo desde os valores iniciais médios de HbA_{1c} de 8,8% foi de -0,76%

Foi realizado um ensaio aleatorizado de 24 semanas, controlado por placebo, em dupla ocultação com 499 doentes para avaliar a eficácia e a segurança da vildagliptina (50 mg duas vezes por dia) em associação com uma dose estável de insulina inicial ou pré-misturada (dose média diária 41 unidades), com a utilização concomitante de metformina (N=276) ou sem a utilização concomitante de metformina (N=173). Vildagliptina em associação com insulina diminuiu significativamente a HbA_{1c} em comparação com placebo. No total da população, a redução média ajustada a placebo a partir dos valores iniciais médios de HbA_{1c} de 8,8%, foi de 0,72%. Nos subgrupos tratados com insulina, com ou sem metformina concomitante, a redução média ajustada a placebo da HbA_{1c} foi de 0,63% e 0,84%, respetivamente. A incidência de hipoglicemia no total da população foi de 8,4% e 7,2% nos grupos de vildagliptina e placebo, respetivamente. Os doentes tratados com vildagliptina não apresentaram aumento de peso (+0,2 kg), enquanto os que receberam placebo apresentaram redução de peso (-0,7 kg).

Num outro ensaio de 24 semanas em doentes com diabetes tipo 2 mais avançada não controlados adequadamente com insulina (de ação curta e prolongada, dose média de insulina de 80 UI/dia), a redução média de HbA_{1c}, quando vildagliptina (50 mg duas vezes por dia) foi associada a insulina foi significativamente superior do que com placebo mais insulina (0,5% vs. 0,2%). A incidência de hipoglicemia no grupo de vildagliptina foi mais baixa do que no grupo placebo (22,9% vs. 29,6%).

Risco cardiovascular

Foi realizada uma meta-análise de acontecimentos adversos cardiovasculares, independente e prospectivamente adjudicados, a partir de 37 estudos clínicos de fase III e IV em monoterapia e terapêutica de associação de até mais de 2 anos de duração (exposição média de 50 semanas para vildagliptina e 49 semanas para comparadores), que demonstrou que o tratamento com vildagliptina não está associado a um aumento do risco cardiovascular *versus* comparadores. O critério de avaliação composto de acontecimentos adversos cardiovasculares major (MACE) adjudicados, incluindo enfarte agudo do miocárdio, AVC ou morte cardiovascular foi similar para vildagliptina

versus combinação comparadores ativos e placebo [razão de risco de Mantel-Haenszel (M-H RR) de 0,82 (0,61-1,11; IC 95%)]. Ocorreu um MACE em 83 dos 9.599 (0,86%) dos doentes tratados com vildagliptina e em 85 dos 7.102 (1,20%) doentes tratados com comparadores. A avaliação de cada componente MACE individual não mostrou risco aumentado (M-H RR similar). Os eventos de insuficiência cardíaca (IC) confirmados, definidos como IC requerendo hospitalização ou nova crise de IC foram notificados em 41 (0,43%) dos doentes tratados com vildagliptina e 32 (0,45%) dos doentes tratados com comparadores, com um M-H RR de 1,08 (0,68-1,70; IC 95%).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com vildagliptina em associação com metformina em todos os subgrupos da população pediátrica com diabetes *mellitus* tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Icandra

Absorção

Foi demonstrada a bioequivalência entre Icandra nas três dosagens (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg e 50 mg/1000 mg), *versus* associações livres de comprimidos de vildagliptina e cloridrato de metformina nas doses correspondentes.

Os alimentos não afetam a extensão ou a taxa de absorção da vildagliptina de Icandra. A taxa e extensão da absorção de metformina de Icandra 50mg/1000 mg foram reduzidas quando administradas com alimentos como se reflete na redução na C_{max} de 26%, AUC de 7% e atraso no T_{max} (2,0 a 4,0 h).

As informações seguintes refletem as propriedades farmacocinéticas das substâncias ativas individuais de Icandra.

