

**PRILOGA I**

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## **1. IME ZDRAVILA**

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

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Icandra 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg vildagliptina in 850 mg metforminijevega klorida (kar ustreza 660 mg metformina).

Icandra 50 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg vildagliptina in 1000 mg metforminijevega klorida (kar ustreza 780 mg metformina).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Filmsko obložena tableta.

Icandra 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete

Rumena ovalna filmsko obložena tableta z zaobljenim robom in vtisnjeno oznako "NVR" na eni strani in "SEH" na drugi.

Icandra 50 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

Temno rumena ovalna filmsko obložena tableta z zaobljenim robom in vtisnjeno oznako "NVR" na eni strani in "FLO" na drugi.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Icandra je indicirano za zdravljenje bolnikov z diabetesom tipa 2:

- Zdravilo Icandra je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov, pri katerih diabetesa ni mogoče urediti samo z metforminom v največjem peroralnem odmerku, ki ga še prenašajo, ali pri tistih, ki že prejemajo zdravljenje z vildagliptinom in metforminom v obliki ločenih tablet.
- Zdravilo Icandra je indicirano v kombinaciji s sulfonilureo (torej kot del zdravljenja s trojno kombinacijo zdravil) poleg diete in telesne dejavnosti pri odraslih bolnikih, pri katerih diabetesa ni mogoče ustrezno urediti samo z metforminom in sulfonilureo.
- Zdravilo Icandra je indicirano kot del zdravljenja s trojno kombinacijo z insulinom poleg diete in telesne dejavnosti pri odraslih bolnikih, pri katerih diabetesa ni mogoče ustrezno urediti samo z metforminom in insulinom v stabilnem odmerku.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Odmerjanje

#### Odrasli z normalnim delovanjem ledvic ( $GFR \geq 90$ ml/min)

Odmerek zdravila Icandra za preprečevanje hiperglikemije je treba določiti vsakemu posameznemu bolniku glede na njegovo trenutno shemo zdravljenja in njeno učinkovitost ter glede na bolnikovo prenašanje zdravljenja, pri tem pa se ne sme preseči najvišjega priporočenega dnevnega odmerka vildagliptina 100 mg. Zdravljenje z zdravilom Icandra je mogoče začeti z uporabo tablet bodisi jakosti 50 mg/850 mg ali 50 mg/1000 mg dvakrat dnevno in sicer eno tableto zjutraj, drugo pa zvečer.

- Za bolnike, pri katerih diabetes ni ustrezno urejen samo z metforminom v največjem odmerku, ki ga še prenašajo:

Z začetnim odmerkom zdravila Icandra naj bolnik prejme po 50 mg vildagliptina dvakrat na dan (kar pomeni celotni dnevni odmerek 100 mg vildagliptina) in tolikšen odmerek metformina, kot ga je prejemal do tedaj.

- Za bolnike, ki prehajajo s sočasne uporabe vildagliptina in metformina v obliki ločenih tablet: Zdravilo Icandra naj jemljejo v odmerku, ki ustreza dotedanjima odmerkoma vildagliptina in metformina.

- Za bolnike, pri katerih diabetes ni ustrezno urejen z dvojno kombinacijo metformina in sulfoniluree:

Z odmerkom zdravila Icandra naj bolnik prejme po 50 mg vildagliptina dvakrat na dan (kar pomeni celotni dnevni odmerek 100 mg vildagliptina) in približno tolikšen odmerek metformina, kot ga je prejemal do tedaj. Kadar bolnik jemlje zdravilo Icandra v kombinaciji s sulfonilureo, je treba razmisliti o nižjem odmerku sulfoniluree, da bi zmanjšali tveganje za hipoglikemijo.

- Za bolnike pri katerih diabetes ni ustrezno urejen z dvojno kombinacijo insulina in najvišjega odmerka metformina, ki ga bolnik še prenaša:

Z odmerkom zdravila Icandra naj bolnik prejme po 50 mg vildagliptina dvakrat na dan (kar pomeni celotni dnevni odmerek 100 mg vildagliptina) in približno tolikšen odmerek metformina, kot ga je prejemal do tedaj.

Varnost in učinkovitost vildagliptina v trojni kombinaciji peroralnih zdravil s tiazolidindionom nista bili dokazani.

#### Posebne skupine bolnikov

##### Starejši ( $\geq 65$ let)

Metformin se izloča preko ledvic, pri starejših bolnikih pa je delovanje ledvic pogosto zmanjšano, zato je treba starejšim bolnikom, ki jemljejo zdravilo Icandra, redno pregledovati delovanje ledvic (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

##### Okvara ledvic

GFR je treba oceniti pred uvedbo zdravljenja z zdravili, ki vsebujejo metformin, nato pa vsaj enkrat letno. Pri bolnikih s povečanim tveganjem dodatnega napredovanja okvare ledvic in pri starejših je treba delovanje ledvic oceniti pogosteje, na primer vsake 3 do 6 mesecev.

Najbolje je, da se največji dnevni odmerek metformina razdeli v 2 do 3 dnevne odmerke. Pri bolnikih z  $GFR < 60$  ml/min je treba pred uvedbo metformina pregledati dejavnike, ki lahko povečajo tveganje za laktacidozo (glejte poglavje 4.4).

Če ni na voljo ustrezna jakost zdravila Icandra, je treba namesto fiksne kombinacije uporabiti posamične monokomponente.

GFR ml/min	Metformin	Vildagliptin
60-89	Največji dnevni odmerek je 3.000 mg. Ob slabšanju delovanja ledvic pride v poštev zmanjšanje odmerka.	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
45-59	Največji dnevni odmerek je 2.000 mg. Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka.	Najvišji dnevni odmerek je 50 mg.
30-44	Največji dnevni odmerek je 1.000 mg. Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka.	
<30	Metformin je kontraindiciran.	

#### *Okvara jeter*

Zdravila Icardra ne smejo uporabljati bolniki z okvaro jeter, vključno z bolniki, ki imajo pred zdravljenjem vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT) ali aspartat-aminotransferaze (AST) nad 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (upper limit of normal - ULN) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.8).

#### *Pediatrična populacija*

Uporaba zdravila Icardra pri otrocih in mladostnikih (< 18 let) ni priporočljiva. Varnost in učinkovitost zdravila Icardra pri otrocih in mladostnikih (< 18 let) nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

#### Način uporabe

##### Peroralna uporaba

Jemanje zdravila Icardra s hrano ali takoj po njej lahko ublaži gastrointestinalne simptome, ki so povezani z jemanjem metformina (glejte tudi poglavje 5.2).

### **4.3 Kontraindikacije**

- preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- vse vrste akutne metabolične acidoze (kot sta laktacidoza, diabetična ketoacidoza);
- diabetična predkoma;
- huda ledvična odpoved (GFR < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.4);
- akutna stanja, ki bi lahko vplivala na delovanje ledvic, kot so:
  - dehidracija,
  - huda okužba,
  - šok,
  - intravaskularna aplikacija jodiranih kontrastnih sredstev (glejte poglavje 4.4);
- akutna ali kronična bolezen, ki lahko povzroča tkivno hipoksijo, kot je:
  - srčno popuščanje ali odpoved dihanja,
  - nedaven miokardni infarkt,
  - šok;
- okvara jeter (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8);
- akutna zastrupitev z alkoholom, alkoholizem;
- dojenje (glejte poglavje 4.6).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Splošno

Zdravilo Icardra ne more nadomestiti zdravljenja z insulinom pri bolnikih, ki potrebujejo insulin, in se ga ne sme uporabljati pri bolnikih z diabetesom tipa 1.

## Laktacidoza

Laktacidoza, zelo redek a resen presnovni zaplet, se najpogosteje pojavi ob akutnem poslabšanju delovanja ledvic, ob kardiorespiratorni bolezni ali sepsi. Pri akutnem poslabšanju delovanja ledvic se začne metformin kopičiti, kar poveča tveganje za laktacidozo.

V primeru dehidracije (huda driska ali bruhanje, zvišana telesna temperatura ali zmanjšan vnos tekočine) je treba jemanje metformina začasno prekiniti; priporoča se posvet z zdravstvenim delavcem.

Zdravila, ki lahko akutno okvarijo delovanje ledvic (kot so antihipertenzivi, diuretiki in nesteroidna protivnetna zdravila), je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z metforminom, uvesti previdno. Drugi dejavniki tveganja za laktacidozo so pretirano uživanje alkohola, jetrna insuficienca, neustrezno nadzorovana sladkorna bolezen, ketoza, dolgotrajno postenje in vsa stanja, povezana s hipoksijo, ter sočasna uporaba zdravil, ki lahko povzročijo laktacidozo (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Bolnike in/ali negovalce je treba opozoriti na tveganje laktacidoze. Za laktacidozo so značilni acidozna dispneja, bolečina v trebuhu, mišični krči, astenija in hipotermija, ki ji sledi koma. . Ob sumu na simptome mora bolnik prenehati z jemanjem metformina in takoj poiskati zdravniško pomoč. Diagnostični laboratorijski izvidi so zmanjšan pH krvi ( $< 7,35$ ), zvišane ravni laktata v plazmi ( $> 5$  mmol/l) in povečana anionska vrzel ter razmerje laktat/piruvat.

### Uporaba jodiranih kontrastnih sredstev

Intravaskularna aplikacija jodiranih kontrastnih sredstev lahko povzroči nefropatijo zaradi kontrastnega sredstva, ki povzroči kopičenje metformina in povečano tveganje laktacidoze. Metformin je treba pred slikanjem ali v času slikanja ukiniti in se ga sme ponovno uvesti najmanj 48 ur pozneje, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

## Delovanje ledvic

GFR je treba oceniti pred uvedbo zdravljenja, nato pa v rednih presledkih (glejte poglavje 4.2). Metformin je kontraindiciran pri bolnikih z  $GFR < 30$  ml/min in ga je treba začasno ukiniti, če se pojavijo stanja, ki spremenijo delovanje ledvic (glejte poglavje 4.3).

## Okvara jeter

Zdravilo Icardra se ne sme uporabljati pri bolnikih z okvaro jeter, vključno z bolniki, ki imajo pred zdravljenjem vrednosti ALT ali AST nad 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.8).

