ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Icandra 50 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película
Icandra 50 mg/1000 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Icandra 50 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de vildagliptina y 850 mg de hidrocloruro de metformina (correspondientes a 660 mg de metformina).

Icandra 50 mg/1000 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de vildagliptina y 1000 mg de hidrocloruro de metformina (correspondientes a 780 mg de metformina).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Icandra 50 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película ovalado, amarillo, de bordes biselados, marcado con “NVR” en una cara y “SEH” en la otra.

Icandra 50 mg/1000 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película ovalado, amarillo oscuro, de bordes biselados, marcado con “NVR” en una cara y “FLO” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Icandra está indicado como un adyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2:

- en pacientes que no se controlan adecuadamente con hidrocloruro de merformina en monoterapia.
- en pacientes que ya están siendo tratados con la combinación de vildagliptina e hidrocloruro de metformina, en comprimidos individuales.
- en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes, incluida la insulina, cuando éstos no proporcionen un control de la glucemia adecuado (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.1 para conocer los datos disponibles sobre diferentes combinaciones).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos con función renal normal (TFG ≥90 ml/min)
La dosis del tratamiento antihiperglucémico con Icandra debe individualizarse basándose en la pauta posológica actual del paciente, su eficacia y tolerancia, sin superar la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de vildagliptina. El tratamiento con Icandra puede iniciarse con dos comprimidos diarios de 50 mg/850 mg o de 50 mg/1000 mg, uno por la mañana y otro por la noche.

- Para pacientes controlados inadecuadamente con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia:

La dosis inicial habitual de Icandra consiste en 50 mg de vildagliptina dos veces al día (100 mg de dosis diaria total) junto con la dosis de metformina que ya esté tomando el paciente.

- Para pacientes que cambian desde la administración conjunta de vildagliptina y metformina en comprimidos separados:

Icandra debe iniciarse a la dosis de vildagliptina y metformina que ya estuvieran tomando.

- Para pacientes controlados inadecuadamente con terapia de combinación dual con metformina junto con una sulfonilurea:

La dosis de Icandra consiste en 50 mg de vildagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Cuando Icandra se usa en combinación con una sulfonilurea, puede ser necesaria una dosis menor de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia.

- Para pacientes controlados inadecuadamente con la terapia de combinación dual compuesta por insulina y la dosis máxima tolerada de metformina:

La dosis de Icandra consiste en 50 mg de vildagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente.

No se dispone de datos de seguridad y eficacia de vildagliptina y metformina como terapia oral de combinación triple con una tiazolidindiona.

Poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)
Dado que metformina se excreta por vía renal y que los pacientes de edad avanzada tienden a presentar una función renal disminuida, cuando estos pacientes estén en tratamiento con Icandra debe monitorizarse regularmente su función renal (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal
Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con productos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses.

La dosis diaria máxima diaria de metformina se debe dividir preferiblemente en 2-3 dosis diarias. Se deben revisar los factores que puedan incrementar el riesgo de acidosis láctica (ver sección 4.4) antes de considerar el inicio con metformina en pacientes con TFG < 60 ml/min.

Si no se dispone de la dosis adecuada de Icandra, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

TFGe ml/min	Metformina	Vildagliptina
60-89	La dosis máxima diaria es de 3.000 mg Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal.	No se requiere ajuste de dosis
45-59	La dosis máxima diaria es de 2.000 mg La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	Dosis diaria total máxima es 50 mg.
30-44	La dosis máxima diaria es de 1.000 mg La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	
<30	Metformina está contraindicada.	

Insuficiencia hepática
Icandra no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática, incluyendo aquellos pacientes con valores pre-tratamiento de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) > 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) (ver secciones 4.3, 4.4 y 4.8).

Población pediátrica
Icandra no está recomendado para uso en niños y adolescentes (< 18 años). No se ha establecido la seguridad y eficacia de Icandra en niños y adolescentes (< 18 años). No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.
La administración de Icandra con o justo después de las comidas puede reducir los síntomas gastrointestinales asociados a metformina (ver también sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
- Pre-coma diabético
- Insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min) (ver sección 4.4)
- Trastornos agudos que potencialmente puedan alterar la función renal, tales como:
  - deshidratación,
  - infección grave,
  - shock,
  - administración intravascular de medios de contraste yodados (ver sección 4.4).
- Enfermedad crónica o aguda que pueda causar hipoxia tisular, como:
  - insuficiencia cardiaca o respiratoria,
  - infarto de miocardio reciente,
  - shock.
- Insuficiencia hepática (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.8)
- Intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo
- Lactancia (ver sección 4.6)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

Icandra no es un sustituto de la insulina en pacientes que requieran insulina y no debe administrarse en pacientes con diabetes tipo 1.

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar con un profesional sanitario.
Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINEs) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica (ver secciones 4.3 y 4.5).

Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos por coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo (<7,35), niveles de lactato plasmático aumentados (>5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato.

Administración de medios de contraste yodados
La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste,que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Por tanto, la administración de metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable, ver secciones 4.2 y 4.5.

Pacientes con enfermedades mitocondriales conocidas o con sospecha de enfermedades mitocondriales
En los pacientes con enfermedades mitocondriales conocidas, como el síndrome de encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios similares a ictus (MELAS) y la diabetes de herencia materna y sordera (MIDD), no se recomienda el uso de metformina debido al riesgo de exacerbación de la acidosis láctica y de complicaciones neurológicas que pueden provocar un empeoramiento de la enfermedad.

En caso de signos y síntomas indicativos de síndrome de MELAS o de MIDD tras la toma de metformina, se debe retirar inmediatamente el tratamiento con metformina y realizar una rápida evaluación diagnóstica.

Función renal

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces (ver sección 4.2). La metformina está contraindicada en pacientes con TFG < 30 ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal (ver sección 4.3).

Los medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal, producir un cambio hemodinámico significativo, o inhibir el transporte renal y aumentar la exposición sistémica de metformina, se deben usar con precaución (ver sección 4.5).

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática, incluyendo aquellos pacientes con valores pre-tratamiento de ALT o AST > 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN), no deben ser tratados con Icandra (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.8).

Monitorización de las enzimas hepáticas
Con vildagliptina, se han notificado casos raros de disfunción hepática (incluyendo hepatitis). En estos casos, los pacientes fueron generalmente asintomáticos sin secuelas clínicas y los resultados de los controles de la función hepática volvieron a la normalidad tras la interrupción del tratamiento. Deben realizarse controles de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con Icandra para determinar los valores basales del paciente. Durante el tratamiento con Icandra debe monitorizarse la función hepática a intervalos de tres meses durante el primer año y después de forma periódica. Los pacientes que desarrollen un aumento de los niveles de transaminasas deben ser monitorizados con una segunda evaluación de la función hepática para confirmar los hallazgos y se les debe realizar un seguimiento posterior con controles frecuentes de la función hepática hasta que los valores anormales vuelvan a la normalidad. En caso de que persistan aumentos de 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) de AST o ALT o aumentos mayores, se recomienda interrumpir el tratamiento con Icandra. Debe interrumpirse el tratamiento con Icandra en los pacientes que presenten ictericia u otros signos que sugieran una disfunción hepática.

Tras la interrupción del tratamiento con Icandra y la normalización de los resultados de las pruebas de función hepática, el tratamiento con Icandra no debe reiniciarse.

Trastornos de la piel

En estudios toxicológicos no clínicos en monos se han observado lesiones de la piel, incluyendo ampollas y úlceras, en extremidades (ver sección 5.3). Aunque en los ensayos clínicos no se ha observado un aumento de la incidencia de lesiones de la piel, se dispone de experiencia limitada en pacientes con complicaciones diabéticas de la piel. Además, se han notificado casos poscomercialización de lesiones de la piel bullosas y exfoliativas. Por ello, como cuidados de rutina del paciente diabético, se recomienda la monitorización de los trastornos de la piel, tales como ampollas o úlceras.

Pancreatitis aguda

El uso de vildagliptina se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Los pacientes deberán ser informados acerca del síntoma característico de la pancreatitis aguda.

Si se sospecha pancreatitis, se deberá interrumpir el tratamiento con vildagliptina. Si se confirma pancreatitis aguda, el tratamiento con vildagliptina no debe reiniciarse. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis aguda.