Vildagliptina

Absorção

Após administração oral em jejum, a vildagliptina é rapidamente absorvida com picos de concentração plasmática máxima observados após 1,7 horas. A ingestão de alimentos atrasa ligeiramente a obtenção do pico máximo de concentração plasmática para 2,5 horas, mas não altera a exposição global (AUC). A administração de vildagliptina com alimentos resultou numa redução da C_{max} (19%) comparativamente com a administração em jejum. No entanto, a magnitude da variação não é clinicamente significativa, pelo que a vildagliptina pode ser administrada com ou sem alimentos. A biodisponibilidade absoluta é 85%.

Distribuição

A ligação da vildagliptina às proteínas plasmáticas é baixa (9,3%) e é distribuída de forma igual entre o plasma e os glóbulos vermelhos. O volume médio de distribuição da vildagliptina no estado estacionário após administração endovenosa (V_{ss}) é 71 litros, sugerindo distribuição extravascular.

Biotransformação

O metabolismo é a principal via de eliminação da vildagliptina em seres humanos, representando 69% da dose. O principal metabolito (LAY 151) é farmacologicamente inativo e é o produto da hidrólise da metade ciano representando 57% da dose, seguida do produto da hidrólise do amido (4% da dose). A DPP-4 contribui parcialmente para a hidrólise da vildagliptina com base num estudo *in vivo* utilizando ratos deficientes em DPP-4. A vildagliptina não é metabolizada de forma quantificável pelas enzimas CYP 450, e conseqüentemente não se prevê que a eliminação metabólica da vildagliptina seja afetada pela administração concomitante de medicamentos que sejam inibidores e/ou indutores da CYP 450. Estudos *in vitro* demonstraram que a vildagliptina não inibe/induz as enzimas CYP 450. Assim, não é expectável que a vildagliptina afete a eliminação metabólica de

medicamentos concomitantes metabolizados pela CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 ou CYP 3A4/5.

Eliminação

Após administração oral de vildagliptina [¹⁴C], aproximadamente 85% da dose foi excretada na urina e 15% da dose foi recuperada nas fezes. A excreção renal de vildagliptina inalterada representou 23% da dose após administração oral. Após administração intravenosa a indivíduos saudáveis, o total da eliminação plasmática e renal da vildagliptina é de 41 e 13 l/h, respetivamente. A semivida de eliminação média após administração intravenosa é aproximadamente 2 horas. A semivida de eliminação após administração oral é aproximadamente 3 horas.

Linearidade / não-linearidade

A C_{max} da vildagliptina e a área sob a curva de concentração plasmática (AUC) aumentaram de uma forma aproximadamente proporcional com as doses terapêuticas.

Características dos doentes

Sexo: não se observaram diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética da vildagliptina entre homens e mulheres saudáveis com uma grande variedade de idades e de índices de massa corporal (IMC). A inibição da DPP-4 pela vildagliptina não revela diferença entre os sexos.

Idade: em idosos saudáveis (≥ 70 anos), a exposição global à vildagliptina (100 mg uma vez por dia) foi superior em 32%, com um aumento de 18% do pico de concentração máxima comparativamente com indivíduos jovens saudáveis (18-40 anos). Estas alterações não são consideradas clinicamente relevantes, no entanto a inibição da DPP-4 pela vildagliptina não é afetada pela idade.

Compromisso hepático: em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave (*Child-Pugh* A-C) não existiram alterações clinicamente significativas (máximo ~30%) na exposição à vildagliptina.

Compromisso renal: em indivíduos com compromisso renal ligeira, moderada, ou grave, a exposição sistémica à vildagliptina foi aumentada (C_{max} 8-66%; AUC 32-134%) e a eliminação total do organismo foi reduzida comparativamente com indivíduos com função renal normal.

Grupos étnicos: a pouca informação disponível sugere que a raça não tem qualquer influência importante sobre a farmacocinética da vildagliptina.

Metformina

Absorção

Após uma administração oral de metformina, a concentração plasmática máxima (C_{max}) foi atingida após cerca de 2,5 h. A biodisponibilidade absoluta de um comprimido de metformina de 500 mg é aproximadamente 50-60% em indivíduos saudáveis. Após uma dose oral, a fração não absorvida recuperada nas fezes foi 20-30%.