### Spremljanje jetrnih testov

Pri zdravljenju z vildagliptinom so poročali o redkih primerih motenega delovanja jeter (vključno s hepatitisom). V teh primerih bolniki večinoma niso imeli niti simptomov niti kliničnih posledic, izvidi jetrnih testov pa so se ponovno normalizirali po prekinitvi zdravljenja. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Icardra je treba opraviti pregled jetrnih testov za določitev bolnikovih izhodiščnih vrednosti. Delovanje jeter je treba v prvem letu zdravljenja z zdravilom Icardra spremljati vsake 3 mesece in občasno tudi kasneje. Bolnikom, pri katerih pride do zvišanja vrednosti aminotransferaz, je treba za potrditev opraviti še drugo preiskavo delovanja jeter, nato pa jih je treba spremljati s pogostimi pregledi jetrnih testov, dokler se nenormalni izvid(i) ne normalizira(jo). Če zvišanje AST ali ALT na ali nad 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (ULN - upper limit of normal) vztraja, je priporočena prekinitve zdravljenja z zdravilom Icardra. Bolniki, pri katerih pride do ikterusa ali drugih znakov, ki nakazujejo moteno delovanje jeter, morajo prekiniti zdravljenje z zdravilom Icardra.

Po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Icandra in normalizaciji vrednosti jetrnih testov se zdravljenja z zdravilom Icandra ne sme ponovno uvesti.

### Kožne spremembe

V nekliničnih toksikoloških študijah z vildagliptinom so poročali o kožnih spremembah, med drugim o mehurčastem izpuščaju in razjedah na okončinah opic (glejte poglavje 5.3). V kliničnih preskušanjih niso opazili zvišane incidence kožnih sprememb, vendar je pri bolnikih s kožnimi obolenji kot diabetičnim zapletom obseg izkušenj omejen. Poleg tega so v obdobju trženja zdravila poročali o mehurčastih in ekfoliacijskih kožnih spremembah. Zato je v okviru rutinske oskrbe diabetikov priporočeno opazovanje kože glede kožnih sprememb, kot so mehurčast izpuščaj ali razjede na koži.

### Akutni pankreatitis

Uporabo vildagliptina povezujejo s tveganjem za razvoj akutnega pankreatitisa. Bolnike je potrebno obvestiti o značilnem simptomu akutnega pankreatitisa.

Če obstaja sum na pankreatitis, je potrebno prenehati z jemanjem vildagliptina, če pa je diagnoza akutnega pankreatitisa potrjena, bolnik ne sme ponovno začeti z jemanjem vildagliptina. Pri bolnikih z anamnezo akutnega pankreatitisa je potrebna previdnost.

### Hipoglikemija

Znano je, da sulfoniluree povzročajo hipoglikemijo. Pri bolnikih, ki prejemajo vildagliptin v kombinaciji s sulfonilureo, je lahko tveganje za hipoglikemijo povečano, zato je treba razmisliti o nižjem odmerku sulfoniluree, da bi zmanjšali tveganje za hipoglikemijo.

### Kirurški poseg

Uporabo metformina je treba v času kirurškega posega pod splošno, spinalno ali epiduralno anestezijo prekiniti. Zdravljenje se sme ponovno uvesti najmanj 48 ur po kirurškem posegu ali začetku peroralnega prehranjevanja, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Formalnih študij medsebojnega delovanja zdravila Icandra z drugimi zdravili niso opravili. Naslednje trditve odražajo podatke, ki so na voljo za obe posamezni zdravilni učinkovini.

### Vildagliptin

Vildagliptin ima le majhno možnost medsebojnega delovanja z drugimi sočasno uporabljenimi zdravili. Ker vildagliptin ni niti substrat encimov citokroma P (CYP) 450 niti ne zavira ali inducira encimov CYP 450, ni verjetno, da bi prišlo do interakcij z učinkovinami, ki so substrati, zaviralci ali induktorji teh encimov.

Rezultati kliničnih preskušanj s peroralnimi antidiabetiki pioglitazonom, metforminom in gliburidom v kombinaciji z vildagliptinom niso pokazali nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij pri ciljni populaciji.

Študije medsebojnega delovanja z digoksinom (substratom P-glikoproteina) in z varfarinom (substratom CYP2C9) na zdravih prostovoljcih niso pokazale nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij pri sočasni uporabi vildagliptina.

Na zdravih prostovoljcih so izvajali klinične študije medsebojnega delovanja z amlodipinom, ramiprilom, valsartanom in s simvastatinom. V teh študijah niso opazili nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij pri sočasni uporabi vildagliptina. Vendar pa le-teh niso ugotavljali pri ciljni populaciji.

#### Kombinacija z zaviralci angiotenzinske konvertaze

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zaviralce angiotenzinske konvertaze, je lahko prisotno povečano tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.8).

Kot velja za druga peroralna antidiabetična zdravila, lahko določene učinkovine, med drugim tiazidi, kortikosteroidi, ščitnični hormoni in simpatikomimetiki, zmanjšajo hipoglikemični učinek vildagliptina.

#### Metformin

##### Sočasna uporaba ni priporočljiva

###### *Alkohol*

Zastrupitev z alkoholom je povezana s povečanim tveganjem za laktacidozo, zlasti ob postenju, podhranjenosti ali okvari jeter.

###### *Jodirana kontrastna sredstva*

Metformin je treba pred slikanjem ali v času slikanja ukiniti in se ga sme ponovno uvesti najmanj 48 ur pozneje, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

###### *Kationske zdravilne učinkovine*

S kationskimi zdravilnimi učinkovinami, ki se izločajo preko ledvic s tubulno sekrecijo (npr. s cimetidinom), lahko pride do medsebojnega delovanja z metforminom zaradi kompeticije za ledvične tubulne transportne sisteme, kar lahko povzroči upočasnjeno izločanje metformina, to pa lahko poveča tveganje za laktacidozo. V študiji na zdravih prostovoljcih se je pokazalo, da je uporaba cimetidina v odmerku 400 mg dvakrat na dan povečala sistemsko izpostavljenost metforminu (AUC) za 50 %. Zato je pri sočasni uporabi kationskih zdravil, ki se izločajo preko ledvic s tubulno sekrecijo, treba skrbno spremljati urejenost glikemije, ustrezno prilagajati odmerke v okviru priporočenega odmerjanja in pretehtati možnost spremembe zdravljenja diabetesa (glejte poglavje 4.4).

##### Kombinacije, pri katerih so potrebni previdnostni ukrepi

Nekatera zdravila lahko škodljivo vplivajo na delovanje ledvic, kar lahko poveča tveganje za laktacidozo, npr. nesteroidna protivnetna zdravila, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze (COX) II, zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II in diuretiki, zlasti diuretiki Henlejeve zanke. Ob uvedbi ali uporabi teh zdravil v kombinaciji z metforminom je potrebno skrbno spremljanje delovanja ledvic.

Glukokortikoidi, beta-2 agonisti in diuretiki imajo intrinzično hiperglikemično aktivnost. Bolnik mora biti o tem poučen, koncentracijo glukoze v krvi pa je treba meriti pogosteje, še posebno na začetku zdravljenja. Če je potrebno, je mogoče prilagoditi odmerek zdravila Icandra v času sočasne uporabe drugega zdravila in ob njegovi ukinitvi.

Zaviralci angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE) lahko znižujejo koncentracije glukoze v krvi. Kadar je to potrebno, je treba med zdravljenjem z drugim zdravilom ali ob njegovi ukinitvi prilagajati odmerjanje antihiperglikemičnega zdravila.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi zdravila Icandra pri nosečnicah. Za vildagliptin so študije na živalih pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja pri visokih odmerkih. Za metformin študije na živalih niso pokazale vpliva na sposobnost razmnoževanja. Študije na živalih, ki so jih izvajali z vildagliptinom in metforminom, niso pokazale teratogenosti, pokazali pa so se toksični učinki za plod pri odmerkih, ki so bili toksični za mater (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravila Icandra ne smete uporabljati pri nosečnicah.

### Dojenje

Študije na živalih kažejo na izločanje metformina in vildagliptina v mleko. Ni znano, ali se vildagliptin izloča v materino mleko, se pa v materino mleko v majhnih količinah izloča metformin. Tako zaradi potencialnega tveganja, da bi pri novorojenčku zaradi metformina prišlo do hipoglikemije, kot tudi zaradi pomanjkanja podatkov o vildagliptinu pri ljudeh, se zdravila Icandra med dojenjem ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3).

### Plodnost

Študij o vplivu zdravila Icandra na plodnost pri ljudeh niso izvajali (glejte poglavje 5.3).

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Bolniki, pri katerih prihaja do neželenega učinka v obliki omotičnosti, naj se izogibajo vožnji ali upravljanju s stroji.

## 4.8 Neželeni učinki

Terapevtskih kliničnih preskušanj z zdravilom Icandra niso izvajali. Dokazali pa so bioekvivalenco zdravila Icandra s sočasno uporabljanima vildagliptinom in metforminom (glejte poglavje 5.2). Navedeni podatki se nanašajo na sočasno uporabo vildagliptina in metformina, pri čemer so vildagliptin dodali metforminu. Študij, v katerih bi metformin dodali vildagliptinu, ni bilo.

### Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Neželeni učinki so bili večinoma blagi in prehodne narave, zdravljenja zaradi njih ni bilo treba prekinjati. Povezave med neželenimi učinki in starostjo, etnično pripadnostjo, trajanjem zdravljenja ali velikostjo dnevnega odmerka niso ugotovili.