Hipoglucemia

Es conocido que las sulfonilureas causan hipoglucemias. Los pacientes que reciben vildagliptina en combinación con una sulfonilurea pueden tener el riesgo de sufrir hipoglucemias. Por tanto, puede ser necesario una dosis más baja de sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Cirugía

La metformina se debe suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural. El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos de interacciones con Icandra. A continuación se presenta la información disponible sobre los principios activos individuales.

Vildagliptina

Vildagliptina presenta un bajo potencial de interacción con otros medicamentos que se administran simultáneamente. Dado que vildagliptina no es un sustrato enzimático del citocromo P (CYP) 450 y no inhibe o induce las enzimas del CYP 450, no es probable que interactúe con principios activos que sean sustratos, inhibidores o inductores de estas enzimas.

Los resultados de ensayos clínicos realizados con vildagliptina en combinación con los antidiabéticos orales pioglitazona, metformina y gliburida no han mostrado interacciones farmacocinéticas relevantes en la población diana.

Los ensayos clínicos de interacción farmacológica realizados en voluntarios sanos con digoxina (sustrato de la glicoproteína P, gpP), warfarina (sustrato del CYP2C9) no han mostrado interacciones farmacocinéticas relevantes tras la administración concomitante con vildagliptina.

Se han realizado ensayos clínicos de interacciones farmacológicas con amlodipino, ramipril, valsartán y simvastatina en sujetos sanos. En estos ensayos no se han observado interacciones farmacocinéticas relevantes tras la administración concomitante con vildagliptina. Sin embargo, esto no se ha establecido en la población diana.

Combinación con inhibidores de la ECA
Podría haber un aumento del riesgo de angioedema en pacientes que tomen de forma concomitante inhibidores de la ECA (ver sección 4.8).

Como ocurre con otros antidiabéticos orales, el efecto hipoglucemiante de vildagliptina puede verse reducido por determinados principios activos, incluyendo tiazidas, corticosteroides, productos para la tiroides y simpaticomiméticos.

Metformina

Uso concomitante no recomendado
Alcohol
La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática.

Medios de contraste yodados
La administración de metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable, ver secciones 4.2 y 4.4.

Combinaciones que requieren precauciones de empleo
Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicien o se utilicen estos productos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal.

Los glucocorticoides, los agonistas beta-2 y los diuréticos tienen una actividad hiperglucemiante intrínseca. Se debe informar al paciente y realizar un control más frecuente de la glucosa en sangre, especialmente al inicio del tratamiento. Si fuese necesario, puede tener que ajustarse la dosis de Icandra durante el tratamiento concomitante y cuando éste se interrumpa.

Los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (IECA) pueden disminuir los niveles de glucosa en sangre. Si fuese necesario, se debe ajustar la dosis del medicamento antidiabético durante el tratamiento con el otro medicamento y cuando éste se interrumpa.

El uso concomitante de medicamentos que interfieren con los sistemas de transporte tubular renal comunes involucrados en la eliminación renal de metformina (por ejemplo, transportador catiónico orgánico-2 [OCT2, por sus siglas en inglés] / inhibidores de extrusión de múltiples fármacos y toxinas [MATE, por sus siglas en inglés] como ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina) podría aumentar la exposición sistémica a la metformina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos suficientes relativos al uso de Icandra en mujeres embarazadas. Para vildagliptina, los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva a dosis altas. Para metformina, los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción. Los estudios en animales realizados con vildagliptina y metformina no han mostrado evidencia de teratogenicidad pero mostraron efectos fetotóxicos a dosis maternotóxicas (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos. Icandra no debe utilizarse durante el embarazo.

Lactancia

Estudios en animales muestran que metformina y vildagliptina se excretan en la leche. Se desconoce si vildagliptina se excreta en la leche materna pero metformina se excreta en cantidades bajas. Debido al riesgo potencial de hipoglucemia en el neonato relacionada con metformina y a la ausencia de datos en seres humanos con vildagliptina, Icandra no debe utilizarse durante la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre el efecto de Icandra en la fertilidad humana (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes que puedan experimentar mareos como reacción adversa deben evitar conducir vehículos o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad se obtuvieron de un total de 6 197 pacientes expuestos a vildagliptina/metformina en ensayos aleatorizados controlados con placebo. De estos pacientes, 3 698 pacientes recibieron vildagliptina/metformina y 2 499 pacientes recibieron placebo/metformina.

No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con Icandra. Sin embargo, se ha demostrado la bioequivalencia de Icandra con la administración concomitante de vildagliptina y metformina (ver sección 5.2).

La mayoría de las reacciones adversas fueron leves y transitorias, no fue necesario interrumpir el tratamiento. No se encontró asociación alguna entre las reacciones adversas y la edad, origen étnico, duración de la exposición o dosis diaria. El uso de vildagliptina está asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis. Se ha notificado acidosis láctica tras el uso de metformina, especialmente en pacientes con insuficiencia renal subyacente (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron vildagliptina en ensayos clínicos doble ciego en monoterapia y terapias *add-on* se enumeran a continuación según el sistema de clasificación de órganos y frecuencias absolutas. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron vildagliptina y metformina (como monocomponentes o como combinación de dosis fijas), o en combinación con otros tratamientos antidiabéticos, en ensayos clínicos y durante la experiencia poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas – reacción adversa	**Frequencia**
Infecciones e infestaciones	
Infección del tracto respiratorio superior	Frecuentes
Nasofaringitis	Frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Hipoglucemia	Poco frecuentes
Pérdida de apetito	Poco frecuentes
Disminución de la absorción de la vitamina B_{12} y acidosis láctica	Muy raras*
Trastornos del sistema nervioso	
Mareos	Frecuentes
Cefalea	Frecuentes
Temblor	Frecuentes
Sabor metálico	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	
Vómitos	Frecuentes
Diarrea	Frecuentes
Náuseas	Frecuentes
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Frecuentes
Flatulencia	Frecuentes
Estreñimiento	Frecuentes
Dolor abdominal incluyendo dolor abdominal superior	Frecuentes
Pancreatitis	Poco frecuentes
Trastornos hepatobiliares	
Hepatitis	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Hiperhidrosis	Frecuentes
Prurito	Frecuentes
Erupción	Frecuentes
Dermatitis	Frecuentes
Eritema	Poco frecuentes
Urticaria	Poco frecuentes
Lesiones de la piel exfoliativas y bullosas, incluido el penfigoide bulloso	Frecuencia no conocida†
Vasculitis cutánea	Frecuencia no conocida†
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Artralgia	Frecuentes
Mialgia	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Astenia	Frecuentes
Fatiga	Poco frecuentes
Escalofríos	Poco frecuentes
Edema periférico	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	
Pruebas de función hepática alteradas	Poco frecuentes

* Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron metformina en monoterapia y que no se observaron en pacientes que recibieron la combinación de dosis fija de vildalgiptina+metformina. Consulte el resumen de las características del producto de metformina para obtener información adicional.

† Según la experiencia poscomercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Vildagliptina

Insuficiencia hepática

Se han notificado casos raros de disfunción hepática (incluyendo hepatitis). En estos casos, los pacientes fueron generalmente asintomáticos sin secuelas clínicas y la función hepática volvió a la normalidad tras la interrupción del tratamiento. En ensayos clínicos controlados en monoterapia y en combinación de hasta 24 semanas de duración, la incidencia de elevaciones de ALT o AST ≥ 3x LSN (a efectos de clasificación, presentes al menos en 2 determinaciones consecutivas o en la visita final durante el tratamiento) fue de 0,2%, 0,3% y 0,2% para vildagliptina 50 mg una vez al día, vildagliptina 50 mg dos veces al día y todos los comparadores, respectivamente. Estas elevaciones de las transaminasas fueron generalmente asintomáticas, no progresaron ni se asociaron a colestasis o ictericia.

Angioedema

Se han notificado casos raros de angioedema con vildagliptina con una incidencia similar a los controles. Se notificó una mayor proporción de casos cuando vildagliptina se administró en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). La mayoría de los casos fueron de gravedad leve y se resolvieron con el tratamiento continuo con vildagliptina.