Após administração oral, a absorção da metformina é saturável e incompleta. Assume-se que a farmacocinética da absorção da metformina é não linear. Nas doses e esquema usuais de metformina, a fase estável das concentrações plasmáticas é atingida em 24-48 h e são geralmente menos de 1 µg/ml. Em ensaios clínicos controlados, os níveis máximos plasmáticos de metformina (C_{max}) não excederam 4 µg/ml, mesmo com as doses mais elevadas.

Os alimentos atrasam ligeiramente e diminuem a extensão da absorção da metformina. Após administração de uma dose de 850 mg, a concentração plasmática máxima foi 40% mais baixa, a AUC diminuiu em 25% e o tempo até ao pico de concentração plasmática foi prolongado em 35 minutos. Desconhece-se a relevância clínica deste decréscimo.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas é negligenciável. A metformina distribui-se pelos eritrócitos. O volume médio de distribuição (V_d) situou-se entre 63-276 litros.

Biotransformação

A metformina é excretada inalterada na urina. Não foram identificados metabolitos no ser humano.

Eliminação

A metformina é eliminada através de excreção renal. A depuração renal de metformina é > 400 ml/min, sugerindo que a metformina é eliminada através de filtração glomerular e secreção tubular. Após administração oral, a aparente semivida de eliminação final é de aproximadamente 6,5h. Na presença de compromisso renal, a depuração renal é diminuída proporcionalmente à creatinina e assim a semivida de eliminação é prolongada, conduzindo a um aumento dos níveis de metformina no plasma.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram efetuados estudos em animais com duração até 13 semanas com a associação das substâncias presentes em Icandra. Não foram identificadas novas toxicidades relacionadas com a associação. A informação seguinte resulta de estudos efetuados com vildagliptina ou metformina individualmente.

Vildagliptina

Foram observados atrasos na condução intracárdica dos impulsos elétricos em cães com uma dose sem-efeito de 15 mg/kg (7-vezes a exposição do ser humano com base na C_{max}).

Observou-se acumulação de macrófagos alveolares no pulmão em ratos e ratinhos. A dose sem-efeito utilizada em ratos foi 25 mg/kg (5-vezes a exposição no ser humano com base na AUC) e em ratinhos 750 mg/kg (142-vezes a exposição do ser humano).

Foram observados sintomas gastrointestinais em cães, nomeadamente, fezes moles, fezes mucosas, diarreia e, nas doses mais altas, fezes sanguinolentas. Não foi determinado o nível sem-efeito.

A vildagliptina não foi mutagénica nos testes convencionais de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo*.

Um estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial em ratos não revelou indícios de efeitos adversos na fertilidade, desempenho reprodutivo ou desenvolvimento embrionário inicial atribuíveis à vildagliptina. A toxicidade embrio-fetal foi avaliada em ratos e coelhos. Observou-se um aumento na incidência de costelas onduladas em ratos associada à redução dos parâmetros de peso corporal materno, com uma dose sem-efeito de 75 mg/kg (10-vezes a exposição do ser humano). Em coelhos, registaram-se redução do peso dos fetos e alterações esqueléticas indicativas de atraso no desenvolvimento apenas na presença de toxicidade materna grave, com uma dose sem-efeito de 50 mg/kg (9-vezes a exposição do ser humano). Foi efetuado um estudo de desenvolvimento pré-natal e pós-natal em ratos. Apenas foram observados resultados associados a toxicidade materna com ≥ 150 mg/kg e incluíram uma redução transitória do peso corporal e atividade motora reduzida na geração F1.

Foi efetuado um estudo de carcinogenicidade de dois anos em ratos com doses orais até 900 mg/kg (aproximadamente 200 vezes a exposição do ser humano na dose máxima recomendada). Não se observaram aumentos na incidência de tumores atribuíveis à vildagliptina. Foi efetuado um outro estudo de carcinogenicidade de dois anos em ratinhos com doses orais até 1000 mg/kg. Observou-se um aumento de incidência de adenocarcinoma mamário e de hemangiossarcoma com uma dose sem efeito de 500 mg/kg (59-vezes a exposição do ser humano) e 100 mg/kg (16-vezes a exposição do ser humano), respetivamente. Não se considera que o aumento da incidência destes tumores em ratinhos represente um risco significativo para o ser humano com base na ausência de genotoxicidade da vildagliptina e do seu principal metabolito, a ocorrência de tumores apenas numa espécie e os

elevados rácios de exposi o sist mica em que os tumores foram observados.