Pri zdravljenju z vildagliptinom so poročali o redkih primerih motenega delovanja jeter (vključno s hepatitisom). V teh primerih bolniki večinoma niso imeli niti simptomov niti kliničnih posledic, izvidi jetrnih testov pa so se ponovno normalizirali po prekinitvi zdravljenja. V podatkih iz kontroliranih preskušanj z monoterapijo in iz tistih z dodanim zdravilom, ki so trajala do 24 tednov, so bile incidence zvišanj ALT ali AST na ali nad 3-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (zvišanje opredeljeno kot prisotno na vsaj dveh zaporednih izvidih ali na zadnjem obisku v času zdravljenja) 0,2 % za vildagliptin 50 mg enkrat dnevno, 0,3 % za vildagliptin 50 mg dvakrat dnevno in 0,2 % za vsa primerjalna zdravila. Ta zvišanja vrednosti aminotransferaz so bila večinoma asimptomatska, neprogresivne narave in niso bila povezana s holestazo ali z ikterusom.

Poročali so o redkih primerih angioedema, do katerega je prišlo ob jemanju vildagliptina enako pogosto kot pri kontrolnih bolnikih. O večjem deležu primerov so poročali ob jemanju vildagliptina v kombinaciji z zaviralcem angiotenzinske konvertaze (zaviralcem ACE). Neželeni učinki so bili večinoma blagi in so izzveneli kljub nadaljevanju zdravljenja z vildagliptinom.



## Tabelarični pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so v dvojno slepih študijah prejeli vildagliptin v monoterapiji ali kot dodatno terapijo, so navedeni po organskih sistemih in po absolutni pogostnosti. Neželeni učinki, ki so navedeni v preglednici 5, temeljijo na podatkih iz Povzetka glavnih značilnosti zdravila, ki se za metformin uporablja v Evropski skupnosti. Pogostnosti so definirane kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

**Preglednica 1** Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli 100 mg vildagliptina dnevno kot dodatno terapijo k metforminu, v primerjavi s tistimi, ki so z metforminom prejeli placebo v dvojno slepih študijah (N=208)

<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	
pogosti	hipoglikemija
<b>Bolezni živčevja</b>	
pogosti	tremor
pogosti	glavobol
pogosti	omotičnost
občasni	utrujenost
<b>Bolezni prebavil</b>	
pogosti	navzea

### *Opis izbranih neželenih učinkov*

V kontroliranih kliničnih preskušanjih s kombinacijo 100 mg vildagliptina dnevno in metforminom niso poročali o nobenem izstopu iz preskušanja zaradi neželenih učinkov niti v skupini, ki je skupaj z metforminom prejela 100 mg vildagliptina dnevno, niti v skupini, ki je skupaj z metforminom prejela placebo.

V kliničnih preskušanjih je do hipoglikemije prišlo pogosto pri bolnikih, ki so prejeli vildagliptin v kombinaciji z metforminom (1 %), in občasno pri bolnikih, ki so prejeli placebo v kombinaciji z metforminom (0,4 %). V krakih z vildagliptinom ni bilo poročil o hudih epizodah hipoglikemije.

Telesna masa se v kliničnih preskušanjih ni bistveno spremenila od izhodiščne: pri dodajanju 100 mg vildagliptina metforminu se je povečala za 0,2 kg, pri kombinaciji metformina s placebom pa se je zmanjšala za 1,0 kg.

Klinična preskušanja, ki so trajala tudi več kot 2 leti, niso pokazala nobenih dodatnih signalov glede varnosti ali nepredvidenega tveganja, če so vildagliptin dodali metforminu.

### Kombinacija s sulfonilureo

**Preglednica 2** Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli 50 mg vildagliptina dvakrat dnevno v kombinaciji z metforminom in sulfonilureo (N=157)

<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	
pogosti	hipoglikemija
<b>Bolezni živčevja</b>	
pogosti	omotičnost, tremor
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
pogosti	čezmerno znojenje
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	
pogosti	astenija

#### *Opis izbranih neželenih učinkov*

V skupini bolnikov, ki so prejeli vildagliptin, metformin in glimepirid, ni noben bolnik prekinil zdravljenja zaradi neželenih učinkov v primerjavi z 0,6 % bolnikov, ki so prekinili zdravljenje v skupini, v kateri so prejeli placebo, metformin in glimepirid.

Pogostnost hipoglikemije je bila v obeh zdravljenih skupinah opredeljena kot pogosta (5,1 % v skupini z vildagliptinom, metforminom in glimepiridom v primerjavi z 1,9 % v skupini s placebom, metforminom in glimepiridom). Poročali so o enem primeru hude hipoglikemije, in sicer v skupini z vildagliptinom.

Vpliv na povprečno telesno maso na koncu študije je bil nevtralen (+ 0,6 kg v skupini z vildagliptinom in - 0,1 kg v skupini s placebom).

#### Kombinacija z insulinom

### **Preglednica 3 Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli 100 mg vildagliptina dnevno v kombinaciji z insulinom (z metforminom ali brez njega) v dvojno slepih študijah (N=371)**

<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	
pogosti	znižana vrednost glukoze v krvi
<b>Bolezni živčevja</b>	
pogosti	glavobol, mrazenje
<b>Bolezni prebavil</b>	
pogosti	navzea, gastroezofagealna refluksna bolezen
občasni	diareja, vetrovi

#### *Opis izbranih neželenih učinkov*

V kontroliranih kliničnih študijah, v katerih so bolniki prejeli vildagliptin v odmerku 50 mg dvakrat na dan v kombinaciji z insulinom, s sočasno uporabo metformina ali brez nje, je bila v skupini z vildagliptinom skupna pogostnost izstopov iz študije zaradi neželenih učinkov 0,3 %, v skupini s placebom pa ni izstopil noben bolnik.

Pogostost hipoglikemije je bila v obeh zdravljenih skupinah podobna (14,0 % v skupini z vildagliptinom v primerjavi s 16,4 % v skupini s placebom). O epizodah hude hipoglikemije sta v skupini z vildagliptinom poročala dva bolnika, v skupini s placebom pa je o tem poročalo 6 bolnikov.

Vpliv na povprečno telesno maso na koncu študije je bil nevtralen (povečanje telesne mase od izhodiščne vrednosti za 0,6 kg v skupini z vildagliptinom in odsotnost spremembe telesne mase v skupini s placebom).

## Dodatni podatki o posamezni učinkovini fiksne kombinacije

### Vildagliptin

#### **Preglednica 4 Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli 100 mg vildagliptina dnevno v monoterapiji v dvojno slepih študijah (N=1.855)**

<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	
zelo redki	okužba zgornjih dihal
zelo redki	nazofaringitis
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	
občasni	hipoglikemija
<b>Bolezni živčevja</b>	
pogosti	omotičnost
občasni	glavobol
<b>Žilne bolezni</b>	
občasni	periferni edemi
<b>Bolezni prebavil</b>	
občasni	zaprtje
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	
občasni	artralgija

#### *Opis izbranih neželenih učinkov*

Skupna incidenca izstopov iz kontroliranih preskušanj z monoterapijo zaradi neželenih učinkov ni bila večja pri bolnikih, ki so prejeli vildagliptin v odmerku 100 mg dnevno (0,3 %) v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (0,6 %) ali primerjalna zdravila (0,5 %).

V študijah z monoterapijo, kontroliranih s primerjalnim zdravilom, so o hipoglikemiji poročali občasno, pri 0,4 % bolnikov (pri 7 od 1.855 bolnikov), ki so prejeli 100 mg vildagliptina dnevno, v primerjavi z 0,2 % bolnikov (pri 2 od 1.082 bolnikov), ki so prejeli primerjalno zdravilo ali placebo. Poročil o resnih oziroma hudih epizodah ni bilo.

Telesna masa se v kliničnih preskušanjih ni bistveno spremenila od izhodiščne: pri jemanju 100 mg vildagliptina v monoterapiji se je zmanjšala za 0,3 kg, pri uporabi vildagliptina skupaj s placebom pa se je zmanjšala za 1,3 kg.

Klinična preskušanja, ki so trajala tudi do 2 leti, niso pri zdravljenju z vildagliptinom v monoterapiji pokazala nobenih dodatnih signalov glede varnosti ali nepredvidenega tveganja.

## Metformin

### **Preglednica 5 Neželeni učinki metformina**

<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	
zelo redki	zmanjšanje absorpcije vitamina B <sub>12</sub> in laktacidoza*
<b>Bolezni živčevja</b>	
pogosti	kovinski okus
<b>Bolezni prebavil</b>	
zelo pogosti	navzea, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu in izguba apetita
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	
zelo redki	nenormalne vrednosti jetrnih testov ali hepatitis**
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
zelo redki	kožne reakcije, kot so rdečina, srbenje in urtikarija
*Pri bolnikih, ki so se dolgotrajno zdravili z metforminom, so zelo redko opažali zmanjšanje absorpcije vitamina B12 in znižanje njegove koncentracije v serumu. Priporočljivo je, da se pri bolniku z megaloblastno anemijo pomisli na možnost take etiologije.	
**Poročali so o posameznih primerih nenormalnih vrednosti jetrnih testov ali hepatitisa, ki so izzveneli po ukinitvi metformina.	

Do gastrointestinalnih neželenih učinkov pride najpogosteje na začetku zdravljenja in v večini primerov spontano izzvenijo. Za preprečevanje teh učinkov je priporočeno jemanje metformina v 2 odmerkih dnevno in sicer med obrokom ali takoj po njem. Tudi počasno zviševanje odmerka lahko izboljša gastrointestinalno prenosljivost zdravila.

## Obdobje trženja

### **Preglednica 6 Neželeni učinki v obdobju trženja**

<b>Bolezni prebavil</b>	
pogostnost neznana	pankreatitis
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	
pogostnost neznana	hepatitis (reverzibilen po prekinitvi uporabe zdravila) nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije (reverzibilne po prekinitvi uporabe zdravila)
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	
pogostnost neznana	mialgija
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
pogostnost neznana	urtikarija eksfoliativne in bulozne kožne lezije, vključno z buloznim pemfigoidom

## Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Podatkov o primerih prevelikega odmerjanja zdravila Icandra ni.

## Vildagliptin

Podatki o prevelikem odmerjanju vildagliptina so omejeni.