Hipoglucemia

La hipoglucemia fue poco frecuente cuando se utilizó vildagliptina (0,4%) en monoterapia en estudios comparativos de monoterapia controlados con un comparador activo o placebo (0,2%). No se notificaron casos severos o graves de hipoglucemia. Cuando se utilizó como complemento de metformina, se produjo hipoglucemia en el 1% de los pacientes tratados con vildagliptina y en el 0,4% de los pacientes tratados con placebo. Cuando se añadió pioglitazona, se produjo hipoglucemia en el 0,6% de los pacientes tratados con vildagliptina y en el 1,9% de los pacientes tratados con placebo. Cuando se añadió sulfonilurea, se produjo hipoglucemia en el 1,2% de los pacientes tratados con vildagliptina y en el 0,6% de los pacientes tratados con placebo. Cuando se añadieron sulfonilurea y metformina, se produjo hipoglucemia en el5,1% de los pacientes tratados con vildagliptina y en el 1,9% de los pacientes tratados con placebo. En pacientes que tomaban vildagliptina en combinación con insulina, la incidencia de hipoglucemia fue del 14% para vildagliptina y del 16%para placebo.

Metformina

Disminución de la absorción de la vitamina B_{12}

Muy raramente se ha observado una disminución en la absorción de la vitamina B_{12} con disminución de los niveles séricos en pacientes que han sido tratados con metformina durante un período prolongado. Se recomienda considerar dicha etiología si un paciente presenta anemia megaloblástica.

Función hepática

Se han notificado casos aislados de alteraciones en las pruebas de función hepática o hepatitis que se resolvieron tras la interrupción de metformina.

Alteraciones gastrointestinales

Las reacciones adversas gastrointestinales ocurren con mayor frecuencia durante el inicio de la terapia y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenirlos, se recomienda tomar metformina en 2 tomas diarias durante o después de las comidas. Un aumento lento de la dosis también puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

No hay datos disponibles sobre la sobredosis de Icandra.

Vildagliptina

La información sobre la sobredosis de vildagliptina es limitada.

Síntomas
Se ha obtenido información sobre los síntomas probables en caso de sobredosis a partir de un estudio de tolerabilidad con dosis crecientes de vildagliptina en voluntarios sanos durante 10 días. Con 400 mg se observaron tres casos de dolor muscular y casos individuales de parestesia leve y transitoria, fiebre, edema y un aumento transitorio de los niveles de lipasa. Con 600 mg se observó un caso de edema en pies y manos y aumentos en los niveles de creatinina fosfokinasa (CPK), AST, proteína C-reactiva (CRP) y mioglobina.
Otros tres sujetos experimentaron edema en los pies, con parestesia en dos casos. Tras interrumpir la administración del medicamento en estudio, todos los síntomas y los valores de laboratorio anormales se resolvieron sin necesidad de tratamiento.

Metformina

Una sobredosis masiva de metformina (o si existe riesgo de acidosis láctica) puede dar lugar a acidosis láctica, lo que es una urgencia médica y debe tratarse en un hospital.

Tratamiento
El método más eficaz para eliminar metformina es la hemodiálisis. Sin embargo, vildagliptina no puede eliminarse por hemodialisis, pero sí su principal metabolito de hidrólisis (LAY 151). Se recomienda un tratamiento de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en diabetes, combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales, código ATC: A10BD08

Mecanismo de acción

Icandra combina dos fármacos antidiabéticos con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: vildagliptina, un miembro del grupo de los potenciadores de los islotes pancreáticos, e hidrocloruro de metformina, un miembro del grupo de las biguanidas.

Vildagliptina, un miembro del grupo de los potenciadores de los islotes pancreáticos, es un inhibidor potente y selectivo de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). Metformina actúa principalmente disminuyendo la producción hepática endógena de glucosa.

Efectos farmacodinámicos

Vildagliptina
Vildagliptina actúa principalmente inhibiendo la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), un enzima responsable de la degradación de las hormonas incretinas GLP-1 (péptido 1 similar al glucagón) y GIP (polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa).

La administración de vildagliptina da lugar a una inhibición rápida y completa de la actividad de la DPP-4, lo que origina un aumento de los niveles endógenos post-prandiales y en ayunas de las hormonas incretinas GLP-1 y GIP.

Mediante el aumento de los niveles endógenos de las hormonas incretinas, vildagliptina potencia la sensibilidad a la glucosa de las células beta, favoreciendo la secreción de insulina dependiente de glucosa. El tratamiento con dosis de vildagliptina de 50-100 mg al día en pacientes con diabetes tipo 2 mejoró de forma significativa los marcadores de la función de las células beta, incluyendo el HOMA-β (*Homeostasis Model Assessment-β),* el cociente proinsulina/insulina y las medidas de sensibilidad de las células beta en el test de tolerancia a la comida con muestreo múltiple. En individuos no diabéticos (glucemia normal), vildagliptina no estimula la secreción de insulina ni reduce los niveles de glucosa.

Mediante el aumento de los niveles de GLP-1, vildagliptina también potencia la sensibilidad de las células alfa a la glucosa, adecuando mejor la secreción de glucagón en función de la glucosa.

Al aumentar los niveles de la hormona incretina y con ello potenciar el aumento del cociente insulina/glucagón durante la hiperglucemia, disminuye la liberación hepática de glucosa en la fase post-prandial o en ayunas, consiguiendo una reducción de la glucemia.

El efecto de retraso sobre el vaciado gástrico, conocido cuando aumentan los niveles de GLP-1, no se observa con el tratamiento con vildagliptina.

Metformina
Metformina es una biguanida con efectos antihiperglucemiantes que disminuye la glucosa plasmática basal y post-prandial. No estimula la producción de insulina y por lo tanto no produce hipoglucemia ni un aumento del peso corporal.

Metformina puede disminuir la glucemia mediante tres mecanismos:
- reducción de la producción hepática de glucosa por la inhibición de la gluconeogénesis y glucogenolisis;
- en músculo, incrementando moderadamente la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación y utilización de la glucosa periféricas;
- retrasando la absorción de glucosa intestinal.

Metformina estimula la síntesis de glucógeno intracelular al actuar sobre la glucógeno sintasa y aumenta la capacidad de transporte de tipos específicos de transportadores de membrana de la glucosa (GLUT-1 y GLUT-4).

En humanos, independientemente de su acción sobre la glucemia, metformina tiene efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. Esto se ha demostrado a dosis terapéuticas en ensayos clínicos controlados a medio o largo plazo: metformina reduce los niveles séricos de colesterol total, LDL colesterol y triglicéridos.

El ensayo clínico aleatorizado prospectivo UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*) ha establecido el beneficio a largo plazo del control intensivo de la glucosa en sangre en la diabetes tipo 2. El análisis de los resultados de pacientes con sobrepeso tratados con metformina tras el fracaso de la dieta como tratamiento único mostró:
- una reducción significativa del riesgo absoluto de cualquier complicación relacionada con la diabetes en el grupo con metformina (29,8 acontecimientos/1 000 pacientes-año) en comparación a la dieta como único tratamiento (43,3 acontecimientos/1 000 pacientes-año), p=0,0023 y en comparación a los grupos combinados de insulina y sulfonilurea, ambas en monoterapia (40,1 acontecimientos/1 000 pacientes-año), p=0,0034;
- una reducción significativa del riesgo absoluto de la mortalidad relacionada con diabetes: metformina 7,5 acontecimientos/1 000 pacientes-año, dieta como único tratamiento 12,7 acontecimientos/1 000 pacientes-año, p=0,017;
- una reducción significativa del riesgo absoluto de la mortalidad global: metformina 13,5 acontecimientos/1 000 pacientes-año en comparación a la dieta como único tratamiento 20,6 acontecimientos/1 000 pacientes-año (p=0,011), y en comparación a los grupos

combinados de insulina y sulfonilurea, ambas en monoterapia
18,9 acontecimientos/1 000 pacientes-año (p=0,021);
- una reducción significativa del riesgo absoluto de infarto de miocardio: metformina
11 acontecimientos/1 000 pacientes-año, dieta como único tratamiento
18 acontecimientos/1 000 pacientes-año (p=0,01).

Eficacia clínica y seguridad

La adición de vildagliptina al tratamiento de pacientes con un control insuficiente de la glucemia a pesar del tratamiento con metformina en monoterapia dio lugar tras seis meses de tratamiento a reducciones medias adicionales de la HbA_{1c} estadísticamente significativas en comparación con placebo (diferencias entre grupos de -0,7% a -1,1% para 50 mg y 100 mg de vildagliptina, respectivamente). La proporción de pacientes que lograron una disminución de la HbA_{1c} de ≥ 0,7% respecto al valor basal fue más alta y estadísticamente significativa en ambos grupos con vildagliptina más metformina (46% y 60%, respectivamente) en comparación con el grupo con metformina más placebo (20%).