Num estudo toxicológico de 13 semanas em macacos *cynomolgus*, registaram-se lesões na pele com doses ≥ 5 mg/kg/dia. Estas foram consistentemente localizadas nas extremidades (mãos, p s, orelhas e cauda). Com 5 mg/kg/dia (aproximadamente equivalente   exposi o AUC do ser humano na dose de 100 mg), apenas se observaram vesículas. Estas foram reversíveis apesar da manuten o da terapêutica e não estiveram associadas a anomalias histopatológicas. Observou-se pele friável e descamativa e ulcerac es na cauda com altera es histopatológicas relacionadas nas doses ≥ 20 mg/kg/dia (aproximadamente 3 vezes a exposi o AUC do ser humano na dose de 100 mg). Observaram-se lesões necróticas da cauda com ≥ 80 mg/kg/dia. As lesões cutâneas não foram reversíveis nos macacos tratados com 160 mg/kg/dia durante um período de recupera o de 4 semanas.

Metformina

Os dados não clínicos sobre a metformina não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinog nico e toxicidade reprodutiva.

6. INFORMAÇOES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Hidroxipropilcelulose
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido:

Hipromelose
Dióxido de titânio (E 171)
 xido de ferro amarelo (E 172)
Macrogol 4000
Talco

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

PA/Alu/PVC/Alu 2 anos
PCTFE/PVC/Alu 18 meses

6.4 Precau es especiais de conserva o

Não conservar acima de 30 C.
Conservar na embalagem de origem (blister) para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de Alumínio/Alumínio (PA/Alu/PVC/Alu)

Disponível em embalagens contendo 10, 30, 60, 120, 180 ou 360 comprimidos revestidos por película e em embalagens múltiplas contendo 120 (2 embalagens de 60), 180 (3 embalagens de 60) ou 360 (6 embalagens de 60) comprimidos revestidos por película.

Blister de Policlorotrifluoroetileno /Alumínio (PCTFE)/PVC/Alu

Disponível em embalagens contendo 10, 30, 60, 120, 180 ou 360 comprimidos revestidos por película e em embalagens múltiplas contendo 120 (2 embalagens de 60), 180 (3 embalagens de 60) ou 360 (6 embalagens de 60) comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações e todas as dosagens.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Icandra 50 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

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 comprimidos revestidos por película

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. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 01 de dezembro de 2008

Data da última renovação: 31 de julho de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Deve ser apresentado um PGR atualizado a cada três anos.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM PARA EMBALAGEM UNITÁRIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Icandra 50 mg/850 mg comprimidos revestidos por película
vildagliptina/cloridrato de metformina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 50 mg de vildagliptina e 850 mg de cloridrato de metformina
(correspondente a 660 mg de metformina).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

10 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
120 comprimidos revestidos por película
180 comprimidos revestidos por película
360 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem (blister) para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Icandra 50 mg/850 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Icandra 50 mg/850 mg comprimidos revestidos por película
vildagliptina/cloridrato de metformina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM INTERMÉDIA PARA EMBALAGENS MÚLTIPLAS (SEM BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Icandra 50 mg/850 mg comprimidos revestidos por película
vildagliptina/cloridrato de metformina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 50 mg de vildagliptina e 850 mg de cloridrato de metformina
(correspondente a 660 mg de metformina).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

60 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser
vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem (blister) para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/484/013	120 comprimidos revestidos por película (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/014	180 comprimidos revestidos por película (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/015	360 comprimidos revestidos por película (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/031	120 comprimidos revestidos por película (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/08/484/032	180 comprimidos revestidos por película (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/08/484/033	360 comprimidos revestidos por película (PCTFE/PVC/Alu)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Icandra 50 mg/850 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM PARA EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Icandra 50 mg/850 mg comprimidos revestidos por película
vildagliptina/cloridrato de metformina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 50 mg de vildagliptina e 850 mg de cloridrato de metformina
(correspondente a 660 mg de metformina).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

Embalagem múltipla: 120 (2 embalagens de 60) comprimidos revestidos por película.

Embalagem múltipla: 180 (3 embalagens de 60) comprimidos revestidos por película.