### Simptomi

Podatki o verjetnih simptomih prevelikega odmerjanja vildagliptina temeljijo na študiji prenašanja naraščajočih odmerkov, izvedeni na zdravih osebah, ki so prejemale vildagliptin 10 dni. Pri 400 mg je v treh primerih prišlo do bolečin v mišicah in v posameznih primerih do blage in prehodne parestezije, zvišane telesne temperature, edemov in prehodnega zvišanja koncentracije lipaz. Pri 600 mg je pri eni osebi prišlo do otekanja rok in stopal ter zvišanja koncentracij kreatin-kinaze (CK), aspartat-aminotransferaze (AST), C-reaktivnega proteina (CRP) in mioglobina. Pri treh drugih osebah je prišlo do otekanja stopal, v dveh primerih s parestezijo. Vsi simptomi in nenormalni laboratorijski izvidi so izzveneli brez zdravljenja po prekinitvi jemanja preiskovanega zdravila.

### Metformin

Zaradi znatno prevelikega odmerjanja metformina (ali sočasnega tveganja za laktacidozo) lahko pride do laktacidoze, ki je urgentno stanje in zahteva bolnišnično zdravljenje.

### Obravnava

Hemodializa je najučinkovitejši način odstranjevanja metformina. Vendar pa vildagliptina ni mogoče odstraniti s hemodializo, je pa mogoče s hemodializo odstraniti njegov glavni presnovek (LAY 151). Priporočeno je podporno zdravljenje.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje diabetesa, kombinacije peroralnih antidiabetikov, oznaka ATC: A10BD08

### Mehanizem delovanja

Zdravilo Icandra je kombinacija dveh antihyperglikemičnih učinkovin s komplementarnim mehanizmom delovanja za izboljšanje urejenosti glikemije pri bolnikih z diabetesom tipa 2: vildagliptina iz skupine spodbujevalcev Langerhansovih otočkov in metforminijevega klorida iz skupine bigvanidov.

Vildagliptin iz skupine spodbujevalcev Langerhansovih otočkov je močan in selektiven zaviralec dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4). Metformin deluje predvsem tako, da zmanjšuje endogeno tvorbo glukoze v jetrih.

### Farmakodinamični učinki

#### Vildagliptin

Vildagliptin deluje predvsem z zaviranjem DPP-4, encima, ki je odgovoren za razgradnjo hormonov inkretinov GLP-1 (glukagonu podoben peptid 1) in GIP (od glukoze odvisni insulinotropni polipeptid).

Uporaba vildagliptina povzroči hitro in popolno zaviranje delovanja DPP-4, kar povzroča zvišanje endogenih koncentracij hormonov inkretinov GLP-1 in GIP na tešče in po obroku.

Z zviševanjem endogenih koncentracij hormonov inkretinov vildagliptin okrepi občutljivost celic beta za glukozo, kar izboljša od glukoze odvisno izločanje insulina. Zdravljenje z vildagliptinom v odmerkih 50-100 mg dnevno je pri bolnikih z diabetesom tipa 2 pomembno izboljšalo vrednosti kazalcev delovanja beta celic, vključno z modelom ocene homeostaze HOMA- $\beta$ , razmerjem med proinsulinom in insulinom ter merjenjem odzivnosti beta celic po obroku s pogostim vzorčenjem. Pri

osebah brez diabetesa (z normalnimi koncentracijami glukoze v krvi) vildagliptin ne spodbuja izločanja insulina in ne znižuje koncentracije glukoze.

Z zviševanjem endogenih koncentracij GLP-1 vildagliptin okrepi tudi občutljivost celic alfa za glukozo, kar povzroči ustreznejše izločanje glukagona glede na koncentracijo glukoze.

Pri hiperglikemiji zaradi zvišanih koncentracij hormonov inkretinov pride do dodatnega zvišanja razmerja insulin/glukagon, kar povzroči zmanjšanje tvorbe glukoze v jetrih na tešče in po obroku, to pa zniža koncentracije glukoze v krvi.

Pri zdravljenju z vildagliptinom niso opažali počasnejšega praznjenja želodca, kar je sicer znan učinek pri zvišanih koncentracijah GLP-1.

### Metformin

Metformin je bigvanid z antihiperglikemičnimi učinki in znižuje tako bazalno kot postprandialno koncentracijo glukoze v plazmi. Metformin ne spodbuja sekrecije insulina in zato ne povzroča hipoglikemije ali povečanja telesne mase.

Metformin lahko deluje na zniževanje glukoze v krvi na tri načine:

- zmanjšuje tvorbo glukoze v jetrih, tako da zavira glukoneogenezo in glikogenolizo;
- v mišicah nekoliko poveča občutljivost za insulin, izboljša periferni privzem in koriščenje glukoze;
- upočasnji absorpcijo glukoze v črevesju.

Metformin z delovanjem na glikogen-sintazo spodbuja znotrajcelično tvorbo glikogena, poleg tega pa povečuje transportno zmožnost specifičnih vrst membranskih glukoznih prenašalcev (GLUT-1 in GLUT-4).

Metformin ima pri ljudeh neodvisno od delovanja na koncentracijo glukoze v krvi ugoden vpliv na presnovo lipidov, kar se je pokazalo pri uporabi terapevtskih odmerkov v srednje dolgih in dolgotrajnih kontroliranih kliničnih študijah. Metformin znižuje koncentracije skupnega holesterola, LDL holesterola in trigliceridov v serumu.

V prospektivni randomizirani študiji UKPDS (UK Prospective Diabetes Study - Britanska prospektivna študija diabetesa) so ugotovili dolgoročno koristnost intenzivnega uravnavanja koncentracije glukoze pri diabetesu tipa 2. Za bolnike s prekomerno telesno maso, ki so bili zdravljeni z metforminom po neuspešnem zdravljenju samo z dieto, je analiza rezultatov pokazala:

- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za katerikoli diabetični zaplet v skupini z metforminom (29,8 dogodkov/1.000 bolnikov-let) v primerjavi s skupino bolnikov, zdravljenih samo z dieto (43,3 dogodkov/1.000 bolnikov-let),  $p=0,0023$ , in v primerjavi z združeno skupino bolnikov, zdravljenih samo s sulfonilureo, in bolnikov, zdravljenih samo z insulinom (40,1 dogodek/1.000 bolnikov-let),  $p=0,0034$ ;
- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za umrljivost, povezano z diabetesom: metformin 7,5 dogodkov /1.000 bolnikov-let, samo dieta: 12,7 dogodkov/1.000 bolnikov-let,  $p=0,017$ ;
- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za splošno umrljivost: skupina z metforminom 13,5 dogodkov/1.000 bolnikov-let v primerjavi s skupino bolnikov, zdravljenih samo z dieto, 20,6 dogodkov /1.000 bolnikov-let ( $p=0,011$ ) in v primerjavi z združeno skupino bolnikov, zdravljenih samo s sulfonilureo, in bolnikov, zdravljenih samo z insulinom, 18,9 dogodkov/1.000 bolnikov-let ( $p=0,021$ );
- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za miokardni infarkt: metformin 11 dogodkov/1.000 bolnikov-let, samo dieta 18 dogodkov/1.000 bolnikov-let ( $p=0,01$ ).

## Klinična učinkovitost in varnost

Vildagliptin, ki so ga dodajali bolnikom, pri katerih glikemija ni bila zadovoljivo urejena kljub zdravljenju z metforminom v monoterapiji, je po 6-mesečnem zdravljenju povzročil dodatno statistično značilno povprečno znižanje HbA<sub>1c</sub> v primerjavi s placebom (razlika med skupinama -0,7 % za odmerek 50 mg vildagliptina in -1,1 % za odmerek 100 mg vildagliptina). Delež bolnikov, pri katerih je prišlo do znižanja HbA<sub>1c</sub> za  $\geq 0,7$  % od izhodiščne vrednosti, je bil v obeh skupinah s kombinacijo vildagliptina in metformina statistično značilno večji (46 % oziroma 60 %) v primerjavi s skupino, ki je prejela metformin in placebo (20 %).

V 24-tedenskem preskušanju so primerjali vildagliptin (50 mg dvakrat dnevno) s pioglitazonom (30 mg enkrat dnevno) pri bolnikih z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo ob zdravljenju z metforminom (s povprečnim dnevnim odmerkom 2020 mg). Pri dodajanju vildagliptina metforminu je prišlo do povprečnega znižanja vrednosti HbA<sub>1c</sub> za 0,9 % od izhodiščne vrednosti 8,4 %, pri dodajanju pioglitazona metforminu pa do znižanja za 1,0 %. Pri bolnikih, ki so poleg metformina prejeli pioglitazon, je prišlo do povprečnega povečanja telesne mase za 1,9 kg v primerjavi z povečanjem za 0,3 kg pri bolnikih, ki so poleg metformina prejeli vildagliptin.

V preskušanju, ki je trajalo 2 leti, so pri primerjali vildagliptin (50 mg dvakrat na dan) z glimepiridom (do 6 mg/dan, s povprečnim odmerkom 4,6 mg po 2 letih) pri bolnikih, ki so prejeli metformin (v povprečnem dnevnem odmerku 1894 mg). Po 1 letu je pri dodajanju vildagliptina metforminu prišlo do povprečnega znižanja vrednosti HbA<sub>1c</sub> za 0,4 %, pri dodajanju glimepirida metforminu pa za 0,5 % od povprečne izhodiščne vrednosti HbA<sub>1c</sub> 7,3 %.. Pri uporabi vildagliptina je prišlo do zmanjšanja telesne mase za 0,2 kg, pri uporabi glimepirida pa do povečanja za 1,6 kg. V skupini z vildagliptinom je bila incidenca hipoglikemije bistveno nižja (1,7 %) kot v skupini z glimepiridom (16,2 %). Po določenem času v študiji (po 2 letih) je bila v obeh skupinah vrednost HbA<sub>1c</sub> podobna izhodiščni, medtem ko je telesna masa ostala spremenjena, obdržale pa so se tudi spremembe glede hipoglikemij.