En un ensayo de 24 semanas, vildagliptina (50 mg dos veces al día) se comparó con pioglitazona (30 mg una vez al día) en pacientes controlados inadecuadamente con metformina (dosis media diaria: 2020 mg). La reducción media de HbA_{1c} desde un valor basal del 8,4% fue del -0,9% para vildagliptina añadida a metformina y del -1,0% para pioglitazona añadida a metformina. En pacientes que recibieron pioglitazona añadida a metformina se observó un aumento de peso medio de +1,9 kg en comparación con el +0,3 kg de aquellos que recibieron vildagliptina añadida a metformina.

En un ensayo clínico de 2 años de duración, vildagliptina (50 mg dos veces al día) se comparó con glimepirida (hasta 6 mg/día – dosis media al cabo de 2 años: 4,6 mg) en pacientes tratados con metformina (dosis media diaria: 1894 mg). Después de 1 año, la reducción media de HbA_{1c} fue del -0,4% con vildagliptina añadida a metformina y del -0,5% con glimepirida añadida a metformina, desde un valor basal de HbA_{1c} de 7,3%. El cambio en el peso corporal fue de -0,2 kg con vildagliptina versus +1,6 kg con glimepirida. La incidencia de hipoglicemia fue significativamente menor en el grupo de vildagliptina (1,7%) que en el grupo de glimepirida (16,2%). Al analizar las variables (a los 2 años), la HbA_{1c} fue similar a los valores basales en ambos grupos de tratamiento y los cambios en el peso corporal y las diferencias hipoglicémicas se mantuvieron.

En un ensayo de 52 semanas, se comparó vildagliptina (50 mg dos veces al día) con gliclazida (dosis media diaria: 229,5 mg) en pacientes no controlados adecuadamente con metformina (dosis de metformina al inicio 1928 mg/día). Después de 1 año, las reducciones medias de HbA_{1c} fueron de -0,81% con vildagliptina añadida a metformina (valor basal medio de HbA_{1c} 8,4%) y -0,85% con gliclazida añadida a metformina (valor basal medio de HbA_{1c} 8,5%); se consiguió no-inferioridad estadística (IC 95% -0.11 – 0.20). El cambio en el peso corporal con vildagliptina fue del +0,1 kg comparado con el aumento de peso del +1,4 kg con gliclazida.

En un ensayo de 24 semanas se evaluó la eficacia de la dosis de combinación fija de vildagliptina y metformina (dosis titulada gradualmente hasta 50 mg/500 mg dos veces al día o 50 mg/1000 mg dos veces al día) como terapia inicial en pacientes sin tratamiento previo. La administración de vildagliptina/metformina 50 mg/1000 mg dos veces al día redujo la HbA_{1c} en -1,82%, vildagliptina/metformina 50 mg/500 mg dos veces al día la redujo en -1,61%, metformina 1000 mg dos veces al día la redujo en -1,36% y vildagliptina 50 mg dos veces al día la redujo en -1,09% respecto a un valor basal medio de HbA_{1c} de 8,6%. La reducción en HbA_{1c} observada en pacientes con un valor basal ≥ 10,0% fue mayor.

Se realizó un ensayo clínico controlado con placebo, doble ciego, randomizado, de 24 semanas de duración en 318 pacientes para evaluar la eficacia y la seguridad de vildagliptina (50 mg dos veces al día) en combinación con metformina (≥1500 mg al día) y glimepirida (≥4 mg al día). Vildagliptina en combinación con metformina y glimepirida redujo significativamente la HbA_{1c} en comparación con el placebo. La reducción media ajustada según placebo de un valor basal medio de HbA_{1c} de 8,8% fue de -0,76%.

Se realizó un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego (VERIFY) de cinco años de duración en pacientes con diabetes tipo 2 para evaluar el efecto del tratamiento temprano combinado con vildagliptina y metformina (N = 998) frente al tratamiento estándar inicial en monoterapia con metformina seguida de combinación con vildagliptina (grupo de tratamiento secuencial) (N = 1 003) en pacientes recién diagnosticados con diabetes tipo 2. El régimen de combinación de vildagliptina 50 mg dos veces al día más metformina dio como resultado una reducción relativa estadística y clínicamente significativa en el riesgo de "tiempo hasta el fracaso del tratamiento inicial confirmado" (valor de HbA_{1c} ≥7%) frente a la monoterapia con metformina en pacientes con diabetes tipo 2 sin tratamiento previo durante los 5 años de duración del estudio (HR [IC del 95%]: 0,51 [0,45, 0,58]; p<0,001). La incidencia de fallo inicial en el tratamiento (valor de HbA_{1c} ≥7%) fue de 429 (43,6%) pacientes en el grupo de tratamiento de combinación y 614 (62,1%) pacientes en el grupo de tratamiento secuencial.

Se realizó un ensayo clínico controlado con placebo, doble ciego, randomizado, de 24 semanas de duración en 449 pacientes para evaluar la eficacia y la seguridad de vildagliptina (50 mg dos veces al día) en combinación con una dosis estable de insulina basal o premezclada (dosis diaria media de 41 unidades), con la administración concomitante de metformina (N=276) o sin metformina concomitante (N=173). Vildagliptina en combinación con insulina redujo significativamente la HbA_{1c} en comparación con el placebo. En la población general, la reducción media ajustada según placebo de un valor basal medio de HbA_{1c} de 8,8% fue de -0,72%. En los subgrupos tratados con insulina con o sin metformina concomitante la reducción media ajustada según placebo en la HbA_{1c} fue de -0,63% y -0,84%, respectivamente. La incidencia de hipoglucemia en la población general fue de 8,4% y 7,2% en los grupos de vildagliptina y placebo, respectivamente. Los pacientes que recibieron vildagliptina no experimentaron aumento de peso (+0,2 kg) mientras que aquellos que recibieron placebo sufrieron una reducción de peso (-0,7 kg).

En otro estudio de 24 semanas de duración en pacientes con diabetes tipo 2 en un estado más avanzado controlados inadecuadamente con insulina (de acción corta y acción prolongada, dosis de insulina media de 80 UI/día), la reducción media de la HbA_{1c} cuando se añadió vildagliptina (50 mg dos veces al día) a la insulina fue estadísticamente significativamente mayor que con placebo con insulina (0,5% frente a 0,2%). La incidencia de hipoglucemia fue más baja en el grupo de vildagliptina que en el grupo de placebo (22,9% frente a 29,6%).

Riesgo cardiovascular

Se realizó un metanálisis de eventos cardiovasculares adjudicados prospectivamente e independientemente a partir de 37 ensayos clínicos fase III y fase IV en monoterapia y en terapia en combinación de más de 2 años de duración (exposición media de 50 semanas para vildagliptina y 49 semanas para los comparadores) y demostró que el tratamiento con vildagliptina no estaba asociado con un aumento del riesgo cardiovascular frente a los comparadores. La variable combinada de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) adjudicados, que incluyen infarto agudo de miocardio, ictus o muerte cardiovascular, fue similar para vildagliptina versus la combinación de comparadores activos y placebo [coeficiente riesgo Mantel-Haenszel (M-H RR) de 0,82 (IC de 95% 0,61-1,11)]. Se notificó un MACE en 83 pacientes de 9 599 (0,86%) tratados con vildagliptina y en 85 pacientes de 7 102 (1,20%) tratados con el comparador. La evaluación de cada componente MACE individual no mostró ningún aumento del riesgo (M-H RR similar). Se notificaron eventos de insuficiencia cardíaca (IC) confirmada definidos como IC de nueva aparición o que requiriesen hospitalización en 41 (0,43%) pacientes tratados con vildagliptina y en 32 (0,45%) pacientes tratados con comparador, M-H RR 1,08 (IC de 95% 0,68-1,70).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con vildagliptina en combinación con metformina en todos los grupos de la población pediátrica en diabetes mellitus tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Icandra

Absorción
Se ha demostrado la bioequivalencia entre tres combinaciones a dosis fijas de Icandra (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg y 50 mg/1000 mg) y la coadministración de los comprimidos individuales de hidrocloruro de metformina y vildagliptina a las dosis correspondientes.