Embalagem múltipla: 360 (6 embalagens de 60) comprimidos revestidos por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem (blister) para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/484/013	120 comprimidos revestidos por película(PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/014	180 comprimidos revestidos por película (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/015	360 comprimidos revestidos por película (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/031	120 comprimidos revestidos por película (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/08/484/032	180 comprimidos revestidos por película (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/08/484/033	360 comprimidos revestidos por película (PCTFE/PVC/Alu)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Icandra 50 mg/850 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM PARA EMBALAGEM UNITÁRIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Icandra 50 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película
vildagliptina/cloridrato de metformina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 50 mg de vildagliptina e 1000 mg de cloridrato de metformina
(correspondente a 780 mg de metformina).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

10 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
120 comprimidos revestidos por película
180 comprimidos revestidos por película
360 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem (blister) para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Icandra 50 mg/1000 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Icandra 50 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película
vildagliptina/cloridrato de metformina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM INTERMÉDIA PARA EMBALAGENS MÚLTIPLAS (SEM BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Icandra 50 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película
vildagliptina/cloridrato de metformina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 50 mg de vildagliptina e 1000 mg de cloridrato de metformina
(correspondente a 780 mg de metformina).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

60 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser
vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem (blister) para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/484/016	120 comprimidos revestidos por película (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/017	180 comprimidos revestidos por película (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/018	360 comprimidos revestidos por película (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/034	120 comprimidos revestidos por película (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/08/484/035	180 comprimidos revestidos por película (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/08/484/036	360 comprimidos revestidos por película (PCTFE/PVC/Alu)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Icandra 50 mg/1000 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM PARA EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUNDO *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Icandra 50 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película
Vildagliptina/cloridrato de metformina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 50 mg de vildagliptina e 1000 mg de cloridrato de metformina (correspondente a 780 mg de metformina).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

Embalagem múltipla: 120 (2 embalagens de 60) comprimidos revestidos por película.

Embalagem múltipla: 180 (3 embalagens de 60) comprimidos revestidos por película.

Embalagem múltipla: 360 (6 embalagens de 60) comprimidos revestidos por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem (blister) para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/484/016	120 comprimidos revestidos por película (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/017	180 comprimidos revestidos por película (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/018	360 comprimidos revestidos por película (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/034	120 comprimidos revestidos por película (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/08/484/035	180 comprimidos revestidos por película (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/08/484/036	360 comprimidos revestidos por película (PCTFE/PVC/Alu)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Icandra 50 mg/1000 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Icandra 50 mg/850 mg comprimidos revestidos por película Icandra 50 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película

Vildagliptina/cloridrato de metformina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Icandra e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Icandra
3. Como tomar Icandra
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Icandra
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Icandra e para que é utilizado

As substâncias ativas de Icandra, vildagliptina e metformina, pertencem a um grupo de medicamentos denominados “antidiabéticos orais”.

Icandra é utilizado para tratamento de doentes adultos com diabetes tipo 2. Este tipo de diabetes é também conhecido por diabetes *mellitus* não insulino-dependente.

A diabetes tipo 2 desenvolve-se se o organismo não produzir insulina suficiente ou se a insulina produzida pelo organismo não funcionar tão bem como deveria. Pode também desenvolver-se se o organismo produzir demasiado glucagom.

Tanto a insulina como o glucagom são produzidos pelo pâncreas. A insulina ajuda a reduzir o nível de açúcar no sangue, especialmente após as refeições. O glucagom desencadeia a produção de açúcar pelo fígado, provocando o aumento do nível de açúcar no sangue.

Como atua Icandra

Ambas as substâncias ativas, vildagliptina e metformina ajudam a controlar o nível de açúcar no sangue. A substância vildagliptina atua estimulando o pâncreas a produzir mais insulina e menos glucagom. A substância metformina atua ajudando o organismo a utilizar melhor a insulina. Este medicamento provou reduzir o açúcar no sangue, o que pode ajudar a prevenir complicações da diabetes.