V preskušanju, ki je trajalo 52 tednov, so primerjali vildagliptin (50 mg dvakrat na dan) z gliklazidom (v povprečnem dnevnem odmerku 229,5 mg) pri bolnikih z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo ob zdravljenju z metforminom (z izhodiščnim odmerkom metformina 1928 mg/dan). Po 1 letu je pri dodajanju vildagliptina metforminu prišlo do povprečnega znižanja vrednosti HbA<sub>1c</sub> za 0,81 % (povprečna izhodiščna vrednost HbA<sub>1c</sub> je bila 8,4 %), pri dodajanju gliklazida metforminu pa za 0,85 % (povprečna izhodiščna vrednost HbA<sub>1c</sub> je bila 8,5 %); pri tem so s statistično značilnostjo potrdili ne-inferiornost (95% IZ -0,11 – 0,20). Pri uporabi vildagliptina je prišlo do povečanja telesne mase za 0,1 kg v primerjavi s povečanjem telesne mase za 1,4 kg pri uporabi gliklazida.

V preskušanju, ki je trajalo 24 tednov, so pri bolnikih, ki prej še niso prejeli nobenih zdravil za sladkorno bolezen, ocenjevali učinkovitost začetnega zdravljenja s fiksno kombinacijo vildagliptina in metformina (odmerek so postopno titrirali do 50 mg/500 mg dvakrat na dan ali do 50 mg/1000 mg dvakrat na dan). Odmerek kombinacije vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg dvakrat na dan je znižal vrednost HbA<sub>1c</sub> za 1,82 %, odmerek kombinacije vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg dvakrat na dan za 1,61 %, metformin 1000 mg dvakrat na dan za 1,36 % in vildagliptin 50 mg dvakrat na dan za 1,09 % od povprečne izhodiščne vrednosti HbA<sub>1c</sub> 8,6 %. Pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo HbA<sub>1c</sub>  $\geq 10,0$ % so opazili večje znižanje vrednosti HbA<sub>1c</sub>.

V 24-tedenskem randomiziranem, dvojno slepem, s placebom kontroliranim preskušanju so pri 318 bolnikih ocenjevali učinkovitost in varnost vildagliptina (v odmerku 50 mg dvakrat na dan) v kombinaciji z metforminom (v odmerku  $\geq 1500$  mg na dan) in glimepiridom (v odmerku  $\geq 4$  mg na dan). Vildagliptin je v kombinaciji z metforminom in glimepiridom statistično značilno znižal vrednost HbA<sub>1c</sub> v primerjavi s placebom. Povprečno znižanje vrednosti HbA<sub>1c</sub> od povprečne izhodiščne vrednosti 8,8 % je z upoštevanjem vrednosti pri uporabi placeba znašalo 0,76 %.

V 24-tedenskem randomiziranem, dvojno slepem, s placebom kontroliranim preskušanju so pri 449 bolnikih ocenjevali učinkovitost in varnost vildagliptina (v odmerku 50 mg dvakrat na dan) v kombinaciji s stabilnim odmerkom bazalnega ali dvofaznega insulina (v povprečnem dnevnem

odmerku 41 enot) in s sočasno uporabo metformina (N=276) ali brez sočasne uporabe metformina (N=173). Vildagliptin je v kombinaciji z insulinom statistično značilno znižal vrednost HbA<sub>1c</sub> v primerjavi s placebom. V celotni populaciji je povprečno znižanje vrednosti HbA<sub>1c</sub> od povprečne izhodiščne vrednosti 8,8 % z upoštevanjem vrednosti pri uporabi placeba znašalo 0,72 %. V podskupini bolnikov, ki so prejeli insulin in sočasno metformin, je povprečno znižanje vrednosti HbA<sub>1c</sub> z upoštevanjem vrednosti pri uporabi placeba znašalo 0,63 %, v skupini brez sočasne uporabe metformina pa 0,84 %. V celotni populaciji je bila pogostnost hipoglikemije v skupini z vildagliptinom 8,4 %, v skupini s placebom pa 7,2 %. Pri bolnikih, ki so prejeli vildagliptin, ni prišlo dopovečanja telesne mase (+ 0,2 kg), pri tistih, ki so prejeli placebo, pa je prišlo do zmanjšanja telesne mase (- 0,7 kg).

V drugi 24-tedenski študiji pri bolnikih z napredovalim diabetesom tipa 2, ki ni bil ustrezno urejen z insulinom (kratkodelujočim in dolgodelujočim, s povprečnim odmerkom insulina 80 i.e. na dan), je bilo povprečno znižanje vrednosti HbA<sub>1c</sub> pri dodatku vildagliptina (v odmerku 50 mg dvakrat na dan) statistično značilno večje kot pri uporabi placeba poleg insulina (0,5 % v primerjavi z 0,2 %). Pogostnost hipoglikemij je bila manjša v skupini z vildagliptinom kot v skupini s placebom (22,9 % v primerjavi z 29,6 %).

### Kardiovaskularno tveganje

Izvedli so metaanalizo podatkov o dogodkih, ki so jih neodvisno in prospektivno ocenili kot kardiovaskularne v 37 kliničnih študijah faze III in IV z monoterapijo in s kombinacijo zdravil, ki so trajale do več kot 2 leti (s povprečnim trajanjem izpostavljenosti vildagliptinu 50 tednov, primerjalnim zdravilom pa 49 tednov). Rezultati te metaanalize so pokazali, da zdravljenje z vildagliptinom ni povezano z večjim kardiovaskularnim tveganjem kot zdravljenje s primerjalnimi zdravili. Rezultati pri sestavljenem cilju opazovanja, ki je obsegal dogodke, ocenjene kot pomembne neželene kardiovaskularne dogodke (MACE - *major adverse cardiovascular events*), ki vključujejo akutni miokardni infarkt, možgansko kap ali kardiovaskularno smrt, so bili pri uporabi vildagliptina podobni kot pri uporabi aktivnih primerjalnih zdravil oziroma placeba [razmerje tveganj po Mantel–Haenszelovi metodi (M-H RR) 0,82 (95-odstotni interval zaupanja 0,61-1,11)]. Do pomembnega neželenega kardiovaskularnega dogodka je prišlo pri 83 od 9.599 (0,86 %) bolnikov, ki so prejeli vildagliptin, in pri 85 od 7.102 (1,20 %) bolnikov, ki so prejeli katero od primerjalnih zdravil. Pri ocenjevanju posameznih kategorij pomembnih neželenih kardiovaskularnih dogodkov pri nobeni niso odkrili povečanja tveganja (razmerje M-H RR je bilo podobno). O potrjenih dogodkih v povezavi s srčnim popuščanjem, ki so bili opredeljeni kot srčno popuščanje, zaradi katerega mora biti bolnik sprejet v bolnišnico, ali pojav srčnega popuščanja na novo, so poročali pri 41 (0,43 %) bolnikih, ki so prejeli vildagliptin, in pri 32 (0,45 %) bolnikih, ki so prejeli katero od primerjalnih zdravil, z razmerjem M-H RR 1,08 (95-odstotni interval zaupanja 0,68-1,70).

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z vildagliptinom v kombinaciji z metforminom za vse podskupine pediatrične populacije s sladkorno boleznijo tipa 2 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Zdravilo Icandra

#### Absorpcija

Za zdravilo Icandra so dokazali bioekvivalenco treh jakosti (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg in 50 mg/1000 mg) s kombinacijo ločenih tablet vildagliptina in metforminijevega klorida v skladnih odmerkih.

Hrana ne vpliva na obseg in hitrost absorpcije vildagliptina iz zdravila Icandra. Hitrost in obseg absorpcije metformina iz zdravila Icandra 50 mg/1000 mg pa sta bili pri jemanju s hrano zmanjšani,



kar se je odražalo na znižanju  $C_{\max}$  za 26 %, zmanjšanju AUC za 7 % in na podaljšanem  $T_{\max}$  (2,0 do 4,0 ure).

Naslednje trditve opisujejo farmakokinetične lastnosti posameznih učinkovin zdravila Icandra.

### Vildagliptin

#### Absorpcija

Po peroralni aplikaciji na tešče se vildagliptin hitro absorbira in doseže najvišje koncentracije v plazmi po 1,7 ure. Hrana nekoliko podaljša čas do najvišje plazemske koncentracije na 2,5 ure, ne spremeni pa celotne izpostavljenosti zdravilu (AUC). Zaradi uživanja vildagliptina skupaj s hrano se je znižala  $C_{\max}$  (19 %) v primerjavi z odmerjanjem na tešče. Vendar pa velikost te spremembe ni klinično pomembna, zato se lahko vildagliptin uživa s hrano ali brez nje. Absolutna biološka uporabnost je 85 %.

#### Porazdelitev

Vildagliptin se v majhni meri veže na proteine v plazmi (9,3 %) in se enakomerno porazdeli med plazmo in eritrocite. Povprečen volumen porazdelitve vildagliptina v stanju dinamičnega ravnovesja po intravenski aplikaciji ( $V_{ss}$ ) je 71 litrov, kar kaže na ekstravaskularno porazdelitev.

#### Biotransformacija

Glavna pot izločanja vildagliptina pri človeku je njegova presnova, ki odstrani 69 % odmerka. Glavni presnovek (LAY 151) nima farmakološkega učinka in nastane s hidrolizo ciano skupine ter predstavlja 57 % odmerka, sledi pa mu produkt hidrolize amida (4 % odmerka). Glede na izsledke *in vivo* študije na podganah s pomanjkanjem DPP-4 kaže, da DPP-4 deloma sodeluje pri hidrolizi vildagliptina. Vildagliptin se ne presnavlja z encimi CYP 450 v zaznavni meri. Glede na to ni pričakovati, da bi na presnovni očistek vildagliptina vplivala sočasna uporaba zdravil, ki so zaviralci in/ali induktorji encimov CYP 450. *In vitro* študije so pokazale, da vildagliptin ne zavira/inducira encimov CYP 450. Zato ni verjetno, da bi vildagliptin vplival na presnovni očistek sočasno uporabljenih zdravil, ki se presnavljajo z encimi CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 ali CYP 3A4/5.

#### Izločanje

Po peroralni aplikaciji s  $^{14}\text{C}$  označenega vildagliptina se je približno 85 % odmerka izločilo z urinom, 15 % odmerka pa so našli v blatu. Po peroralni aplikaciji je izločanje nespremenjenega vildagliptina preko ledvic predstavljalo 23 % odmerka. Po intravenski aplikaciji zdravim osebam je znašal celotni plazemski očistek vildagliptina 41 l/h, ledvični očistek pa 13 l/h. Po intravenski aplikaciji je povprečni razpolovni čas izločanja približno 2 uri. Po peroralni aplikaciji je razpolovni čas izločanja približno 3 ure.