La ingesta de comida no tiene efecto sobre la magnitud y velocidad de absorción de vildagliptina a partir de los comprimidos de Icandra. La velocidad y magnitud de absorción de metformina a partir los comprimidos de Icandra 50 mg/1000 mg disminuyó al administrarlos con la comida como se refleja en la disminución de la C_{max} del 26%, AUC del 7% y el retraso en la T_{max} (2,0 a 4,0 h).

A continuación se presentan las propiedades farmacocinéticas de los principios activos individuales de Icandra.

Vildagliptina

Absorción
Tras la administración de una dosis por vía oral en ayunas, vildagliptina se absorbe rápidamente y se observan concentraciones plasmáticas máximas a las 1,7 horas. La comida retrasa ligeramente el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima a las 2,5 horas, pero no modifica la exposición global (AUC). La administración de vildagliptina con la comida da lugar a una disminución de la C_{max} (19%) en comparación con la administración en ayunas. Sin embargo, la magnitud del cambio no es clínicamente significativa, por ello vildagliptina puede administrarse con o sin comida. La biodisponibilidad absoluta es del 85%.

Distribución
La unión a proteínas plasmáticas de vildagliptina es baja (9,3%) y vildagliptina se distribuye equitativamente entre el plasma y los eritrocitos. El volumen de distribución medio de vildagliptina en estado estacionario tras la administración intravenosa (V_{ss}) es 71 litros, lo que sugiere una distribución extravascular.

Biotransformación
El metabolismo es la principal vía de eliminación de vildagliptina en humanos, afectando a un 69% de la dosis. El metabolito principal (LAY 151), farmacológicamente inactivo, se obtiene por hidrólisis del grupo ciano y representa un 57% de la dosis, seguido del producto de la hidrólisis amídica (4% de la dosis). La DPP-4 participa parcialmente en la hidrólisis de vildagliptina, según un estudio *in vivo* en ratas con deficiencia en DPP-4. Vildagliptina no se metaboliza por las enzimas del CYP 450 en grado cuantificable alguno. En consecuencia, no es previsible que el aclaramiento metabólico de vildagliptina se vea afectado por la administración concomitante de medicamentos que sean inhibidores o inductores de las enzimas del CYP 450. Estudios *in vitro* han demostrado que vildagliptina no inhibe/induce las enzimas del CYP 450. Por ello, no es probable que vildagliptina afecte al aclaramiento metabólico de medicamentos administrados concomitantemente y metabolizados por las isoenzimas CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 o CYP 3A4/5.

Eliminación
Tras la administración por vía oral de [^{14}C] vildagliptina, aproximadamente el 85% de la dosis se excretó en la orina y el 15% de la dosis se recuperó en las heces. La excreción renal de vildagliptina inalterada representó un 23% de la dosis administrada por vía oral. Tras la administración intravenosa a sujetos sanos, el aclaramiento plasmático total y renal de vildagliptina es de 41 y 13 l/h, respectivamente. La semivida de eliminación tras la administración intravenosa es de aproximadamente 2 horas. La semivida de eliminación tras la administración oral es de aproximadamente 3 horas.

Linealidad/No linealidad
La C_{max} y el AUC de vildagliptina aumentaron de forma aproximadamente proporcional a la dosis en el rango de dosis terapéuticas.

Características de los pacientes
Género: No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de vildagliptina entre mujeres y hombres sanos, dentro de un amplio rango de edades e índices de masa corporal (IMC). La inhibición de la DPP-4 por vildagliptina no está afectada por el género.

Edad: En individuos de edad avanzada (≥ 70 años), la exposición global a vildagliptina (100 mg una vez al día) aumentó en un 32%, con un aumento del 18% de las concentraciones plasmáticas máximas en comparación con las de individuos jóvenes sanos (18-40 años). Sin embargo, estos cambios no se consideraron clínicamente relevantes. La inhibición de la DPP-4 por vildagliptina no está afectada por la edad.

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (Child-Pugh A-C) no se observaron cambios clínicamente significativos (máximo ~30%) en la exposición a vildagliptina.

Insuficiencia renal: En sujetos con insuficiencia renal leve, moderada o grave, la exposición sistémica a vildagliptina aumentó (C_{max} 8-66%; AUC 32-134%) y el aclaramiento corporal total disminuyó en comparación con sujetos con función renal normal.

Grupos étnicos: Datos limitados sugieren que la raza no tiene una influencia relevante en la farmacocinética de vildagliptina.

Metformina

Absorción
Tras la administración oral de una dosis de metformina, la concentración plasmática máxima (C_{max}) se alcanza después de unas 2,5 h (t_{max}). La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg de metformina es aproximadamente del 50-60% en sujetos sanos. Tras la administración oral de una dosis, la fracción no absorbida recuperada en heces fue del 20-30%.

Tras la administración oral, la absorción de metformina es saturable e incompleta. Se asume que la farmacocinética de la absorción de metformina es no lineal. Con las dosis y pautas posológicas habituales de metformina, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan entre las 24-48 h y generalmente son inferiores a 1 µg/ml. En ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina (C_{max}) no excedieron de 4 µg/ml, incluso a las dosis máximas.

La ingesta de alimentos retrasa ligeramente y disminuye la magnitud de la absorción de metformina. Tras la administración de una dosis de 850 mg, la concentración plasmática máxima fue un 40% menor, el AUC disminuyó un 25% y el tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima se prolongó en 35 minutos. Se desconoce la relevancia clínica de esta disminución.

Distribución
La unión a proteínas plasmáticas es insignificante. Metformina se distribuye en los eritrocitos. El volumen de distribución medio (V_d) oscila entre 63-276 litros.

Biotransformación
Metformina se excreta inalterada en la orina. No se han identificado metabolitos en humanos.

Eliminación
Metformina se elimina por excreción renal. El aclaramiento renal de metformina es > 400 ml/min, lo que indica que metformina se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Tras la administración de una dosis oral, la semivida de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 h. En caso de insuficiencia renal, el aclaramiento renal disminuye proporcionalmente al

aclaramiento de creatinina y, por lo tanto, se prolonga la semivida de eliminación, dando lugar a un aumento de los niveles plasmáticos de metformina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se han realizado estudios en animales de hasta 13 semanas de duración con la combinación de los principios activos de Icandra. No se han identificado nuevas formas de toxicidad asociadas a la combinación. Los datos siguientes se han obtenido de estudios realizados con vildagliptina o metformina por separado.

Vildagliptina

Se observaron retrasos en la conducción intra-cardiaca del impulso eléctrico en perros; la dosis sin efecto fue de 15 mg/kg (7 veces la exposición en humanos en base a la C_{max}).

En ratas y ratones se observó una acumulación de macrófagos alveolares espumosos en los pulmones. La dosis sin efecto en ratas fue de 25 mg/kg (5 veces la exposición en humanos en base al AUC) y en ratones de 750 mg/kg (142 veces la exposición en humanos).

En perros se observaron síntomas gastrointestinales, en particular heces blandas, heces mucoides, diarrea y a dosis altas, sangre en heces. No se estableció un nivel sin efecto.

Vildagliptina no demostró ser mutagénica en los ensayos convencionales *in vitro* e *in vivo* para genotoxicidad.

Estudios de fertilidad y de desarrollo embrionario inicial en ratas no mostraron evidencias de trastornos de la fertilidad, del desarrollo reproductivo o del desarrollo embrionario inicial debidos a vildagliptina. La toxicidad embriofetal se evaluó en ratas y conejos. En ratas se observó un aumento de la incidencia de costillas onduladas asociado a una reducción en los parámetros del peso corporal de la madre; la dosis sin efecto de fue de 75 mg/kg (10 veces la exposición en humanos). En conejos, se detectaron disminuciones del peso fetal medio y cambios en el esqueleto indicativos de retrasos en el desarrollo solamente en casos de toxicidad materna grave; la dosis sin efecto fue de 50 mg/kg (9 veces la exposición en humanos). En ratas se realizó un estudio de desarrollo pre- y postnatal. Solamente se observaron hallazgos asociados a toxicidad maternal a dosis ≥ 150 mg/kg que incluyeron una disminución transitoria del peso corporal y una reducción de la actividad motora en la generación F1.