2. O que precisa de saber antes de tomar Icandra

Não tome Icandra

- se tem alergia à vildagliptina, à metformina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Se pensa que pode ser alérgico a qualquer um dos componentes, consulte o seu médico antes de tomar Icandra.
- se tem diabetes não controlada, com, por exemplo, hiperglicemia grave (glicose elevada no sangue), náuseas, vômitos, diarreia, rápida perda de peso, acidose láctica (ver “Risco de acidose láctica” abaixo) ou cetoacidose. A cetoacidose é um problema que ocorre quando substâncias chamadas “corpos cetónicos” se acumulam no sangue, podendo provocar pré-coma diabético. Os sintomas incluem dor de estômago, respiração rápida e profunda, sonolência ou aparecimento no hálito de um cheiro frutado invulgar.
- se teve recentemente um enfarte do miocárdio (ataque cardíaco) ou se tem insuficiência cardíaca ou problemas graves de circulação sanguínea ou dificuldade em respirar que possa ser sintoma de problemas cardíacos.
- se tem função renal gravemente reduzida.
- se tem uma infeção grave ou estiver gravemente desidratado (tiver perdido muita água do organismo).
- se for fazer uma radiografia com contraste (um tipo específico de raio-x que requer a administração de um corante através de uma injeção). Ver também informação na secção “Advertências e precauções”.
- se tem doença hepática (problemas ao nível do fígado).
- se bebe álcool em excesso (diariamente ou apenas de tempos a tempos).
- se está a amamentar (ver também “Gravidez e aleitamento”).

Advertências e precauções

Risco de acidose láctica

Icandra pode causar um efeito secundário muito raro, mas muito grave, chamado acidose láctica, particularmente se os seus rins não funcionam bem. O risco de sofrer acidose láctica aumenta também em caso de diabetes não controlada, infeção grave, jejum prolongado ou consumo de álcool, desidratação (ver mais informações abaixo), problemas de fígado, e quaisquer problemas médicos em que uma zona do corpo receba menos oxigénio (como nas doenças graves e agudas do coração). Se estiver em alguma destas situações, fale com o seu médico para que lhe dê mais indicações.

Pare de tomar Icandra durante um curto intervalo de tempo se tiver algum problema que possa estar associado a desidratação (grande perda de líquidos), tal como vômitos graves, diarreia, febre, exposição ao calor ou se beber menos líquidos do que o normal. Fale com o seu médico para que lhe dê mais indicações.

Pare de tomar Icandra e contacte imediatamente um médico ou o hospital mais próximo se tiver um ou mais sintomas de acidose láctica, pois este problema pode levar ao coma.

Os sintomas de acidose láctica incluem:

- vômitos
- dor de barriga (dor abdominal)
- câibras musculares
- sensação de mal-estar geral, com grande cansaço
- dificuldade em respirar
- diminuição da temperatura do corpo e dos batimentos cardíacos

A acidose láctica é uma emergência médica e tem de ser tratada no hospital.

Icandra não é um substituto da insulina. Portanto, não deve tomar Icandra para o tratamento de diabetes tipo 1.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Icandra se tem ou teve uma doença do pâncreas.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Icandra se estiver a tomar um medicamento antidiabético conhecido como uma sulfonilureia. O seu médico pode querer reduzir a dose da sulfonilureia quando for tomá-la juntamente com Icandra para evitar um nível baixo de açúcar no sangue [hipoglicemia].

Se já tomou vildagliptina mas teve de interromper o tratamento devido a doença do fígado, não deve tomar este medicamento.

As lesões na pele são uma complicação comum da diabetes. Aconselha-se que siga as recomendações sobre os cuidados a ter com a pele e os pés que lhe são dadas pelo seu médico ou enfermeiro. Aconselha-se também que esteja atento ao aparecimento de vesículas ou úlceras enquanto estiver a tomar Icandra. Neste caso, deve consultar imediatamente o seu médico.

Se necessitar de efetuar uma grande cirurgia, tem de parar de tomar Icandra durante a intervenção e por algum tempo depois desta. O seu médico decidirá quando tem de parar e quando prosseguir o seu tratamento com Icandra.

Antes de iniciar o tratamento com Icandra será feito um teste para determinação da sua função hepática, trimestralmente durante o primeiro ano e depois periodicamente. Os testes destinam-se a detetar o mais cedo possível aumentos das enzimas hepáticas.