#### Linearnost/Nelinearnost

$C_{\max}$  vildagliptina in površina pod krivuljo časovne porazdelitve koncentracij v plazmi (AUC) sta se v okviru terapevtskih odmerkov povečevali približno sorazmerno z velikostjo odmerka.

#### Značilnosti pri bolnikih

**Spol:** Med zdravimi moškimi in ženskami v širokem razponu starosti in indeksa telesne mase (ITM) niso opažali klinično pomembnih razlik glede farmakokinetičnih lastnosti vildagliptina. Spol ne vpliva na zaviranje DPP-4 z vildagliptinom.

**Starost:** V primerjavi z zdravimi mladimi osebami (18-40 let) je bila pri zdravih starejših osebah ( $\geq 70$  let) pri odmerjanju 100 mg enkrat dnevno skupna izpostavljenost vildagliptinu večja za 32 % z 18-odstotnim zvišanjem najvišje koncentracije v plazmi. Vendar te spremembe ne veljajo za klinično pomembne. Starost ne vpliva na inhibicijo DPP-4 z vildagliptinom.

**Okvara jeter:** Pri bolnikih z blago, zmerno in hudo okvaro jeter (razredi A do C po Child-Pughovi lestvici) ni prišlo do klinično pomembnih sprememb izpostavljenosti vildagliptinu (največ ~30 %).

Okvara ledvic: Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic je bila izpostavljenost vildagliptinu večja ( $C_{max}$  8-66 %; AUC 32-134 %), celotni telesni očistek pa je bil manjši v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic.

Etnična pripadnost: Podatki omejenega obsega nakazujejo, da rasna pripadnost nima pomembnega vpliva na farmakokinetiko vildagliptina.

## Metformin

### Absorpcija

Po peroralni aplikaciji metformin doseže najvišjo koncentracijo v plazmi po približno 2,5 ure ( $C_{max}$ ). Pri zdravih odraslih je absolutna biološka uporabnost 500-miligramske tablete metformina približno 50-60 %. Po peroralnem odmerjanju je neabsorbirani delež v blatu znašal 20-30 %.

Po peroralni aplikaciji je absorpcija metformina nepopolna in poteka do zasičenja. Domnevajo, da je farmakokinetika absorpcije metformina nelinearna. Pri običajnih odmerkih in shemah odmerjanja se plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja dosežejo v 24-48 urah, večinoma pa so nižje od 1  $\mu\text{g/ml}$ . V kontroliranih kliničnih preskušanjih najvišje koncentracije metformina v plazmi ( $C_{max}$ ) niso presegale 4  $\mu\text{g/ml}$  niti pri najvišjih odmerkih.

Hrana nekoliko upočasni absorpcijo metformina in zmanjša njen obseg. Po aplikaciji odmerka 850 mg je bila najvišja koncentracija v plazmi 40 % nižja, AUC manjša za 25 %, čas do najvišje koncentracije v plazmi pa daljši za 35 minut. Klinični pomen tega vpliva ni znan.

### Porazdelitev

Obseg vezave na plazemske proteine je zanemarljiv. Metformin se porazdeli v eritrocite. Povprečni volumen porazdelitve ( $V_d$ ) je bil v okviru 63-276 litrov.

### Biotransformacija

Metformin se izloča z urinom v nespremenjeni obliki. Presnovkov pri ljudeh niso ugotovili.

### Izločanje

Metformin se izloča preko ledvic. Ledvični očistek metformina je  $> 400 \text{ ml/min}$ , kar nakazuje, da se metformin izloča z glomerulno filtracijo in tubulno sekrecijo. Po peroralnem odmerku je navidezni končni razpolovni čas izločanja približno 6,5 ur. Če je delovanje ledvic moteno, se ledvični očistek zmanjša sorazmerno z zmanjšanjem očistka kreatinina, zato je razpolovni čas izločanja podaljšan, to pa povzroča zvišane koncentracije metformina v plazmi.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Na živalih so opravili 13 tednov trajajoče študije s kombinacijo učinkovin v zdravilu Icandra. Pri tem niso ugotovili nobenega novega toksičnega vpliva, povezanega s kombinacijo učinkovin. Naslednji podatki so izsledki študij, ki so jih izvajali ločeno z vildagliptinom ali metforminom.

### Vildagliptin

Pri psih so opazili upočasnjeno prevajanje impulzov v srcu, pri tem je bil odmerek brez učinka 15 mg/kg (kar pomeni izpostavljenost, ki je 7-krat večja od izpostavljenosti pri človeku glede na  $C_{max}$ ).

Pri miših in podganah so opazili kopičenje penastih alveolarnih makrofagov v pljučih. Pri podganah je bil odmerek brez učinka 25 mg/kg (kar pomeni izpostavljenost, ki je 5-krat večja od izpostavljenosti pri človeku glede na AUC), pri miših pa 750 mg/kg (izpostavljenost, ki je 142-krat večja od izpostavljenosti pri človeku).

Pri psih so opažali gastrointestinalne simptome, zlasti mehko blato, sluzavo blato, drisko in pri višjih odmerkih kri v blatu. Odmerka brez učinka niso ugotovili.

V običajnih testih genotoksičnosti *in vitro* in *in vivo* vildagliptin ni bil mutagen.

V študijah plodnosti in zgodnjega razvoja zarodka pri podganah ni bilo nobenih znakov slabše plodnosti, motene sposobnosti razmnoževanja ali motenj zgodnjega razvoja zarodka zaradi vildagliptina. Toksičnost za zarodek in plod so ocenjevali pri podganah in kuncih. Pri podganah so opažali zvišano incidenco valovite deformacije reber v povezavi s parametri zmanjšane telesne mase mater, pri tem je bil odmerek brez učinka 75 mg/kg (kar pomeni izpostavljenost, ki je 10-krat večja od izpostavljenosti pri človeku). Pri kuncih so samo v primerih hude toksičnosti za mater zabeležili zmanjšano telesno maso zarodkov in skeletne različice, ki nakazujejo zaostanke v razvoju, pri tem je bil odmerek brez učinka 50 mg/kg (kar pomeni izpostavljenost, ki je 9-krat večja od izpostavljenosti pri človeku). Pri podganah so opravili študijo razvoja pred rojstvom in po njem. Učinke so opažali samo v povezavi s toksičnostjo za mater pri odmerkih  $\geq 150$  mg/kg, vključevali pa so prehodno zmanjšanje telesne mase in zmanjšano motorično aktivnost v F1 generaciji.

Dvoletno študijo karcinogenosti so opravili na podganah s peroralnimi odmerki do 900 mg/kg (kar pomeni izpostavljenost, ki je približno 200-krat večja od izpostavljenosti pri človeku pri največjih priporočenih odmerkih). Pri tem niso opažali zvišanih incidenc tumorjev, ki bi jih lahko pripisali vildagliptinu. Drugo dvoletno študijo karcinogenosti so opravili na miših s peroralnimi odmerki do 1.000 mg/kg. Opažali so višjo incidenco adenokarcinomov dojke, pri čemer je bil odmerek brez učinka 500 mg/kg (izpostavljenost, ki je 59-krat večja od izpostavljenosti pri človeku), in hemangiosarkomov, pri čemer je bil odmerek brez učinka 100 mg/kg (izpostavljenost, ki je 16-krat večja od izpostavljenosti pri človeku). Ocenjeno je, da zvišana incidenca teh tumorjev pri miših ne predstavlja pomembnega tveganja za ljudi glede na to, da vildagliptin in njegov glavni presnovek nista genotoksična, da je do tumorjev prišlo le pri eni živalski vrsti in glede na visoka razmerja med izpostavljenostmi, pri katerih so tumorje opažali.

V 13-tedenski toksikološki študiji na opicah (vrste javanski makak) so zabeležili kožne spremembe pri odmerkih  $\geq 5$  mg/kg/dan. Te spremembe so dosledno opažali na udih (rokah, stopalih, uhljih in repu). Pri odmerku 5 mg/kg/dan (kar približno ustreza izpostavljenosti AUC pri človeku pri odmerku 100 mg) so opažali samo mehurčke. Ti so bili reverzibilni kljub nadaljevanju zdravljenja in jih niso spremljale histopatološke nepravilnosti. Pri odmerku  $\geq 20$  mg/kg/dan (kar približno ustreza 3-kratni izpostavljenosti AUC pri človeku pri odmerku 100 mg) so opažali luskavost in luščenje kože, kraste in ranice na repu z ustreznimi histopatološkimi spremembami. Pri odmerku  $\geq 80$  mg/kg/dan so opažali nekrotične lezije na repu. Pri opicah, ki so prejemale 160 mg/kg/dan, kožne lezije niso bile reverzibilne v 4-tedenskem obdobju okrevanja.

### Metformin

Predklinični podatki o metforminu na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

hidroksipropilceluloza  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga

hipromeloza  
titanov dioksid (E 171)  
železov oksid, rumeni (E 172)  
makrogol 4000  
smukec

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

PA/Alu/PVC/Alu 2 leti  
PCTFE/PVC/Alu 18 mesecev

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.  
Shranjujte v originalni ovojnini (v pretisnem omotu) za zagotovitev zaščite pred vlago.