En ratas se realizó un estudio de carcinogénesis de dos años de duración con dosis orales de hasta 900 mg/kg (aproximadamente 200 veces la exposición en humanos con la dosis máxima recomendada). No se observaron aumentos en la incidencia de tumores atribuibles a vildagliptina. Otro estudio de carcinogénesis de dos años de duración se realizó en ratones con dosis orales de hasta 1000 mg/kg. Se observó un aumento de la incidencia de adenocarcinomas mamarios y de hemangiosarcomas con una dosis sin efectos de 500 mg/kg (59 veces la exposición en humanos) y 100 mg/kg (16 veces la exposición en humanos), respectivamente. El aumento en la incidencia de estos tumores en ratones se consideró que no representaba un riesgo importante en humanos dada la ausencia de genotoxicidad de vildagliptina y de su principal metabolito, la aparición de tumores en únicamente una especie, y el elevado grado de exposición sistémica al que se observaron los tumores.

En un estudio toxicológico de 13 semanas en monos cinomolgos, se observaron lesiones de la piel a dosis ≥ 5 mg/kg/día. Estas lesiones se localizaron de forma consistente en las extremidades (manos, pies, oídos y cola). A dosis de 5 mg/kg/día (aproximadamente equivalentes a la exposición según AUC en humanos a la dosis de 100 mg), solamente se observaron ampollas. Éstas revirtieron a pesar de la continuación del tratamiento y no se asociaron a anormalidades histopatológicas. Con dosis ≥ 20 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces la exposición según AUC en humanos a la dosis de 100 mg) se observó descamación de la piel, costras y úlceras en la cola relacionadas con cambios histopatológicos. Con dosis ≥ 80 mg/kg/día se observaron lesiones necróticas en la cola. Las lesiones de la piel no revirtieron durante un periodo de recuperación de 4 semanas en monos tratados con dosis de 160 mg/kg/día.

Metformina

Los datos de los estudios preclínicos con metformina no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Hidroxipropilcelulosa
Estearato de magnesio

Cubierta pelicular

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E 171)
Óxido de hierro amarillo (E 172)
Macrogol 4000
Talco

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

PA/alu/PVC/alu 2 años
PVC/PE/PVDC/alu 18 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.
Conservar en el embalaje original (blíster) para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de aluminio/aluminio (PA/alu/PVC/alu)
Disponible en envases con 10, 30, 60, 120, 180 o 360 comprimidos recubiertos con película y en envases múltiples con 120 (2 envases de 60), 180 (3 envases de 60) o 360 (6 envases de 60) comprimidos recubiertos con película.

Blíster de policloruro de vinilo/polietileno/cloruro de polivinilideno/aluminio (PVC/PE/PVDC/alu)
Disponible en envases con 10, 30, 60, 120, 180 o 360 comprimidos recubiertos con película y en envases múltiples con 120 (2 envases de 60), 180 (3 envases de 60) o 360 (6 envases de 60) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases y dosis.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Icandra 50 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/08/484/001-006
EU/1/08/484/013-015
EU/1/08/484/037–045

Icandra 50 mg/1000 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/08/484/007-012
EU/1/08/484/016-018
EU/1/08/484/046–054

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 01/diciembre/2008
Fecha de la última renovación: 31/julio/2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu

ANEXO II

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Lek d.d, PE PROIZVODNJA LENDAVA
Trimlini 2D
Lendava, 9220
Eslovenia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovenia

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
España

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE UNITARIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Icandra 50 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película
vildagliptina/hidrocloruro de metformina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 50 mg de vildagliptina y 850 mg de hidrocloruro de metformina (correspondientes a 660 mg de metformina).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

10 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película
120 comprimidos recubiertos con película
180 comprimidos recubiertos con película
360 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C.
Conservar en el embalaje original (blíster) para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/484/001	10 comprimidos recubiertos con película (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/484/002	30 comprimidos recubiertos con película (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/484/003	60 comprimidos recubiertos con película (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/484/004	120 comprimidos recubiertos con película (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/484/005	180 comprimidos recubiertos con película (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/484/006	360 comprimidos recubiertos con película (PA/alu/PVC/alu)
EU/1 /08/484/037	10 comprimidos recubiertos con película (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/484/038	30 comprimidos recubiertos con película (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/484/039	60 comprimidos recubiertos con película (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/484/040	120 comprimidos recubiertos con película (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/484/041	180 comprimidos recubiertos con película (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/484/042	360 comprimidos recubiertos con película (PVC/PE/PVDC/alu)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Icandra 50 mg/850 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Icandra 50 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película
vildagliptina/hidrocloruro de metformina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERMEDIA PARA ENVASES MÚLTIPLES (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Icandra 50 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película
vildagliptina/hidrocloruro de metformina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 50 mg de vildagliptina y 850 mg de hidrocloruro de metformina (correspondientes a 660 mg de metformina).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

60 comprimidos recubiertos con película. Componente de un envase múltiple. No se vende de forma separada.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C.
Conservar en el embalaje original (blíster) para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/484/013	120 comprimidos recubiertos con película (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/484/014	180 comprimidos recubiertos con película (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/484/015	360 comprimidos recubiertos con película (PA/alu/PVC/alu)
EU/1 /08/484/043	120 comprimidos recubiertos con película (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/484/044	180 comprimidos recubiertos con película (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/484/045	360 comprimidos recubiertos con película (PVC/PE/PVDC/alu)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Icandra 50 mg/850 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR DE ENVASES MÚLTIPLES (CON BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Icandra 50 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película
vildagliptina/hidrocloruro de metformina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 50 mg de vildagliptina y 850 mg de hidrocloruro de metformina (correspondientes a 660 mg de metformina).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

Envase múltiple: 120 (2 envases de 60) comprimidos recubiertos con película.
Envase múltiple: 180 (3 envases de 60) comprimidos recubiertos con película.
Envase múltiple: 360 (6 envases de 60) comprimidos recubiertos con película.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C.
Conservar en el embalaje original (blíster) para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/484/013	120 comprimidos recubiertos con película (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/484/014	180 comprimidos recubiertos con película (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/484/015	360 comprimidos recubiertos con película (PA/alu/PVC/alu)
EU /1/08/484/043	120 comprimidos recubiertos con película (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/484/044	180 comprimidos recubiertos con película (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/484/045	360 comprimidos recubiertos con película (PVC/PE/PVDC/alu)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Icandra 50 mg/850 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE UNITARIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Icandra 50 mg/1000 mg comprimidos recubiertos con película
vildagliptina/hidrocloruro de metformina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 50 mg de vildagliptina y 1000 mg de hidrocloruro de metformina (correspondientes a 780 mg de metformina).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

10 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película
120 comprimidos recubiertos con película
180 comprimidos recubiertos con película
360 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C.
Conservar en el embalaje original (blíster) para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/484/007	10 comprimidos recubiertos con película (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/484/008	30 comprimidos recubiertos con película (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/484/009	60 comprimidos recubiertos con película (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/484/010	120 comprimidos recubiertos con película (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/484/011	180 comprimidos recubiertos con película (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/484/012	360 comprimidos recubiertos con película (PA/alu/PVC/alu)
EU /1/08/484/046	10 comprimidos recubiertos con película (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/484/047	30 comprimidos recubiertos con película (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/484/048	60 comprimidos recubiertos con película (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/484/049	120 comprimidos recubiertos con película (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/484/050	180 comprimidos recubiertos con película (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/484/051	360 comprimidos recubiertos con película (PVC/PE/PVDC/alu)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Icandra 50 mg/1000 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Icandra 50 mg/1000 mg comprimidos recubiertos con película
vildagliptina/hidrocloruro de metformina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERMEDIA PARA ENVASES MÚLTIPLES (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Icandra 50 mg/1000 mg comprimidos recubiertos con película
vildagliptina/hidrocloruro de metformina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 50 mg de vildagliptina y 1000 mg de hidrocloruro de metformina (correspondientes a 780 mg de metformina).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

60 comprimidos recubiertos con película. Componente de un envase múltiple. No se vende de forma separada.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C.
Conservar en el embalaje original (blíster) para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/484/016	120 comprimidos recubiertos con película (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/484/017	180 comprimidos recubiertos con película (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/484/018	360 comprimidos recubiertos con película (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08 /484/052	120 comprimidos recubiertos con película (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/484/053	180 comprimidos recubiertos con película (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/484/054	360 comprimidos recubiertos con película (PVC/PE/PVDC/alu)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Icandra 50 mg/1000 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR DE ENVASES MÚLTIPLES (CON BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Icandra 50 mg/1000 mg comprimidos recubiertos con película
vildagliptina/hidrocloruro de metformina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 50 mg de vildagliptina y 1000 mg de hidrocloruro de metformina (correspondientes a 780 mg de metformina).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