Durante o tratamento com Icandra, o médico irá verificar o funcionamento dos seus rins uma vez por ano, ou com mais frequência se for idoso e/ou se os seus rins estiverem a funcionar pior.

O seu médico pedirá análises regularmente para verificar o açúcar no sangue e na urina.

Crianças e adolescentes

A utilização de Icandra não é recomendada em crianças e adolescentes até aos 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Icandra

Se necessitar de levar uma injeção na corrente sanguínea de um meio de contraste que contenha iodo, por exemplo, no contexto de uma radiografia ou cintigrafia, tem de parar de tomar Icandra antes ou no momento da injeção. O seu médico decidirá quando tem de parar e quando prosseguir o seu tratamento com Icandra.

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Pode necessitar de análises mais frequentes da glicemia e da função renal, ou o médico pode necessitar de ajustar a dosagem de Icandra. É especialmente importante mencionar o seguinte:

- glucocorticoides, geralmente utilizados para tratar uma inflamação
- beta-2 agonistas, geralmente utilizados para tratar problemas respiratórios
- outros medicamentos para tratamento da diabetes
- medicamentos que aumentam a produção de urina (diuréticos)
- medicamentos utilizados para tratar a dor e a inflamação (AINE e inibidores da COX-2, tais como o ibuprofeno e celecoxib)
- determinados medicamentos para o tratamento da tensão arterial elevada (inibidores da ECA e antagonistas do recetor da angiotensina II)
- alguns medicamentos que afetam a tiroide ou
- alguns medicamentos que afetam o sistema nervoso

Icandra com álcool

Evite o consumo excessivo de álcool enquanto estiver a tomar Icandra, uma vez que tal pode aumentar o risco de acidose láctica (ver secção “Advertências e precauções”).

Gravidez e amamentação

- Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. O seu médico avaliará consigo o potencial risco de tomar Icandra durante a gravidez.
- Não utilize Icandra se estiver grávida ou a amamentar (ver também “Não tome Icandra”).

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Se sentir tonturas enquanto está a tomar Icandra, não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

3. Como tomar Icandra

A quantidade de Icandra que cada indivíduo deve tomar varia com a sua condição. O seu médico dir-lhe-á exatamente a dose de Icandra que deve tomar.

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é um comprimido revestido por película de 50 mg/850 mg ou de 50 mg/1000 mg tomado duas vezes por dia.

Se tiver uma função renal diminuída, o seu médico poderá receitar-lhe uma dose mais baixa. Além disso, se estiver a tomar um medicamento antidiabético conhecido como uma sulfonilureia o seu médico pode prescrever uma dose mais baixa.

O seu médico poderá prescrever este medicamento isoladamente ou com outros medicamentos que baixem o nível de açúcar no sangue.

Quando e como tomar Icandra

- Engula os comprimidos inteiros com um copo de água.
- Tome um comprimido de manhã e o outro à noite, durante ou após a refeição. Tomar o comprimido imediatamente após a refeição diminuirá o risco de indisposição do estômago.

Continue a seguir os conselhos sobre dieta que o seu médico lhe deu. Particularmente se está a seguir uma dieta para controlo de peso, não a interrompa enquanto estiver a tomar Icandra.

Se tomar mais Icandra do que deveria

Se tomou demasiados comprimidos de Icandra ou se alguém tomou os seus comprimidos, **contacte imediatamente um médico ou farmacêutico**. Podem ser necessários cuidados médicos. Se for necessário dirigir-se ao médico ou ao hospital, leve consigo a embalagem e este folheto informativo.

Caso se tenha esquecido de tomar Icandra

Se se esquecer de tomar um comprimido, tome-o com a refeição seguinte exceto se já tiver de tomar um. Não tome uma dose a dobrar (dois comprimidos de uma vez) para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Icandra

Continue a tomar este medicamento enquanto o seu médico o prescrever para que este continue a controlar o seu açúcar no sangue. Não deixe de tomar Icandra a menos que o seu médico lhe dê essa indicação. Fale com o seu médico se tiver dúvidas sobre durante quanto tempo deve tomar este medicamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico, ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Deve parar **de tomar Icandra e consultar imediatamente o seu médico** se sentir os seguintes efeitos secundários:

- Acidose láctica (muito raro: pode afetar até 1 em 10.000 pessoas): Icandra pode causar um efeito secundário muito raro (pode afetar até 1 utilizador em cada 10.000), mas muito grave, chamado acidose láctica (ver secção “Advertências e precauções”). Se isto acontecer, tem de parar de tomar Icandra e contactar imediatamente um médico ou o hospital mais próximo, pois a acidose láctica pode provocar coma.
- Angioedema (raro: pode afetar até 1 em 1.000 pessoas): os sintomas incluem inchaço da face, da língua ou da garganta, dificuldade em engolir, dificuldade em respirar, erupção cutânea súbita ou urticária, que podem ser indicativos de uma reação denominada “angioedema”.
- Doença do fígado (hepatite) (raro): os sintomas incluem pele e olhos amarelos, náuseas, perda de apetite ou urina de cor escura, que podem ser indicativos de doença no fígado (hepatite).
- Inflamação do pâncreas (pancreatite) (frequência desconhecida): Os sintomas incluem dor forte e persistente no abdómen (zona do estômago), que pode irradiar para as costas, bem como náuseas e vômitos.

Outros efeitos secundários

Alguns doentes manifestaram os seguintes efeitos secundários quando tomaram Icandra:

- Muito frequentes (pode afetar mais de 1 em 10 pessoas): náuseas, vômitos, diarreia, dor no estômago ou no abdómen (dor abdominal), perda de apetite.
- Frequentes (pode afetar até 1 em 10 pessoas): tonturas, cefaleias (dor de cabeça), tremores não controláveis, sabor metálico, glicose baixa no sangue.
- Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas): dores nas articulações, cansaço, obstipação (prisão de ventre), mãos, tornozelos ou pés inchados (edema).
- Muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas): dor de garganta, nariz a pingar, febre; sintomas de nível elevado de ácido láctico no sangue (conhecido como acidose láctica) tais como cansaço ou tonturas, náuseas intensas ou vômitos, dor abdominal, arritmias cardíacas ou respiração ofegante; vermelhidão da pele, prurido (comichão); níveis baixos de vitamina B12 (palidez, cansaço, sintomas mentais tais como confusão ou perturbações da memória).

Alguns doentes apresentaram os seguintes efeitos secundários ao tomar Icandra e uma sulfonilureia:

- Frequentes: tonturas, tremores, fraqueza, glicose baixa no sangue, transpiração excessiva.

Alguns doentes apresentaram os seguintes efeitos secundários ao tomar Icandra e insulina:

- Frequentes: dor de cabeça, arrepios, náuseas (má disposição), glicose baixa no sangue, azia.
- Pouco frequentes: diarreia, flatulência.

Desde que este produto se encontra no mercado, foram também comunicados os seguintes efeitos secundários:

- Frequência desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis): erupção cutânea com comichão, inflamação do pâncreas, descamação da pele localizada ou bolhas, dor muscular.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Icandra

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Não conservar acima de 30°C.
- Conservar na embalagem de origem (blister) para proteger da humidade.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Icandra

- As substâncias ativas são vildagliptina e cloridrato de metformina
- Cada comprimido revestido por película de Icandra 50 mg/850 mg contém 50 mg de vildagliptina e 850 mg de cloridrato de metformina (correspondente a 660 mg de metformina).
- Cada comprimido revestido por película de Icandra 50 mg/1000 mg contém 50 mg de vildagliptina e 1000 mg de cloridrato de metformina (correspondente a 780 mg de metformina).
- Os outros componentes são: hidroxipropilcelulose, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio (E 171), óxido de ferro amarelo (E 172), macrogol 4000 e talco.

Qual o aspeto de Icandra e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película Icandra 50 mg/850 mg são amarelos, ovais com “NVR” numa face e “SEH” na outra.

Os comprimidos revestidos por película Icandra 50 mg/1000 mg são amarelo-escuro, ovais com “NVR” numa face e “FLO” na outra.

Icandra encontra-se disponível em embalagens contendo 10, 30, 60, 120, 180 ou 360 comprimidos revestidos por película e em embalagens múltiplas contendo 120 (2x60), 180 (3x60) ou 360 (6x60) comprimidos revestidos por película. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações e todas as dosagens no seu País.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>