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

pretisni omot iz aluminija/aluminija (PA/Alu/PVC/Alu)  
Na voljo so v pakiranjih, ki vsebujejo po 10, 30, 60, 120, 180 ali 360 filmsko obloženih tablet, in v skupnih pakiranjih, ki vsebujejo po 120 (2 pakiranja po 60), 180 (3 pakiranja po 60) ali 360 (6 pakiranj po 60) filmsko obloženih tablet.

pretisni omot iz poliklorotrifluoretilena (PCTFE)/PVC/Alu)  
Na voljo so v pakiranjih, ki vsebujejo po 10, 30, 60, 120, 180 ali 360 filmsko obloženih tablet, in v skupnih pakiranjih, ki vsebujejo po 120 (2 pakiranja po 60), 180 (3 pakiranja po 60) ali 360 (6 pakiranj po 60) filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj in jakosti tablet.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Icandra 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete

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

Icandra 50 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 01. december 2008  
Datum zadnjega podaljšanja: 31 julij 2013

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. IZDELOVALEC ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Nemčija

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Posodobljen RMP je treba predložiti vsaka tri leta.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**



## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA ZA POSAMIČNO PAKIRANJE**

**1. IME ZDRAVILA**

Icandra 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete  
vildagliptin/metforminijev klorid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 50 mg vildagliptina in 850 mg metforminijevega klorida (kar ustreza 660 mg metformina).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

10 filmsko obloženih tablet  
30 filmsko obloženih tablet  
60 filmsko obloženih tablet  
120 filmsko obloženih tablet  
180 filmsko obloženih tablet  
360 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojni (v pretisnem omotu) za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Icandra 50 mg/850 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOTI**

**1. IME ZDRAVILA**

Icandra 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete  
vildagliptin/metforminijev klorid

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****VMESNA ŠKATLA PRI SKUPNEM PAKIRANJU (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)****1. IME ZDRAVILA**

Icandra 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete  
vildagliptin/metforminijev klorid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 50 mg vildagliptina in 850 mg metforminijevega klorida (kar ustreza 660 mg metformina).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

60 filmsko obloženih tablet. Del skupnega pakiranja. Ni namenjen ločeni prodaji.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.  
Shranjujte v originalni ovojnini (v pretisnem omotu) za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Icandra 50 mg/850 mg

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Icandra 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete  
vildagliptin/metforminijev klorid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 50 mg vildagliptina in 850 mg metforminijevega klorida (kar ustreza 660 mg metformina).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

Skupno pakiranje: 120 tablet (2 pakiranja po 60) filmsko obloženih tablet.  
Skupno pakiranje: 180 tablet (3 pakiranja po 60) filmsko obloženih tablet.  
Skupno pakiranje: 360 tablet (6 pakiranj po 60) filmsko obloženih tablet.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP



**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojni (v pretisnem omotu) za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Icandra 50 mg/850 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA ZA POSAMIČNO PAKIRANJE**

**1. IME ZDRAVILA**

Icandra 50 mg/1000 mg filmsko obložene tablete  
vildagliptin/metforminijev klorid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 50 mg vildagliptina in 1000 mg metforminijevega klorida (kar ustreza 780 mg metformina).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

10 filmsko obloženih tablet  
30 filmsko obloženih tablet  
60 filmsko obloženih tablet  
120 filmsko obloženih tablet  
180 filmsko obloženih tablet  
360 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini (v pretisnem omotu) za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Icandra 50 mg/1000 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOTI**

**1. IME ZDRAVILA**

Icandra 50 mg/1000 mg filmsko obložene tablete  
vildagliptin/metforminijev klorid

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****VMESNA ŠKATLA PRI SKUPNEM PAKIRANJU (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)****1. IME ZDRAVILA**

Icandra 50 mg/1000 mg filmsko obložene tablete  
vildagliptin/metforminijev klorid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 50 mg vildagliptina in 1000 mg metforminijevega klorida (kar ustreza 780 mg metformina).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

60 filmsko obloženih tablet. Del skupnega pakiranja. Ni namenjeno ločeni prodaji.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.  
Shranjujte v originalni obojnini (v pretisnem omotu) za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Icandra 50 mg/1000 mg



**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Icandra 50 mg/1000 mg filmsko obložene tablete  
vildagliptin/metforminijev klorid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 50 mg vildagliptina in 1000 mg metforminijevega klorida (kar ustreza 780 mg metformina).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

Skupno pakiranje: 120 tablet (2 pakiranja po 60) filmsko obloženih tablet.  
Skupno pakiranje: 180 tablet (3 pakiranja po 60) filmsko obloženih tablet.  
Skupno pakiranje: 360 tablet (6 pakiranj po 60) filmsko obloženih tablet.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojni (v pretisnem omotu) za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Icandra 50 mg/1000 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### **Icandra 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete** **Icandra 50 mg/1000 mg filmsko obložene tablete** vildagliptin/metforminijev klorid

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovo prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo:**

1. Kaj je zdravilo Icandra in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Icandra
3. Kako jemati zdravilo Icandra
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Icandra
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Icandra in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilni učinkovini v zdravilu Icandra, vildagliptin in metformin, sodita v skupino zdravil, ki se imenujejo "peroralni antidiabetiki".

Zdravilo Icandra se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z diabetesom tipa 2, ki se imenuje tudi od insulina neodvisna sladkorna bolezen.

Diabetes tipa 2 se razvije v primeru, ko organizem ne tvori dovolj insulina, ali pa če insulin, ki ga organizem tvori, ne deluje tako, kot bi moral. Diabetes se razvije tudi v primeru, ko organizem tvori preveč glukagona.

Tako insulin kot glukagon nastajata v trebušni slinavki. Insulin pomaga zniževati koncentracijo sladkorja v krvi, posebno po obrokih. Glukagon sproži tvorbo sladkorja v jetrih in tako povzroči zviševanje koncentracije sladkorja v krvi.

#### **Kako zdravilo Icandra deluje**

Obe učinkovini, vildagliptin in metformin, pomagata uravnati koncentracijo sladkorja v krvi. Učinkovina vildagliptin deluje tako, da spodbuja trebušno slinavko, da tvori več insulina in manj glukagona. Učinkovina metformin deluje tako, da pomaga organizmu bolje izrabiti insulin. Dokazano je bilo, da to zdravilo znižuje koncentracijo sladkorja v krvi in tako pomaga preprečevati zaplete sladkorne bolezni.

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Icandra

### Ne jemljite zdravila Icandra

- če ste alergični na vildagliptin, metformin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če menite, da bi lahko bili alergični na karkoli od navedenega, se posvetujte z zdravnikom, preden začnete jemati zdravilo Icandra;
- če imate nenadzorovano sladkorno bolezen, na primer s hudo hiperglikemijo (visoko ravnjo sladkorja v krvi), siljenjem na bruhanje, bruhanjem, drisko, hitro izgubo telesne mase, laktacidozo (glejte spodaj "Tveganje za laktacidozo") ali ketoacidozo. Ketoacidoza je stanje, pri katerem se snovi, imenovane ketonska telesa, kopičijo v krvi, kar lahko povzroči diabetično predkomo. Simptomi vključujejo bolečine v trebuhu, hitro in globoko dihanje, zaspanost ali zadah z nenavadnim sadnim vonjem;
- če ste pred nedavnim doživeli srčni infarkt ali če imate srčno popuščanje, resne težave s krvnim obtokom ali težave z dihanjem, ki bi bile lahko znak težav s srcem;
- če imate hudo oslABLJENO delovanje ledvic;
- če prebolevate hudo okužbo ali ste močno dehidrirani (ste izgubili veliko vode iz organizma);
- če ste naročeni na rentgensko kontrastno preiskavo (posebno vrsto rentgenske preiskave, pri kateri v žilo vbrizgajo barvilo), informacije o tem dobite tudi pod naslovom "Opozorila in previdnostni ukrepi";
- če imate težave z jetri;
- če prekomerno uživate alkohol (bodisi vsakodnevno ali samo občasno);
- če dojite (glejte tudi "Nosečnost in dojenje").

### Opozorila in previdnostni ukrepi

#### Tveganje za laktacidozo

Zdravilo Icandra lahko povzroči zelo redek, a zelo resen neželeni učinek, imenovan laktacidoza, zlasti če ledvice ne delujejo pravilno. Tveganje za razvoj laktacidoze je večje tudi ob sočasni nenadzorovani sladkorni bolezni, resnih okužbah, dolgotrajnem postenju ali čezmernem uživanju alkohola, dehidraciji (glejte dodatne informacije spodaj), težavah z jetri ali katerih koli bolezenskih stanjih, pri katerih je oskrba dela telesa s kisikom zmanjšana (na primer akutna huda bolezen srca). Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas, se za več navodil posvetujte z zdravnikom.

**Za kratek čas prenehajte jemati zdravilo Icandra, če imate stanje, ki je lahko povezano z dehidracijo** (znatna izguba telesnih tekočin), kot je hudo bruhanje, driska, zvišana telesna temperatura, izpostavljenost vročini ali če pijete manj tekočine, kot običajno. Za več navodil se posvetujte z zdravnikom.

**Takoj prenehajte jemati zdravilo Icandra in se obrnite na zdravnika ali najbližjo bolnišnico, če se pojavijo nekateri od simptomov laktacidoze**, saj lahko to stanje vodi v koma.

Simptomi laktacidoze vključujejo:

- bruhanje
- bolečina v trebuhu (abdominalna bolečina)
- mišične krče
- splošno slabo počutje s hudo utrujenostjo
- težave z dihanjem
- znižano telesno temperaturo in počasen srčni utrip

Laktacidoza je urgentno zdravstveno stanje, ki ga je treba zdraviti v bolnišnici.

Zdravilo Icandra ni nadomestek insulina, zato zdravila Icandra ne smete prejemati za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 1.

Če imate ali ste imeli kdaj prej težave s trebušno slinavko, se pred začetkom jemaja zdravila Icandra posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če jemljete antidiabetično zdravilo, ki ga imenujemo sulfonilurea, se pred začetkom jemanja zdravila Icandra posvetujte s svojim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Zdravnik vam bo morda znižal odmerek sulfoniluree, ki jo boste jemali poleg zdravila Icandra, da ne bi prišlo do zelo nizkih vrednosti glukoze v krvi (hipoglikemija).

Če ste vildagliptin že jemali, pa ste ga morali prenehati zaradi bolezni jeter, ne smete jemati tega zdravila.

Diabetične spremembe na koži so pogost diabetični zaplet. Priporočamo vam, da se držite navodil za nego kože in stopal, kot vam jih priporoča vaš zdravnik ali medicinska sestra. Svetujemo vam tudi, da ste v času jemanja zdravila Icandra posebno pozorni na pojavljanje novega mehurčastega izpuščaja ali novih razjed. Če pride do teh sprememb, takoj obvestite svojega zdravnika.