Envase múltiple: 120 (2 envases de 60) comprimidos recubiertos con película.
Envase múltiple: 180 (3 envases de 60) comprimidos recubiertos con película.
Envase múltiple: 360 (6 envases de 60) comprimidos recubiertos con película.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C.
Conservar en el embalaje original (blíster) para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/484/016	120 comprimidos recubiertos con película (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/484/017	180 comprimidos recubiertos con película (PA/alu/PVC/alu)
EU/1/08/484/018	360 comprimidos recubiertos con película (PA/alu/PVC/alu)
EU /1/08/484/052	120 comprimidos recubiertos con película (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/484/053	180 comprimidos recubiertos con película (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/08/484/054	360 comprimidos recubiertos con película (PVC/PE/PVDC/alu)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Icandra 50 mg/1000 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Icandra 50 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película
Icandra 50 mg/1000 mg comprimidos recubiertos con película
vildagliptina/hidrocloruro de metformina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Icandra y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Icandra
3. Cómo tomar Icandra
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Icandra
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Icandra y para qué se utiliza

Los principios activos de Icandra, vildagliptina y metformina, pertenecen a un grupo de medicamentos llamados “antidiabéticos orales”.

Icandra se utiliza para tratar pacientes adultos con diabetes tipo 2. Este tipo de diabetes también se conoce como diabetes mellitus no dependiente de insulina. Icandra se utiliza cuando la diabetes no se puede controlar con dieta y ejercicio solamente y/o con otros medicamentos utilizados para tratar la diabetes (insulina o sulfonilureas).

La diabetes tipo 2 aparece si el organismo no produce suficiente insulina o si la insulina producida no funciona adecuadamente. También puede aparecer si el organismo produce demasiado glucagón.

La insulina y el glucagón se producen en el páncreas. La insulina ayuda a reducir los niveles de azúcar en sangre, especialmente después de las comidas. El glucagón promueve la producción de azúcar por el hígado y hace que aumenten los niveles de azúcar en sangre.

Cómo actúa Icandra
Ambos principios activos, vildagliptina y metformina, ayudan a controlar los niveles de azúcar en sangre. El principio activo vildagliptina estimula el páncreas para que produzca más insulina y menos glucagón. El principio activo metformina ayuda al organismo a utilizar mejor la insulina. Este medicamento ha demostrado reducir el azúcar en sangre, hecho que ayudará a prevenir complicaciones de su diabetes.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Icandra

No tome Icandra
- si es alérgico a vildagliptina, metformina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si cree que pudiera ser alérgico a cualquiera de estos componentes, consulte a su médico antes de tomar Icandra.

- si tiene diabetes no controlada con, por ejemplo, hiperglucemia grave (glucosa alta en sangre), náuseas, vómitos, diarrea, pérdida rápida de peso, acidosis láctica (ver "Riesgo de acidosis láctica" a continuación) o cetoacidosis. La cetoacidosis es un trastorno en el que las sustancias llamadas "cuerpos cetónicos" se acumulan en la sangre, lo que puede conducir a un pre-coma diabético. Los síntomas incluyen dolor de estómago, respiración rápida y profunda, somnolencia o que su aliento desarrolle un aroma afrutado poco habitual.
- si ha tenido recientemente un ataque al corazón o si tiene una insuficiencia cardiaca o problemas circulatorios graves o dificultades respiratorias que pueden ser un signo de problemas de corazón.
- si tiene una reducción grave de la función renal.
- si tiene una infección grave o una deshidratación grave (pérdida de agua masiva del organismo).
- si le van realizar una radiología de contraste (tipo específico de prueba diagnóstica con rayos X y un medio de contraste inyectable). Para más información, ver la sección "Advertencias y precauciones**".**
- si tiene problemas de hígado.
- si bebe alcohol en exceso (a diario o sólo ocasionalmente).
- si está dando el pecho (ver también "Embarazo y lactancia").

Advertencias y precauciones

<u>Riesgo de acidosis láctica</u>
Icandra puede ocasionar un efecto adverso muy raro, pero muy grave, llamado acidosis láctica, en especial si sus riñones no funcionan de forma adecuada. El riesgo de desarrollar acidosis láctica también se ve aumentado con la diabetes descontrolada, infecciones graves, el ayuno prolongado o la ingesta de alcohol, la deshidratación (ver más información a continuación), problemas en el hígado y cualquier trastorno médico en el que una parte del cuerpo tenga un suministro reducido de oxígeno (como enfermedades agudas y graves del corazón).
Si cualquiera de lo anterior es aplicable a usted, consulte a su médico para obtener más instrucciones.

Deje de tomar Icandra durante un corto periodo de tiempo si tiene un trastorno que pueda estar asociado con la deshidratación (pérdida significativa de líquidos corporales), como vómitos intensos, diarrea, fiebre, exposición al calor o si bebe menos líquido de lo normal. Consulte con su médico para obtener más instrucciones.

Deje de tomar Icandra y póngase en contacto con un médico o con el hospital más cercano inmediatamente si experimenta cualquiera de los síntomas que produce la acidosis láctica, ya que este trastorno puede dar lugar a coma.
Los síntomas de la acidosis láctica incluyen:
- vómitos
- dolor de estómago (dolor abdominal)
- calambres musculares
- sensación general de malestar, con un cansancio intenso
- dificultad para respirar
- reducción de la temperatura corporal y de la frecuencia de los latidos del corazón

La acidosis láctica es una urgencia médica y se debe tratar en un hospital.

Consulte rápidamente a su médico para que le indique cómo proceder si:
- Se sabe que padece una enfermedad de herencia genética que afecta a las mitocondrias (los componentes que producen energía en el interior de las células), como el síndrome de MELAS (encefalopatía mitocondrial, miopatía, acidosis láctica y episodios similares a ictus) o la diabetes de herencia materna y sordera (MIDD).
- Presenta alguno de los siguientes síntomas tras el inicio del tratamiento con metformina: convulsión, deterioro de las capacidades cognitivas, dificultad con los movimientos corporales, síntomas indicativos de daño nervioso (p. ej., dolor o entumecimiento), migraña y sordera.

Icandra no es un sustituto de la insulina. Por lo tanto, no deberá tomar Icandra para el tratamiento de la diabetes tipo 1.

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Icandra si tiene o ha tenido una enfermedad del páncreas.

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Icandra si está tomando un medicamento antidiabético conocido como una sulfonilurea. Su médico podría querer reducir su dosis de sulfonilurea cuando la tome conjuntamente con Icandra para evitar un nivel bajo de glucosa en sangre (hipoglucemia).

Si ha tomado anteriormente vildagliptina pero ha tenido que dejar de tomarla debido a la enfermedad del hígado, no debe tomar este medicamento.

Las lesiones de la piel son complicaciones frecuentes de la diabetes. Siga las recomendaciones de su médico o enfermero para el cuidado de la piel y de los pies. Preste especial atención a la aparición de ampollas o úlceras mientras esté tomando Icandra. Si esto ocurre, debe consultar a su médico inmediatamente.

Si necesita someterse a una cirugía mayor debe dejar de tomar Icandra mientras se le realice el procedimiento y durante un tiempo después del mismo. Su médico decidirá cuándo debe interrumpir el tratamiento con Icandra y cuándo reiniciarlo.

Debe realizarse pruebas de la función del hígado antes de iniciar el tratamiento con Icandra, a intervalos de tres meses durante el primer año y después de forma periódica. Esto se realiza para detectar lo antes posible cualquier signo que indique un aumento en las enzimas hepáticas (transaminasas).

Durante el tratamiento con Icandra, su médico comprobará la función de sus riñones, al menos una vez al año o de manera más frecuente si usted es una persona de edad avanzada y/o si su función renal está empeorando.

Su médico controlará periódicamente sus niveles de azúcar en sangre y orina.

Niños y adolescentes
La administración de Icandra no está recomendada en niños y adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos e Icandra
Si necesita que se le administre en su torrente sanguíneo una inyección de un medio de contraste que contiene yodo, por ejemplo, en el contexto de una radiografía o de una exploración, debe dejar de tomar Icandra antes de la inyección o en el momento de la misma. Su médico decidirá cuándo debe interrumpir el tratamiento con Icandra y cuándo reiniciarlo.