Če morate na večji kirurški poseg, morate v času posega in še nekaj časa po tem prenehati z jemanjem zdravila Eucras. Zdravnik se bo odločil, kdaj morate z jemanjem zdravila Icandra prenehati in kdaj lahko nadaljujete.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Icandra boste opravili preiskavo delovanja jeter, med zdravljenjem pa boste v prvem letu opravljali kontrolne preiskave na tri mesece in kasneje v rednih časovnih intervalih. To je potrebno za čimprejšnje odkrivanje znakov zvišanih vrednosti jetrnih encimov.

Med zdravljenjem z zdravilom Icandra bo zdravnik vsaj enkrat letno preveril delovanje ledvic, če pa ste starejša oseba in/ali se vam delovanje ledvic slabša, pa še pogosteje.

Poleg tega vam bo zdravnik redno pregledoval vsebnost sladkorja v krvi in urinu.

### **Otroci in mladostniki**

Pri otrocih in mladostnikih do 18. leta starosti uporaba zdravila Icandra ni priporočena.

### **Druga zdravila in zdravilo Icandra**

Če vam bodo v krvni obtok injicirali kontrastno sredstvo, ki vsebuje jod, na primer zaradi rentgenskega ali drugega slikanja, morate pred časom injiciranja ali v tem času prenehati z jemanjem zdravila Icandra. Zdravnik se bo odločil, kdaj morate z jemanjem zdravila Icandra prenehati in kdaj lahko nadaljujete.

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Morda boste morali pogosteje opravljati preiskave glukoze v krvi in delovanja ledvic, zdravnik pa bo morda moral prilagoditi odmerek zdravila Icandra. Posebno pomembno je omeniti naslednje:

- glukokortikoide, ki se jih običajno uporablja za zdravljenje vnetij,
- beta-2 agoniste, ki se jih običajno uporablja za zdravljenje bolezni dihal,
- druga zdravila za zdravljenje diabetesa,
- zdravila, ki povečajo nastajanje urina (diuretiki),
- zdravila za zdravljenje bolečine in vnetja (nesteroidna protivnetna zdravila in ali zaviralci COX-2, kot sta ibuprofen in celekoksib),
- nekatera zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka (zaviralci ACE in antagonist receptorjev angiotenzina II),
- določena zdravila, ki vplivajo na ščitnico ali
- določena zdravila, ki vplivajo na živčevje.

### **Zdravilo Icandra skupaj z alkoholom**

Med jemanjem zdravila Icandra ne uživajte čezmernih količin alkohola, saj lahko to poveča tveganje za laktacidozo (glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi").

### **Nosečnost in dojenje**

- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Zdravnik vam bo pojasnil možna tveganja zaradi jemanja zdravila Icandra med nosečnostjo.
- Če ste noseči ali dojite, ne smete uporabljati zdravila Icandra (glejte tudi "Ne jemljite zdravila Icandra").

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Če ste med jemanjem zdravila Icandra omotični, ne vozite avtomobila in ne upravljajte z orodji in stroji.

## **3. Kako jemati zdravilo Icandra**

Koliko zdravila Icandra morajo ljudje jemati, je odvisno od njihovega stanja. Zdravnik vam bo natančno povedal, kolikšen odmerek zdravila Icandra morate jemati.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je ena filmsko obložena tableta bodisi jakosti 50 mg/850 mg ali 50 mg/1000 mg dvakrat na dan.

Če imate zmanjšano delovanje ledvic, vam bo zdravnik morda predpisal nižji odmerek. Nižji odmerek vam bo morda predpisal tudi v primeru, da jemljete zdravilo za sladkorno bolezen, ki se imenuje sulfonilurea.

Zdravnik vam lahko predpiše, da jemljete to zdravilo samostojno ali pa skupaj z določenimi drugimi zdravili, ki znižujejo raven sladkorja v krvi.

### **Kdaj in kako jemati zdravilo Icandra**

- Tablete pogoltnite cele z malo vode.
- Eno tableto vzemite zjutraj, drugo pa zvečer s hrano ali takoj po njej. Jemanje tablete takoj po hrani bo zmanjšalo možnost želodčnih težav.

Še naprej se držite diete, ki vam jo je priporočil zdravnik. Še posebno če se držite diete za uravnavanje telesne mase za diabetike, z dieto nadaljujte tudi v obdobju jemanja zdravila Icandra.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Icandra, kot bi smeli**

Če ste vzeli preveč tablet zdravila Icandra ali če kdo drug vzame vaše tablete, **se takoj obrnite na zdravnika ali farmacevta**. Morda bo potrebna zdravniška pomoč. Če morate k zdravniku oziroma v bolnišnico, vzemite škatlo zdravil in ta navodila s seboj.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Icandra**

Če ste pozabili vzeti tableto, jo vzemite z naslednjim obrokom, razen če je že čas, da vzamete naslednjo tableto. Ne vzemite dvojnega odmerka (dveh tablet naenkrat), če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.



### **Če ste prenehali jemati zdravilo Icandra**

Z jemanjem zdravila nadaljujte, dokler vam ga zdravnik predpisuje, tako da boste lahko v tem času z zdravilom uravnavali raven sladkorja v krvi. Ne prenehajte jemati zdravila Icandra, če vam tega ne naroči zdravnik. Če vas zanima, kako dolgo morate jemati to zdravilo, se pogovorite s svojim zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Prenehajte jemati zdravilo Icandra in takoj obiščite zdravnika**, če se pri vas pojavijo naslednji neželeni učinki:

- **laktacidoza** (zelo redek: pojavi se lahko pri do 1 od 10.000 bolnikov)  
Zdravilo Icandra lahko povzroči zelo redek, a zelo resen neželeni učinek, imenovan laktacidoza (glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi"). V tem primeru morate **prenehati jemati zdravilo Icandra in se takoj obrniti na zdravnika ali najbližjo bolnišnico**, saj lahko laktacidoza vodi v komo;
- angioedem (redk: pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov): simptomi vključujejo otečen obraz, jezik ali grlo in žrelo, oteženo požiranje, oteženo dihanje, nenaden izbruh izpuščaja ali koprivnice, kar lahko kaže na reakcijo imenovano "angioedem";
- bolezen jeter (hepatitis) (redk): simptomi vključujejo rumena koža in oči, slabost, izguba apetita ali temno obarvan urin, kar lahko kaže na bolezen jeter (hepatitis) );
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis) (pogostnost neznan): simptomi vključujejo hudo in trdovratno bolečino v trebuhu (v predelu želodca), ki lahko seva nazaj proti hrbtu, ter občutek slabosti (navzeo) in bruhanje.

### **Drugi neželeni učinki**

Pri nekaterih bolnikih je med jemanjem zdravila Icandra prišlo do naslednjih neželenih učinkov:

- Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov): slabost, bruhanje, driska, bolečina v želodcu in okrog njega (bolečine v trebuhu), izguba apetita.
- Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov): omotičnost, glavobol, drhtenje, ki ga ni mogoče umiriti, kovinski okus, nizka koncentracija glukoze v krvi.
- Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov): bolečina v sklepih, utrujenost, zaprtje, otečene roke, gležnji ali stopala (edemi).
- Zelo redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov): boleče grlo, nahod, zvišana telesna temperatura, znaki visoke koncentracije mlečne kisline v krvi (kar imenujemo laktacidoza), kot so dremavost ali omotičnost, huda slabost ali bruhanje, bolečine v trebuhu, neredno bitje srca ali globoko hitro dihanje, rdečina kože, srbenje, znižane vrednosti vitamina B<sub>12</sub> (bledica, utrujenost, psihični simptomi, kot sta zmedenost ali motnje spomina).

Pri nekaterih bolnikih je med jemanjem zdravila Icandra in sulfoniluree prišlo do naslednjih neželenih učinkov:

- Pogosti: omotičnost, tremor, šibkost, nizka koncentracija glukoze v krvi, čezmerno znojenje.

Pri nekaterih bolnikih je med jemanjem zdravila Icandra in uporabo insulina prišlo do naslednjih neželenih učinkov:

- Pogosti: glavobol, mraženje, navzea (občutek slabosti), nizka koncentracija glukoze v krvi, zgaga.
- Občasni: driska, vetrovi.

Odkar je zdravilo na trgu, so poročali tudi o naslednjem neželenem učinku

- neznana pogostnost (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): srbeč izpuščaj, vnetje trebušne slinavke, lokalizirano luščenje kože ali mehurji, bolečina v mišicah.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Icandra**

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
- Shranjujte v originalni obojnini (v pretisnem omotu) za zagotovitev zaščite pred vlago.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Icandra**

- Učinkovini sta vildagliptin in metforminijev klorid.
- Ena filmsko obložena tableta Icandra 50 mg/850 mg vsebuje 50 mg vildagliptina in 850 mg metforminijevega klorida (kar ustreza 660 mg metformina).
- Ena filmsko obložena tableta Icandra 50 mg/1000 mg vsebuje 50 mg vildagliptina in 1000 mg metforminijevega klorida (kar ustreza 780 mg metformina).
- Druge sestavine zdravila so: hidroksipropilceluloza, magnezijev stearat, hipromeloza, titanov dioksid (E 171), rumeni železov oksid (E 172), makrogol 4000 in smukec.

### **Izgled zdravila Icandra in vsebina pakiranja**

Icandra 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete so rumene, ovalne tablete z oznako "NVR" na eni strani in "SEH" na drugi.

Icandra 50 mg/1000 mg filmsko obložene tablete so temno rumene, ovalne tablete z oznako "NVR" na eni strani in "FLO" na drugi.

Zdravilo Icandra je na voljo v pakiranjih po 10, 30, 60, 120, 180 ali 360 filmsko obloženih tablet in v skupnih pakiranjih, ki vsebujejo po 120 (2x60), 180 (3x60) ali 360 (6x60) filmsko obloženih tablet. V vaši državi morda niso na voljo vse velikosti pakiranj in jakosti tablet.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

### **Izdelovalec**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>