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Puede que necesite análisis más frecuentes de la glucosa en sangre y de la función renal, o puede que su médico tenga que ajustar la dosis de Icandra. Es especialmente importante mencionar lo siguiente:
- corticoides, generalmente utilizados para tratar la inflamación
- agonistas beta-2 generalmente utilizados para tratar trastornos respiratorios
- otros principios activos utilizados para tratar la diabetes
- medicamentos que incrementan la producción de orina (diuréticos)
- medicamentos utilizados para tratar el dolor y la inflamación (AINEs e inhibidores de la COX-2, como ibuprofeno y celecoxib)
- ciertos medicamentos para tratar la hipertensión (inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina II)
- determinados principios activos que afectan a la tiroides
- determinados principios activos que afectan al sistema nervioso

- determinados principios activos utilizados para tratar la angina de pecho (por ejemplo, ranolazina)
- determinados principios activos utilizados para tratar la infección por VIH (por ejemplo, dolutegravir)
- determinados principios activos utilizados para tratar un tipo específico de cáncer de tiroides (cáncer de tiroides medular) (por ejemplo, vandetanib)
- determinados principios activos utilizados para tratar la acidez de estómago y las úlceras pépticas (por ejemplo, cimetidina)

Toma de Icandra con alcohol
Evite la ingesta excesiva de alcohol mientras toma Icandra, ya que esto puede incrementar el riesgo de acidosis láctica (ver sección "Advertencias y precauciones").

Embarazo y lactancia
- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Su médico le informará sobre los riesgos potenciales de tomar Icandra durante el embarazo.
- No tome Icandra si está embarazada o está dando el pecho (ver también "No tome Icandra").

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas
Si se siente mareado mientras toma Icandra, no conduzca o maneje herramientas o máquinas.

3. Cómo tomar Icandra

La dosis de Icandra que debe tomar cada persona varía dependiendo de su estado. Su médico le indicará exactamente la dosis de Icandra que debe tomar.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es un comprimido recubierto con película de 50 mg/850 mg o de 50 mg/1000 mg dos veces al día.

Si usted tiene una función renal reducida, su médico le puede recetar una dosis menor. Su médico también podrá recetarle una dosis más baja si está tomando un medicamento conocido para la diabetes como una sulfonilurea.

Su médico le podrá recetar este medicamento solo o junto con determinados medicamentos que disminuyan el nivel de azúcar en su sangre.

Forma de uso de Icandra
- Trague los comprimidos enteros con un vaso de agua
- Tome un comprimido por la mañana y el otro por la noche con las comidas o después de éstas. La toma del comprimido después de las comidas disminuirá el riesgo de molestias digestivas.

Siga los consejos dietéticos de su médico. En particular, si sigue una dieta para el control del peso en diabéticos, continúe con la dieta mientras esté tomando Icandra.

Si toma más Icandra del que debe
Si ha tomado demasiados comprimidos de Icandra, o si otra persona ha tomado sus comprimidos, **consulte a su médico o farmacéutico inmediatamente.** Puede necesitar atención médica. Si ha de visitar a un médico o ir al hospital más próximo, lleve consigo el envase y este prospecto.

Si olvidó tomar Icandra
Si se olvida de tomar un comprimido, tómelo con la siguiente comida, a no ser que sea ya la hora de tomar la dosis habitual. No tome una dosis doble (dos comprimidos a la vez) para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Icandra
Continúe tomando este medicamento mientras su médico se lo recete para que le continúe controlando su azúcar en sangre. No interrumpa el tratamiento con Icandra a no ser que su médico se lo indique. Si tiene cualquier duda acerca de la duración del tratamiento, consulte a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Debe **dejar de tomar Icandra y acudir a su médico inmediatamente** si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:
- **Acidosis láctica** (muy raro: puede afectar hasta 1 de cada 10 000 personas): Icandra puede causar un efecto adverso muy raro, pero muy grave, llamado acidosis láctica (ver sección "Advertencias y precauciones"). Si esto le ocurre, **debe dejar de tomar Icandra y ponerse en contacto con un médico o el hospital más cercano inmediatamente**, ya que la acidosis láctica puede conducir al coma.
- Angioedema (raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas): síntomas que incluyen cara, lengua o garganta hinchadas, dificultad al tragar, dificultad al respirar, aparición repentina de sarpullido o urticaria, que pueden ser indicativos de una reacción llamada "angioedema".
- Enfermedad del hígado (hepatitis) (poco frecuente: puede afectar hasta 1 de cada 100 personas): síntomas que incluyen coloración amarillenta de la piel y ojos, náuseas, pérdida de apetito o coloración oscura de la orina, que pueden ser indicativos de una enfermedad del hígado (hepatitis).
- Inflamación del páncreas (pancreatitis) (poco frecuente: puede afectar hasta 1 de cada 100 personas): síntomas que incluyen dolor intenso y persistente en el abdomen (área del estómago), que puede llegar hasta su espalda, así como náuseas y vómitos.

Otros efectos adversos
Algunos pacientes han experimentado los siguientes efectos adversos mientras tomaban Icandra:
- Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): dolor de garganta, congestión nasal, fiebre, erupción con picor, sudoración excesiva, dolor en las articulaciones, mareos, dolor de cabeza, temblor incontrolado, estreñimiento, náuseas (malestar), vómitos, diarrea, flatulencia, acidez, dolor en el estómago y en la zona del estómago (dolor abdominal).
- Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): fatiga, debilidad, gusto metálico, niveles bajos de glucosa en sangre, pérdida de apetito, manos, tobillos o pies hinchados (edema), escalofríos, inflamación del páncreas, dolor muscular .
- Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas): signos de tener un elevado nivel de ácido láctico en la sangre (conocido como acidosis láctica) como somnolencia o mareos, vómitos y náuseas graves, dolor abdominal, latido irregular del corazón o respiración profunda, acelerada; enrojecimiento de la piel, picor; disminución de los niveles de vitamina B12 (palidez, cansancio, síntomas mentales tales como confusión o alteraciones de la memoria).

Desde la comercialización de este producto, también han sido notificados los siguientes efectos adversos:
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): descamación localizada de la piel o ampollas, inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis) que puede

provocar erupciones en la piel o manchas puntiagudas, planas, rojas y redondas debajo de la superficie de la piel o hematomas.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Icandra

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y el blíster después de "CAD"/"EXP". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- No conservar a temperatura superior a 30 °C.
- Conserve en el embalaje original (blíster) para protegerlo de la humedad.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Icandra
- Los principios activos son vildagliptina e hidrocloruro de metformina.
- Cada comprimido recubierto con película de Icandra 50 mg/850 mg contiene 50 mg de vildagliptina y 850 mg de hidrocloruro de metformina (correspondientes a 660 mg de metformina).
- Cada comprimido recubierto con película de Icandra 50 mg/1000 mg contiene 50 mg de vildagliptina y 1000 mg de hidrocloruro de metformina (correspondientes a 780 mg de metformina).
- Los demás componentes son: hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, hipromelosa, dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro amarillo (E 172), macrogol 4000 y talco.

Aspecto del producto y contenido del envase
Icandra 50 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos de color amarillo, ovalados con "NVR" en una cara y "SEH" en la otra.
Icandra 50 mg/1000 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos de color amarillo oscuro, ovalados, con "NVR" en una cara y "FLO" en la otra.

Icandra está disponible en envases con 10, 30, 60, 120, 180 o 360 comprimidos recubiertos con película y en envases múltiples con 120 (2x60), 180 (3x60) o 360 (6x60) comprimidos recubiertos con película. Puede que en su país solamente estén comercializados algunos tamaños de envase y dosis.

Titular de la autorización de comercialización
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

Responsable de la fabricación
Lek d.d, PE PROIZVODNJA LENDAVA
Trimlini 2D
Lendava, 9220
Eslovenia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovenia

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
España

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

България
Novartis Bulgaria EOOD
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
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti
SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

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

España
Laboratorios Gebro Pharma, S.A.
Tel: +34 93 205 86 86

Lietuva
SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

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

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

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

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

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

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

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Portugal
Laboratório Normal – Produtos Farmacêuticos Lda.
Tel. +351 21 000 8600

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

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información
La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu