

## **ANEXA I**

### **REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Icandra 50 mg/850 mg comprimate filmate  
Icandra 50 mg/1000 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

### Icandra 50 mg/850 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține vildagliptin 50 mg și clorhidrat de metformină 850 mg (echivalent cu metformină 660 mg).

### Icandra 50 mg/1000 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține vildagliptin 50 mg și clorhidrat de metformină 1000 mg (echivalent cu metformină 780 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

### Icandra 50 mg/850 mg comprimate filmate

Comprimat filmat oval, de culoare galbenă, cu margini rotunjite, inscripționat cu „NVR” pe o față și „SEH” pe cealaltă.

### Icandra 50 mg/1000 mg comprimate filmate

Comprimat filmat oval, de culoare galben închis, cu margini rotunjite, inscripționat cu „NVR” pe o față și „FLO” pe cealaltă.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Icandra este indicat ca terapie adjuvantă la regimul alimentar și la exercițiile fizice pentru a îmbunătăți controlul glicemic la adulți cu diabet zaharat de tip 2:

- la pacienții care nu pot obține un control adecvat la administrarea de clorhidrat de metformină în monoterapie.
- la pacienții care sunt tratați deja cu o asociere de vildagliptin și clorhidrat de metformină sub formă de comprimate separate.

în combinație cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat, inclusiv insulină; atunci când acestea nu oferă un control glicemic adecvat (a se vedea pct. 4.4, 4.5 și 5.1 pentru datele disponibile privind diferite asocieri).

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

#### Adulți cu funcție renală normală ( $RFG \geq 90 \text{ ml/min}$ )

Pentru tratamentul hiperglicemiei doza de Icandra trebuie individualizată luând în considerare schema de tratament a pacientului, eficacitatea și tolerabilitatea, fără a depăși doza zilnică maximă

recomandată de 100 mg vildagliptin. Tratamentul cu Icandra poate fi inițiat fie cu un comprimat de 50 mg/850 mg, fie 50 mg/1000 mg de două ori pe zi, un comprimat administrat dimineața și celălalt seara.

- Pentru pacienții controlați necorespunzător sub tratament cu doza maximă tolerată de metformină în monoterapie:

Doza inițială de Icandra trebuie să asigure vildagliptin 50 mg de două ori pe zi (100 mg doză zilnică totală) plus doza de metformină deja administrată.

- Pentru pacienții care trec de la administrarea concomitentă de vildagliptin și metformin sub formă de comprimate separate:

Administrarea Icandra trebuie inițiată cu doza de vildagliptin și metformină deja administrată.

- Pentru pacienții controlați necorespunzător cu combinația dintre metformină și o sulfoniluree: Dozele de Icandra trebuie să asigure vildagliptin 50 mg de două ori pe zi (100 mg doză zilnică totală) și o doză de metformină similară dozei deja administrate. Atunci când Icandra se utilizează în asociere cu o sulfoniluree, poate fi avută în vedere o doză mai mică de sulfoniluree pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

- Pentru pacienții controlați necorespunzător cu combinația dintre insulină și doza maximă tolerată de metformină:

Doza de Icandra trebuie să asigure 50 mg de două ori pe zi (100 mg doză zilnică totală) plus doza de metformină similară dozei deja administrate.

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea vildagliptinei și metforminei ca tratament oral triplu în asociere cu o tiazolidindionă.

#### Grupurile speciale de pacienți

##### Vârstnici ( $\geq 65$ ani)

Deoarece metformina se excretă pe cale renală, iar pacienții în vârstă au tendința de a avea funcția renală diminuată, pacienților în vârstă care utilizează Icandra trebuie să li se monitorizeze periodic funcția renală (vezi pct. 4.4 și 5.2).

##### Insuficiență renală

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu medicamente care conțin metformină și cel puțin anual după aceea. La pacienții cu risc crescut de evoluție ulterioară a insuficienței renale și la vârstnici, funcția renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu o dată la 3-6 luni.

Este de preferat ca doza zilnică maximă de metformină să fie împărțită în 2-3 doze pe zi. Înainte de a lua în considerare inițierea tratamentului cu metformină la pacienții cu RFG < 60 ml/min, trebuie evaluați factorii care pot crește riscul de acidoză lactică (vezi pct. 4.4).

Dacă nu este disponibilă o concentrație adecvată de Icandra, în locul combinației în doză fixă trebuie utilizate monocomponentele individuale.

| GFR ml/min | Metformină                                                                                                                 | Vildagliptină                      |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| 60-89      | Doza maximă zilnică este de 3000 mg<br>Poate fi avută în vedere reducerea dozei în asociere cu diminuarea funcției renale. | Fără ajustarea dozei.              |
| 45-59      | Doza maximă zilnică este de 2000 mg<br>Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.                            | Doza zilnică maximă este de 50 mg. |
| 30-44      | Doza maximă zilnică este de 1000 mg.<br>Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.                           |                                    |
| <30        | Metformina este contraindicată                                                                                             |                                    |

#### *Insuficiență hepatică*

Icandra nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență hepatică, inclusiv la pacienții cu valori pre-tratament ale alanin aminotransferazei (ALT) sau aspartat aminotransferazei (AST) > 3x limita superioară a valorii normale (LSVN) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.8).

#### *Copii și adolescenți*

Icandra nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți (< 18 ani). Siguranța și eficacitatea Icandra la copii și adolescenți (< 18 ani) nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### Mod de administrare

Administrare orală.

Administrarea Icandra cu sau imediat după consumul de alimente poate reduce simptomele gastro-intestinale asociate metforminei (vezi și pct. 5.2).

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică)
- Precomă diabetică
- Insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min) (vezi pct. 4.4)
- Condiții acute cu potențial de alterare a funcției renale, cum sunt:
  - deshidratare,
  - infecție severă,
  - șoc,
  - administrare intravasculară de substanțe de contrast iodate (vezi pct. 4.4).
- Boală acută sau cronică care poate provoca hipoxie tisulară, cum este:
  - insuficiența cardiacă sau respiratorie,
  - infarctul miocardic recent,
  - șocul.
- Insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8).
- Intoxicație alcoolică acută, alcoolism
- Alăptare (vezi pct. 4.6)

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Generalități

Icandra nu este un substitut al insulinei la pacienții dependenți de insulină și nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1.

## Acidoză lactică

Acidoza lactică, o complicație metabolică foarte rară, dar gravă, survine cel mai adesea în caz de deteriorare acută a funcției renale, de boală cardiorespiratorie sau sepsis. Acumularea de metformină survine la deteriorarea acută a funcției renale și crește riscul de acidoză lactică.

În caz de deshidratare (diaree severă sau vărsături, febră sau aport redus de lichide), administrarea metforminei trebuie întreruptă temporar și se recomandă contactarea unui profesionist din domeniul sănătății.

Administrarea medicamentelor care pot afecta în mod acut funcția renală (de exemplu antihipertensivele, diureticele și AINS) trebuie inițiată cu prudență la pacienții tratați cu metformină. Alți factori de risc pentru acidoză lactică sunt consumul de alcool etilic în exces, insuficiența hepatică, diabetul zaharat insuficient controlat, cetoza, repausul alimentar prelungit și orice afecțiuni asociate cu hipoxie, precum și utilizarea concomitentă de medicamente care pot cauza acidoză lactică (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Pacienții și/sau îngrijitorii acestora trebuie informați în privința riscului de acidoză lactică. Acidoza lactică se caracterizează prin dispnee acidotică, dureri abdominale, crampe musculare, astenie și hipotermie urmată de comă. În caz de simptome suspectate, pacientul trebuie să oprească administrarea metforminei și să solicite imediat un consult medical. Rezultatele investigațiilor diagnostice de laborator indică o scădere a pH-ului sanguin ( $< 7,35$ ), creștere a concentrațiilor plasmatice de lactat ( $> 5$  mmol/l) și o creștere a deficitului anionic și a raportului lactat/piruvat.

### Administrarea de substanțe de contrast iodate

Administrarea intravasculară de substanțe de contrast iodate poate duce la nefropatie indusă de substanța de contrast, ceea ce determină acumularea de metformină și creșterea riscului de acidoză lactică. Administrarea metforminei trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă, vezi pct. 4.2 și 4.5).

Medicamentele administrate concomitent, care pot afecta funcția renală, pot duce la modificări hemodinamice semnificative sau pot inhiba transportul renal și pot crește expunerea sistemică la metformină, trebuie utilizate cu prudență (a se vedea pct. 4.5).

### Pacienți cu boli mitocondriale cunoscute sau suspectate

La pacienții cu boli mitocondriale cunoscute, de exemplu encefalopatie mitocondrială cu acidoză lactică și episoade asemănătoare accidentului vascular cerebral (sindrom MELAS) și diabet zaharat matern ereditar și surditate (MIDD), metforminul nu este recomandat, din cauza riscului de exacerbare a acidozei lactice și a complicațiilor neurologice care pot duce la agravarea bolii.

În cazul unor semne și simptome care sugerează sindrom MELAS sau MIDD după administrarea de metformin, tratamentul cu metformin trebuie oprit imediat și trebuie efectuată cu promptitudine o evaluare în scop de diagnostic.

## Funcția renală

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului și periodic după aceea, vezi pct. 4.2. Metformina este contraindicată la pacienții cu RFG  $< 30$  ml/min și administrarea acesteia trebuie întreruptă temporar în prezența afecțiunilor care influențează funcția renală, vezi pct. 4.3.

### Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică, inclusiv cei cu valori pre-tratament ale ALT sau AST  $> 3 \times$  LSVN nu trebuie tratați cu Icandra (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.8).

### Monitorizarea enzimelor hepatice

Au fost raportate rare cazuri de disfuncție hepatică (inclusiv hepatită) la vildagliptin. În aceste cazuri, pacienții au fost, în general, asimptomatici, fără sechele clinice și valorile testelor funcției hepatice (TFH) au revenit la normal după întreruperea tratamentului. TFH trebuie efectuate înainte de inițierea tratamentului cu Icandra pentru a cunoaște valorile inițiale ale pacienților. În timpul tratamentului cu Icandra funcția hepatică trebuie monitorizată la intervale de trei luni în primul an și periodic după aceea. Pacienții la care apar valori crescute ale transaminazelor trebuie monitorizați printr-o a doua evaluare a funcției hepatice pentru a confirma rezultatul și trebuie urmăriți ulterior prin frecvente TFH până la revenirea la normal a valorii(lor) crescute. În cazul în care persistă o creștere a valorilor AST sau ALT de 3x LSVN sau mai mare, se recomandă întreruperea tratamentului cu Icandra. Pacienții care dezvoltă icter sau alte semne sugestive de disfuncție hepatică trebuie să întrerupă administrarea Icandra.

După renunțarea la tratamentul cu Icandra și normalizarea valorilor TFH, tratamentul cu Icandra nu trebuie reinițiat.

### Boli cutanate

În cadrul studiilor non-clinice toxicologice, la nivelul extremităților maimuțelor, pentru vildagliptin s-a raportat apariția de leziuni cutanate, incluzând pustule și ulcerații (vezi pct. 5.3). Deși nu a fost observată o incidență crescută a leziunilor cutanate în studiile clinice, există experiență limitată la pacienții cu complicații cutanate diabetice. Cu toate acestea, au existat raportări după punerea pe piață privind apariția leziunilor cutanate buloase și exfoliative. Astfel, în conduita de îngrijire a pacientului cu diabet zaharat, se recomandă monitorizarea bolilor cutanate, cum sunt pustulele sau ulcerația.

### Pancreatită acută

Administrarea vildagliptin a fost asociată cu riscul apariției pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute.

Dacă se suspectează pancreatita, tratamentul cu tratamentul trebuie întrerupt; dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, tratamentul cu vildagliptin nu trebuie reluat. Trebuie acordată atenție pacienților cu antecedente de pancreatită acută.

### Hipoglicemie

Se cunoaște că administrarea de sulfoniluree cauzează hipoglicemie. La pacienții cărora li se administrează vildagliptin în asociere cu o sulfoniluree poate exista riscul apariției hipoglicemiei. Prin urmare, poate fi avută în vedere o doză mai mică de sulfoniluree pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

### Intervenții chirurgicale

Administrarea metforminei trebuie întreruptă la momentul intervenției chirurgicale, sub anestezie generală, spinală sau epidurală. Tratamentul poate fi reluat după cel puțin 48 ore de la intervenția chirurgicală sau la reînceperea hrănirii pe cale orală și cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu au fost efectuate studii de interacțiune pentru Icandra. Următoarele informații reflectă datele disponibile referitoare la substanțele active individuale.

### Vildagliptin

Vildagliptin are un potențial mic de interacțiuni cu medicamentele administrate concomitent. Deoarece vildagliptin nu este un substrat enzimatic al citocromului P (CYP) 450 și nu inhibă sau induce

enzimele CYP 450, nu este probabilă interacțiunea acestuia cu substanțe active care sunt substraturi, inhibitori sau inductori ai acestor enzime.

Rezultatele studiilor clinice efectuate cu antidiabetice orale pioglitazonă, metformină și gliburidă în asociere cu vildagliptin nu au indicat interacțiuni farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic la populația țintă.

Studiile de interacțiune medicamentoasă cu digoxina (substrat P-glicoproteic) și warfarina (substrat CYP2C9) efectuate la subiecți sănătoși nu au indicat interacțiuni farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic după administrarea concomitentă de vildagliptin.

La subiecții sănătoși, au fost efectuate studii privind interacțiunile cu amlodipină, ramipril, valsartan și simvastatină. În aceste studii, nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic în urma administrării concomitente cu vildagliptin. Oricum, acest lucru nu s-a observat la populația țintă.

#### Administrarea concomitentă cu inhibitori ai ECA

Poate apărea un risc crescut de apariție a angioedemului la pacienții care utilizează concomitent inhibitori ai ECA (vezi pct. 4.8).

Similar altor medicamente antidiabetice cu administrare orală, efectul vildagliptin de reducere a glicemiei poate fi redus de anumite substanțe active, incluzând tiazide, corticosteroizi, produși tiroidieni și simpatomimetice.

#### Metformină

##### Asocieri nerecomandate

##### Alcool etilic

Intoxicația cu alcool etilic se asociază cu un risc crescut de acidoză lactică, mai ales în caz de repaus alimentar, malnutriție sau insuficiență hepatică.

##### Substanțe de contrast iodate

Administrarea metforminei trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă, vezi pct. 4.2 și 4.4.

##### Asocieri care necesită precauții la utilizare

Unele medicamente pot avea efecte adverse asupra funcției renale, ceea ce poate crește riscul de acidoză lactică, de exemplu AINS, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxygenază (COX) II, inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II și diuretice, în special diuretice de ansă. La inițierea administrării sau la utilizarea acestor medicamente concomitent cu metformină, este necesară monitorizarea atentă a funcției renale.

Glucocorticoizii, beta-2-agoniștii și diureticele au o activitate hiperglicemică intrinsecă. Pacientul trebuie informat și trebuie efectuată o monitorizare mai frecventă a glucozei sanguine, în special la începutul tratamentului. Dacă este necesar, este posibil ca doza de Icandra să trebuiască să fie modificată în timpul tratamentului concomitent și la întreruperea acestuia.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) pot scădea concentrațiile glucozei sanguine. Dacă este necesar, doza medicamentului antihiperglicemic trebuie modificată în timpul tratamentului cu celălalt medicament și la întreruperea acestuia.

Utilizarea concomitentă a medicamentelor care interferează cu sistemele comune de transport tubular renal, implicate în eliminarea renală a metforminei (de exemplu, transportorul cationic organic 2 [OCT2] / inhibitori de extrudare multidrog și toxine [MATE], cum ar fi ranolazina, vandetanib, dolutegravir și cimetidină) ar putea crește expunerea sistemică la metformină.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea Icandra la femeile gravide. În cazul vildagliptin, studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la doze mari. În cazul metforminei, studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere. Studiile la animale efectuate cu vildagliptin și metformină nu au indicat semne de teratogenitate, ci efecte fetotoxice la doze maternotoxice (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Icandra nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

### Alăptarea

Studiile la animale au evidențiat excreția în lapte atât a metforminei, cât și a vildagliptinului. Nu se cunoaște dacă vildagliptin se excretă în laptele uman, dar metformina se excretă în laptele matern la om în cantități mici. Datorită atât potențialului risc de hipoglicemie la nou-născut asociat metforminei, cât și lipsei datelor la om referitoare la acțiunea vildagliptinului, Icandra nu trebuie utilizat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

### Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii pentru Icandra privind efectul asupra fertilității la om (vezi pct. 5.3).

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții care pot prezenta amețeală ca reacție adversă trebuie să evite conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

Datele de siguranță au fost obținute de la un total de 6 197 de pacienți expuși la vildagliptin/metformină în studii randomizate controlate placebo. Dintre acești pacienți, la 3 698 pacienți s-a administrat vildagliptin/metformină și la 2 499 pacienți s-a administrat placebo/metformină.

Nu au existat studii clinice terapeutice efectuate cu Icandra. Cu toate acestea, a fost demonstrată bioechivalența Icandra cu vildagliptin și metformină administrate concomitent (vezi pct. 5.2).

Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare și trecătoare și nu au necesitat întreruperea tratamentului. Nu s-a constatat nicio asociere între reacțiile adverse și vârstă, etnie, durata de expunere sau doză zilnică. Utilizarea vildagliptin este asociată cu riscul de apariție a pancreatitei. După utilizarea metforminei a fost raportată acidoză lactică, în special la pacienții cu insuficiență renală existentă (vezi pct. 4.4).

### Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate la pacienți cărora li s-a administrat vildagliptin în cadrul studiilor clinice dublu-orb în monoterapie și ca tratamente adjuvante sunt enumerate mai jos, pe clase de aparate, sisteme și organe și după frecvența absolută. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 1 Reacții adverse raportate la pacienții care au utilizat vildagliptin și metformină (în monoterapie sau în combinație de doze fixe) sau în asociere cu alte tratamente antidiabetice, în studii clinice și în experiența de după punerea pe piață**

| <b>Aparate, organe și sisteme – reacție adversă</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Frecvență</b>                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Infecții și infestări</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                       |
| Infecții ale căilor respiratorii superioare                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Frecvente                             |
| Rinofaringită                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Frecvente                             |
| <b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                       |
| Hipoglicemie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Mai puțin frecvent                    |
| Pierdere a apetitului alimentar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Mai puțin frecvente                   |
| Scădere a concentrațiilor plasmatice de vitamina B <sub>12</sub> , a absorbției vitaminei B <sub>12</sub> și acidoză lactică                                                                                                                                                                                                                                            | Foarte rare*                          |
| <b>Tulburări ale sistemului nervos</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                       |
| Amețeală                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Frecvente                             |
| Cefalee                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Frecvente                             |
| Tremor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Frecvente                             |
| Gust metalic                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Mai puțin frecvente                   |
| <b>Tulburări gastro-intestinale</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                       |
| Vărsături                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Frecvente                             |
| Diaree                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Frecvente                             |
| Greață                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Frecvente                             |
| Boală de reflux gastro-esofagian                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Frecvente                             |
| Flatulență                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Frecvente                             |
| Constipație                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Frecvente                             |
| Durere abdominală, inclusiv în partea superioară a abdomenului                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Frecvente                             |
| Pancreatită                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Mai puțin frecvente                   |
| <b>Tulburări hepatobiliare</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                       |
| Hepatită                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Mai puțin frecvente                   |
| <b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                       |
| Hiperhidroză                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Frecvente                             |
| Prurit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Frecvente                             |
| Erupții cutanate tranzitorii                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Frecvente                             |
| Dermatită                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Frecvente                             |
| Eritem                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Mai puțin frecvent                    |
| Urticarie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Mai puțin frecvente                   |
| Leziuni cutanate exfoliative și buloase, inclusiv pemfigoid bulos                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Cu frecvență necunoscută <sup>†</sup> |
| Vasculită cutanată                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Cu frecvență necunoscută <sup>†</sup> |
| <b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                       |
| Artralgie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Frecvente                             |
| Mialgie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Mai puțin frecvente                   |
| <b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                       |
| Astenie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Frecvente                             |
| Fatigabilitate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Mai puțin frecvente                   |
| Frisoane                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Mai puțin frecvente                   |
| Edem periferic                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Mai puțin frecvente                   |
| <b>Investigații diagnostice</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                       |
| Valori anormale ale testelor funcției hepatice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Mai puțin frecvente                   |
| <p>* Reacțiile adverse raportate la pacienții care au utilizat metformină în monoterapie și care nu au fost observate la pacienții care au utilizat combinația în doză fixă vildagliptin+metformină. Pentru informații suplimentare, a se consulta Rezumatul caracteristicilor produsului pentru metformina.</p> <p>† Pe baza experienței de după punerea pe piață.</p> |                                       |

## Descrierea anumitor reacții adverse

### Vildagliptin

#### *Insuficiență hepatică*

Au fost raportate cazuri rare de disfuncție hepatică (inclusiv hepatită) la administrarea vildagliptin. În aceste cazuri, pacienții au fost, în general, asimptomatici, fără sechele clinice, și funcția hepatică a revenit la normal după întreruperea tratamentului. În datele din studiile controlate privind administrarea în monoterapie și în terapie adăugată, cu durată de până la 24 săptămâni, incidența valorilor serice crescute ale ALT sau AST  $\geq 3 \times$  LSN (clasificate ca prezente la cel puțin 2 măsurători consecutive de pe durata tratamentului sau la vizita finală) a fost de 0,2%, 0,3%, respectiv 0,2% pentru vildagliptin 50 mg o dată pe zi, vildagliptin 50 mg de două ori pe zi, respectiv toți comparatorii. Aceste creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor au fost, în general, asimptomatice, nu au progresat și nu au fost asociate cu colestază sau icter.

#### *Angioedem*

Au fost raportate cazuri rare de angioedem cu privire la vildagliptin, cu o incidență similară celei observate la administrarea comparatorilor. Un procent mai mare de cazuri a fost raportat atunci când vildagliptin a fost administrat concomitent cu un inhibitor ECA. Cele mai multe evenimente au fost de severitate ușoară și s-au remis în cursul tratamentului cu vildagliptin.

#### *Hipoglicemie*

Hipoglicemia a fost mai puțin frecventă când vildagliptin (0,4%) a fost utilizat ca monoterapie în studii controlate comparative de monoterapie, efectuate cu un comparator activ sau placebo (0,2%). Nu au fost raportate evenimente severe sau grave de hipoglicemie. Hipoglicemia a apărut la 1% dintre pacienții tratați cu vildagliptin atunci când a fost utilizat ca terapie adăugată la metformină, și la 0,4% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Hipoglicemia a apărut la 0,6% dintre pacienții tratați cu vildagliptin atunci când a fost adăugată terapia cu pioglitazonă, și la 1,9% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Hipoglicemia a apărut la 1,2% dintre pacienții tratați cu vildagliptin atunci când a fost adăugată terapia cu sulfoniluree, și la 0,6% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Hipoglicemia a apărut la 5,1% dintre pacienții tratați cu vildagliptin atunci când a fost adăugată terapia cu sulfoniluree și metformină, și la 1,9% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. La pacienții care au utilizat vildagliptin în asocieri cu insulină, incidența hipoglicemiei a fost de 14% pentru vildagliptin și de 16% pentru placebo.

### Metformină

#### *Scăderea absorbției vitaminei B<sub>12</sub>*

Foarte rar, la pacienții care au fost tratați cu metformină pe o perioadă lungă de timp a fost observată o scădere a absorbției vitaminei B<sub>12</sub>, cu scăderea valorilor concentrațiilor plasmatice. Se recomandă să se aibă în vedere o astfel de etiologie dacă un pacient prezintă anemie megaloblastică.

#### *Funcția hepatică*

Au fost raportate cazuri izolate de valori anormale ale testelor funcției ficatului sau de hepatită, care s-au remis la întreruperea administrării metforminei.

#### *Tulburări gastro-intestinale*

Tulburările gastro-intestinale apar mai frecvent în timpul inițierii terapiei și, în cele mai multe cazuri, se remit spontan. Pentru a le preveni, se recomandă ca metformina să fie administrată în 2 prize zilnice, în timpul meselor sau după acestea. O creștere lentă a dozei poate, de asemenea, să amelioreze tolerabilitatea gastro-intestinală.

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile date referitoare la supradozajul cu Icandra.

### Vildagliptin

Informațiile privind supradozajul cu vildagliptin sunt limitate.

### Simptome

Informațiile privind simptomele probabile ale supradozajului cu vildagliptin au fost preluate dintr-un studiu de tolerabilitate la doze crescute realizat la subiecți sănătoși cărora li s-a administrat vildagliptin timp de 10 zile. La doze de 400 mg, au existat trei cazuri de dureri musculare și cazuri individuale de parestezie ușoară și trecătoare, febră, edem și o creștere temporară a valorilor lipazei. La doze de 600 mg, un subiect a prezentat edem la picioare și mâini și creșteri ale valorilor creatin-fosfokinazei (CPK), AST, proteinei C-reactive (PCR) și ale valorilor mioglobinei. Alți trei subiecți au prezentat edem la nivelul picioarelor, cu parestezie în două cazuri. Toate simptomele și valorile anormale ale analizelor de laborator au dispărut fără tratament după întreruperea administrării medicamentului din cadrul studiului.

### Metformină

Un supradozaj mare cu metformină (sau în cazul unui risc coexistent de acidoză lactică) poate produce acidoză lactică, care reprezintă o urgență medicală și trebuie tratată în spital.

### Tratament

Cea mai eficace metodă de eliminare a metforminei este hemodializa. Cu toate acestea, vildagliptin nu poate fi eliminat prin hemodializă, deși principalul metabolit rezultat prin hidroliză (LAY 151) poate fi eliminat astfel. Se recomandă tratament de susținere.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului, asocieri de antidiabetice orale, codul ATC: A10BD08

### Mecanism de acțiune

Icandra asociază două medicamente antihiperglicemice cu mecanisme de acțiune complementare pentru ameliorarea controlului glicemic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: vildagliptin, membru al clasei potențatori insulari, și clorhidrat de metformină, membru al clasei biguanide.

Vildagliptin, un membru al clasei de potențatori ai celulelor insulare, este un inhibitor puternic și selectiv al dipeptidil-peptidazei-4 (DPP-4). Metformina acționează în principal prin scăderea producției hepatice endogene de glucoză.

### Efecte farmacodinamice

### Vildagliptin

Vildagliptin, acționează în principal prin inhibarea DPP-4, enzima responsabilă pentru degradarea hormonilor de tip incretin GLP-1 („glucagon-like peptide-1”, peptidă de tipul glucagonului-1) și GIP („glucose-dependent insulinotropic polypeptide”, polipeptidă insulinotropă dependentă de glucoză).

Administrarea de vildagliptin conduce la o inhibare rapidă și completă a activității DPP-4 determinând valori endogene crescute *à jeun* și postprandiale ale hormonilor de tip incretin GLP-1 și GIP.

Prin creșterea valorilor endogene ale acestor hormoni de tip incretin, vildagliptin crește sensibilitatea celulelor beta la glucoză, conducând la o secreție îmbunătățită de insulină dependentă de glucoză. Tratamentul cu vildagliptin 50-100 mg zilnic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 a îmbunătățit semnificativ markerii funcției celulelor beta, incluzând HOMA- $\beta$  („Homeostasis Model Assessment- $\beta$ ”, Modelul  $\beta$  de evaluare a homeostaziei), raportul dintre proinsulină și insulină și determinările responsivității celulelor beta în urma efectuării testului de toleranță orală cu determinări frecvente. La persoanele non-diabetice (cu valori glicemice normale), vildagliptin nu stimulează secreția de insulină și nu reduce valorile glucozei.

Prin creșterea valorilor endogene de GLP-1, vildagliptin crește, de asemenea, sensibilitatea celulelor alfa la glucoză, determinând o mai mare secreție de glucagon adecvată glucozei.

Îmbunătățirea creșterii raportului insulină/glucagon în timpul hiperglicemiei datorită valorilor crescute ale hormonilor de tip incretin determină o scădere a producerii de glucoză hepatică *à jeun* și postprandiale, conducând la o valoare redusă a glicemiei.

În timpul tratamentului cu vildagliptin nu se observă efectul cunoscut de întârziere a golirii conținutului gastric determinat de valorile crescute de GLP-1.

### Metformină

Metformina este o biguanidă cu efecte antihiperglicemice, reducând valorile glucozei plasmatice bazale și postprandiale. Aceasta nu stimulează secreția de insulină și, prin urmare, nu produce hipoglicemie sau creșterea greutatei corporale.

Metformina poate exercita efectul său de reducere a glicemiei prin trei mecanisme:

- prin reducerea producției de glucoză hepatică prin inhibarea gluconeogenezei și glicogenolizei;
- în mușchi, prin creșterea moderată a sensibilității la insulină, ameliorând captarea și utilizarea periferică a glucozei;
- prin întârzierea absorbției intestinale a glucozei.

Metformina stimulează sinteza intracelulară de glicogen acționând asupra glicogen-sintetazei și mărește capacitatea de transport a anumitor tipuri de transportori membranari ai glucozei (GLUT-1 și GLUT-4).

La om, independent de acțiunea sa asupra glicemiei, metformina are efecte favorabile asupra metabolismului lipidelor. Acest efect a fost observat la doze terapeutice în studii clinice controlate pe termen mediu sau lung: metformina scade valorile serice ale colesterolului total, LDL colesterolului și al trigliceridelor.

Studiul prospectiv UKPDS randomizat (UK Prospective Diabetes Study - Studiu prospectiv al diabetului realizat în Marea Britanie) a stabilit beneficiile pe termen lung ale controlului intensiv al glucozei sanguine în diabetul zaharat de tip 2. Analiza rezultatelor pentru pacienții supraponderali tratați cu metformină, după eșecul regimului alimentar ca tratament exclusiv, a indicat:

- o scădere semnificativă a riscului absolut pentru orice complicație asociată diabetului în grupul tratat cu metformină (29,8 evenimente/1000 pacienți-ani), față de tratamentul exclusiv prin regim alimentar (43,3 evenimente/1000 pacienți-ani),  $p=0,0023$ , și față de grupurile combinate tratate cu sulfoniluree și insulină în monoterapie (40,1 evenimente/1000 pacienți-ani),  $p=0,0034$ ;
- o scădere semnificativă a riscului absolut de mortalitate asociată diabetului: metformină 7,5 evenimente/1000 pacienți-ani, regim alimentar exclusiv 12,7 evenimente/1000 pacienți-ani,  $p=0,017$ ;
- o scădere semnificativă a riscului absolut de mortalitate generală: metformină 13,5 evenimente/1000 pacienți-ani, față de tratamentul exclusiv prin regim alimentar 20,6 evenimente/1000 pacienți-ani ( $p=0,011$ ) și față de grupurile combinate tratate cu sulfoniluree și insulină în monoterapie 18,9 evenimente/1000 pacienți-ani ( $p=0,021$ );

- o scădere semnificativă a riscului absolut de infarct miocardic: metformină 11 evenimente/1000 pacienți-ani, regim alimentar exclusiv 18 evenimente/1000 pacienți-ani ( $p=0,01$ ).

### Eficacitate și siguranță clinică

Vildagliptin adăugat la pacienții al căror control glicemic nu a fost satisfăcător în pofida tratamentului cu metformină în monoterapie a condus, după un tratament de 6 luni, la reduceri medii suplimentare statistic semnificative ale  $HbA_{1c}$  în comparație cu placebo (diferențe între grupuri de -0,7% până la -1,1% pentru vildagliptin 50 mg, respectiv, 100 mg). Proportia pacienților care au obținut o scădere a valorii  $HbA_{1c} \geq 0,7\%$  față de valoarea inițială a fost semnificativ mai mare din punct de vedere statistic în ambele grupuri tratate cu vildagliptin plus metformină (46%, respectiv, 60%), față de grupul tratat cu metformină plus placebo (20%).

Într-un studiu de 24 săptămâni, vildagliptin (50 mg de două ori pe zi) a fost comparat cu pioglitazonă (30 mg o dată pe zi) la pacienți insuficient controlați cu tratamentul cu metformină (doza zilnică medie: 2020 mg). La pacienții cu valoarea inițială a  $HbA_{1c}$  de 8,4%, reducerile medii ale  $HbA_{1c}$  au fost de -0,9% cu vildagliptin adăugat la metformină și de -1,0% cu pioglitazonă adăugată la metformină. S-a observat o creștere medie a greutății de +1,9 kg la pacienții care au primit pioglitazonă adăugată la metformină comparativ cu +0,3 kg la pacienții care au primit vildagliptin adăugat la metformină.

Într-un studiu clinic cu durată de 2 ani, vildagliptin (50 mg de două ori pe zi) a fost comparat cu glimepiridă (până la 6 mg/zi - doza medie la 2 ani: 4,6 mg) la pacienți tratați cu metformină (doza zilnică medie: 1894 mg). După 1 an, reducerile medii ale  $HbA_{1c}$  au fost de -0,4% cu vildagliptin administrat suplimentar metforminei și de -0,5% cu glimepiridă administrată suplimentar metforminei, față de o valoare de bază de  $HbA_{1c}$  7,3%. Modificările de greutate au fost de -0,2 kg la administrarea de vildagliptin comparativ cu +1,6 kg la administrarea de glimepiridă. Incidența hipoglicemiei a fost semnificativ mai mică în grupul tratat cu vildagliptin (1,7%) comparativ cu grupul tratat cu glimepiridă (16,2%). La sfârșitul studiului (2 ani), valoarea  $HbA_{1c}$  a fost similară valorilor inițiale în ambele grupuri de tratament, dar modificările privind greutatea și hipoglicemia au fost menținute.

În cadrul unui studiu clinic cu durata de 52 de săptămâni, vildagliptin (50 mg de două ori pe zi) a fost comparat cu gliclazidă (doză medie zilnică: 229,5 mg) la pacienți controlați neadecvat cu metformină (doză inițială de metformină 1928 mg/zi). După un an, reducerile medii ale  $HbA_{1c}$  au fost de -0,81% în cazul vildagliptin adăugat tratamentului cu metformină (valoarea  $HbA_{1c}$  la începutul tratamentului 8,4%) și de -0,85% în cazul gliclazidei adăugată tratamentului cu metformină (valoarea  $HbA_{1c}$  la începutul tratamentului 8,5%); s-a obținut non-inferioritate statistică (95% ÎI -0,11 – 0,20). Modificările de greutate au fost de +0,1 kg în cazul administrării de vildagliptin, comparativ cu modificările de greutate de +1,4 kg în cazul administrării de gliclazidă.

În cadrul unui studiu clinic cu durata de 24 de săptămâni, a fost evaluată eficacitatea administrării în combinație de doze fixe de vildagliptin și metformină (doze crescute treptat la 50 mg/500 mg de două ori pe zi sau 50 mg/1000 mg de două ori pe zi) ca tratament inițial la pacienții neexpuși la medicament. Combinația vildagliptin/metformină 50 mg/1000 mg de două ori pe zi a scăzut valoarea  $HbA_{1c}$  cu -1,82%, combinația vildagliptin/metformină 50 mg/500 mg de două ori pe zi a scăzut cu -1,61%, metformină 1000 mg de două ori pe zi cu -1,36% și vildagliptin 50 mg de două ori pe zi a scăzut cu -1,09% față de valoarea medie a  $HbA_{1c}$  de la începutul studiului de 8,6%. Scăderea  $HbA_{1c}$  observată la pacienți cu o valoare inițială  $\geq 10,0\%$  a fost mai mare.

A fost efectuat un studiu cu durata de 24 de săptămâni, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, la 318 pacienți pentru a evalua eficacitatea și siguranța utilizării vildagliptin (50 mg de două ori pe zi) în asociere cu metformină ( $\geq 1500$  mg zilnic) și glimepiridă ( $\geq 4$  mg zilnic). Vildagliptin administrat în asociere cu metformină și glimepiridă a redus semnificativ  $HbA_{1c}$  comparativ cu placebo. Scăderea medie ajustată de placebo de la valoarea inițială medie a  $HbA_{1c}$  de 8,8% a fost de -0,76%.

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 s-a efectuat un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb (VERIFY), cu durata de cinci ani, pentru a evalua efectul unei terapii combinate precoce cu

vildagliptin și metformină (N = 998) în raport cu terapia inițială standard cu metformină, urmată de o combinație cu vildagliptin (grup de tratament secvențial) (N = 1003) la pacienții recent diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2. Regimul combinat cu vildagliptină 50 mg de două ori pe zi, plus metformină, a dus la o reducere relativă semnificativă statistic și clinic a pericolului pentru "timpul până la confirmarea eșecului tratamentului inițial" (valoarea  $HbA_{1c} \geq 7\%$ ) față de metformină în monoterapie la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, care nu au administrat tratament, pe durata studiului de 5 ani (RR [Î 95%]: 0,51 [0,45, 0,58];  $p < 0,001$ ). Incidența eșecului inițial al tratamentului (valoare  $HbA_{1c} \geq 7\%$ ) a fost de 429 (43,6%) pacienți din grupul de tratament la care s-a administrat terapie asociată și de 614 (62,1%) pacienți din grupul de tratament secvențial.

A fost efectuat un studiu cu durata de 24 de săptămâni, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, la 449 pacienți pentru a evalua eficacitatea și siguranța utilizării vildagliptin (50 mg de două ori pe zi) în asociere cu o doză dublă de insulină bazală sau premixată (doza zilnică medie 41 unități), cu administrarea concomitentă de metformină (N=276) sau fără administrarea concomitentă de metformină (N=173). Vildagliptin administrat în asociere cu insulină a redus semnificativ  $HbA_{1c}$  comparativ cu placebo. În cadrul populației generale, scăderea medie ajustată de placebo de la valoarea inițială medie a  $HbA_{1c}$  de 8,8% a fost de -0,72%. În cadrul subgrupurilor tratate cu insulină, cu sau fără administrarea concomitentă de metformină, scăderea medie ajustată de placebo de la valoarea inițială medie a  $HbA_{1c}$  a fost de -0,63%, respectiv -0,84%. Incidența hipoglicemiei la populația generală a fost de 8,4% și 7,2% în grupele în care s-a administrat vildagliptin, respectiv placebo. Pacienții cărora li s-a administrat vildagliptin nu au prezentat luare în greutate (+0,2 kg) în timp ce pacienții la care s-a utilizat placebo au prezentat scădere în greutate (-0,7 kg).

În cadrul unui alt studiu cu durata de 24 de săptămâni, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 mai avansat, necontrolat în mod corespunzător cu insulină (cu acțiune de scurtă și lungă durată, doza medie zilnică de insulină 80 UI/zi), scăderea medie a  $HbA_{1c}$  când s-a adăugat vildagliptin (50 mg de două ori pe zi) la insulină a fost statistic semnificativ mai mare la administrarea de placebo plus insulină (0,5% comparativ cu 0,2%). Incidența hipoglicemiei a fost mai redusă în grupul în care s-a administrat vildagliptin decât în cea în care s-a utilizat placebo (22,9% comparativ cu 29,6%).

#### Risc cardiovascular

A fost efectuată o meta-analiză a evenimentelor cardiovasculare stabilite independent și prospectiv, care a cuprins 37 studii clinice de fază III și IV în care medicamentul s-a administrat în monoterapie și în terapie combinată, cu durata de până la 2 ani (expunere medie 50 săptămâni pentru vildagliptin și 49 săptămâni pentru comparatorii). Meta-analiza a evidențiat faptul că tratamentul cu vildagliptin nu a fost asociat cu o creștere a riscului cardiovascular comparativ cu comparatorii. Criteriul final compozit al evenimentelor cardiovasculare adverse majore (ECAM) stabilite, inclusiv infarct miocardic acut, accident vascular cerebral sau deces din cauze cardiovasculare, a fost similar pentru vildagliptin comparativ cu comparatorii combinați activi și placebo [raport de risc Mantel-Haenszel (M-H RR) 0,82 (interval de încredere 95%, 0,61-1,11)]. Un ECAM a apărut la 83 din 9599 (0,86%) pacienți tratați cu vildagliptin și la 85 din 7102 (1,20%) pacienții tratați cu comparator. Evaluarea fiecărui component individual ECAM nu a evidențiat niciun risc crescut (M-H RR similar). Evenimente confirmate de insuficiență cardiacă (IC), definite ca IC care necesită spitalizare sau nou debut al IC au fost raportate la 41 (0,43%) pacienți tratați cu vildagliptin și la 32 (0,45%) pacienți tratați cu comparator, cu M-H RR 1,08 (Î 95%, 0,68-1,70).

#### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu vildagliptin în combinație cu metformină la toate subgrupele de copii și adolescenți în diabet zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Icandra

#### Absorbție

S-a demonstrat bioechivalența între Icandra în trei concentrații (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg și 50 mg/1000 mg) și asocierea liberă de vildagliptin și clorhidrat de metformină comprimate în doze corespunzătoare.

Alimentele nu afectează procentul și viteza de absorbție a vildagliptin din Icandra. Viteza și procentul de absorbție a metforminei din Icandra 50 mg/1000 mg au fost scăzute la administrarea împreună cu alimente, după cum se reflectă prin scăderea  $C_{max}$  cu 26%, a ASC cu 7% și  $T_{max}$  întârziat (2,0 până la 4,0 ore).

Următoarele afirmații reflectă proprietățile farmacocinetice ale substanțelor active individuale din Icandra.

### Vildagliptin

#### Absorbție

În urma administrării orale în condiții de repaus alimentar, vildagliptin se absoarbe rapid cu concentrații plasmatice maxime observate după 1,7 ore. Alimentele întârzie puțin timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime, până la 2,5 ore, dar nu modifică expunerea totală (ASC). Administrarea vildagliptin împreună cu alimente a condus la o scădere a  $C_{max}$  (19%), comparativ cu administrarea *à jeune*. Cu toate acestea, amploarea modificării nu este semnificativă din punct de vedere clinic, astfel încât vildagliptin se poate administra cu sau fără alimente. Biodisponibilitatea absolută este de 85%.

#### Distribuție

Proporția de legare de proteinele plasmatice a vildagliptin este mică (9,3%) și vildagliptin se distribuie în mod egal între plasmă și eritrocite. În urma administrării intravenoase, la starea de echilibru, volumul mediu de distribuție al vildagliptin ( $V_{ss}$ ) este de 71 litri, ceea ce sugerează o distribuție extravasculară.

#### Metabolizare

La om, metabolizarea este principala cale de eliminare pentru vildagliptin, reprezentând 69% din doză. Principalul metabolit (LAY 151) este farmacologic inactiv și este produsul de hidroliză al porțiunii ciano, reprezentând 57% din doză, urmat de produsul de hidroliză al amidei (4% din doză). DPP-4 contribuie parțial la hidroliza vildagliptin, după cum rezultă dintr-un studiu *in vivo* în care s-au utilizat șobolani cu deficit de DPP-4. Vildagliptin nu este metabolizat de enzimele CYP 450 într-o măsură cuantificabilă și, în consecință, clearance-ul metabolic al vildagliptin nu se anticipează a fi afectat de administrarea concomitentă de medicamente care sunt inhibitori și/sau inductori ai CYP 450. Studiile *in vitro* au demonstrat că vildagliptin nu inhibă/induce enzimele CYP 450. Prin urmare, este puțin probabil ca vildagliptin să afecteze clearance-ul metabolic al medicamentelor administrate concomitent metabolizate de CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 sau CYP 3A4/5.

#### Eliminare

În urma administrării orale de [ $^{14}C$ ] vildagliptin, aproximativ 85% din doză s-a excretat în urină și 15% din doză s-a regăsit în fecale. Excreția renală a vildagliptin nemetabolizat a reprezentat 23% din doză în urma administrării orale. În urma administrării intravenoase la subiecți sănătoși, clearance-ul plasmatic și renal total al vildagliptin este de 41, respectiv de 13 l/oră. Timpul mediu de înjumătățire prin eliminare în urma administrării intravenoase este de aproximativ 2 ore. Timpul de înjumătățire prin eliminare în urma administrării orale este de aproximativ 3 ore.

### Liniaritate/Non-liniaritate

$C_{\max}$  a vildagliptin și aria de sub curba concentrațiilor plasmatice în funcție de timp (ASC) au crescut într-un mod aproximativ proporțional cu doza în intervalul de doze terapeutice.

### Caracteristici la pacienți

Sex: Nu au fost observate diferențe relevante din punct de vedere clinic în farmacocinetica vildagliptinului între subiecții sănătoși bărbați și femei în cadrul unei mari varietăți de grupe de vârstă și de indici ai masei corporale (IMC). Inhibarea DPP-4 de către vildagliptin nu este afectată de sex.

Vârstă: La subiecții sănătoși vârstnici ( $\geq 70$  ani), expunerea totală la vildagliptin (100 mg o dată pe zi) a crescut cu 32%, cu o creștere de 18% a concentrației plasmatice maxime, comparativ cu subiecții sănătoși tineri (18-40 ani). Însă, aceste modificări nu sunt considerente relevante din punct de vedere clinic. Inhibarea DPP-4 de către vildagliptin nu este afectată de vârstă.

Insuficiență hepatică: La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (Child-Pugh A-C) nu au fost modificări clinice semnificative (maxim ~30%) în expunerea la vildagliptin.

Insuficiență renală: La subiecții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă, expunerea sistemică la vildagliptin a fost crescută ( $C_{\max}$  8-66%; ASC 32-134%) și clearance-ul corporal total a fost redus în comparație cu subiecții cu funcție renală normală.

Etnie: Date limitate sugerează că etnia nu are o influență importantă asupra farmacocineticii vildagliptin.

### Metformină

#### Absorbție

În urma administrării orale a unei doze de metformină, concentrația plasmatică maximă ( $C_{\max}$ ) este atinsă după aproximativ 2,5 ore. Biodisponibilitatea absolută a unui comprimat cu 500 mg metformină este de aproximativ 50-60% la subiecții sănătoși. În urma administrării orale a unei doze, fracțiunea neabsorbită regăsită în fecale a fost de 20-30%.

În urma administrării orale, absorbția metforminei este saturabilă și incompletă. Se presupune că farmacocinetica absorbției metforminei este nonliniară. La dozele și graficele de administrare obișnuite ale metforminei, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 24-48 ore și sunt, în general, mai mici de 1  $\mu\text{g/ml}$ . În studii clinice controlate, valorile plasmatice maxime ale metforminei ( $C_{\max}$ ) nu au depășit 4  $\mu\text{g/ml}$ , chiar și la doze maxime.

Alimentele întârzie și scad puțin procentul de absorbție al metforminei. În urma administrării unei doze de 850 mg, concentrațiile plasmatice maxime au fost cu 40% mai mici, ASC a scăzut cu 25%, iar timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime a fost prelungit cu 35 minute. Nu se cunoaște relevanța clinică a acestei scăderi.

#### Distribuție

Proporția de legare de proteinele plasmatice este neglijabilă. Metformina se repartizează în eritrocite. Volumul mediu de distribuție ( $V_d$ ) s-a situat între 63–276 litri.

#### Metabolizare

Metformina se excretă nemetabolizată în urină. Nu s-au identificat metaboliți la om.

#### Eliminare

Metformina este eliminată prin excreție renală. Clearance-ul renal al metforminei este  $> 400$  ml/min, indicând faptul că metformina se elimină prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. În urma administrării orale a unei doze, timpul terminal aparent de înjumătățire prin eliminare este de aproximativ 6,5 ore. Când funcția renală este redusă, clearance-ul renal scade proporțional cu cel al creatininei și astfel timpul de înjumătățire prin eliminare este prelungit, conducând la concentrații crescute de metformină în plasmă.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

La animale, au fost realizate studii cu durată de până la 13 săptămâni cu substanțele asociate în Icandra. Nu s-au identificat alte toxicități asociate acestei combinații. Următoarele date reprezintă rezultate din studii efectuate separat cu vildagliptin sau metformină.

#### Vildagliptin

La câini, au fost observate întârzieri în conducerea impulsurilor intra-cardiace, cu o doză „fără efect toxic” de 15 mg/kg (de 7 ori expunerea la om, pe baza  $C_{max}$ ).

S-a observat acumularea de macrofagi alveolari spongioși în plămâni la șobolani și șoareci. La șobolan, doza fără efect toxic a fost de 25 mg/kg (de 5 ori expunerea la om, pe baza ASC) și la șoarece de 750 mg/kg (de 142 ori expunerea la om).

La câini, s-au observat simptome gastro-intestinale, în special fecale moi, fecale mucoide, diaree și, la doze mai mari, sânge în fecale. Nu a fost stabilită o doză fără efect toxic.

Vildagliptin nu s-a dovedit a fi mutagen în testele convenționale *in vitro* și *in vivo* privind genotoxicitatea.

Un studiu privind fertilitatea și dezvoltarea embrionară timpurie la șobolan nu a indicat semne de afectare a fertilității, a capacității reproductive sau a dezvoltării embrionare timpurii cauzată de vildagliptin. Toxicitatea embrio-fetală a fost evaluată la șobolan și iepure. La șobolani, s-a observat o incidență crescută a semnelor de rahitism, în asocieri cu parametri reduși ai greutateii corporale maternelor, la o doză fără efect toxic de 75 mg/kg (de 10 ori expunerea la om). La iepure, s-au observat scăderea greutateii fetale și modificări scheletice care indică întârzieri de dezvoltare numai în prezența toxicității maternelor severe, cu o doză fără efect toxic de 50 mg/kg (de 9 ori expunerea la om). Un studiu de dezvoltare pre- și postnatală a fost realizat la șobolan. Rezultatele au fost observate numai în asocieri cu toxicitatea maternă la doze  $\geq 150$  mg/kg și au inclus o scădere temporară a greutateii corporale și o activitate motorie redusă la generația F1.

Un studiu de doi ani privind carcinogenitatea a fost realizat la șobolan, cu doze orale de până la 900 mg/kg (de aproximativ 200 ori mai mari decât expunerea la om la doza maximă recomandată). Nu s-au observat creșteri ale incidenței tumorilor care să poată fi atribuite vildagliptinului. Un alt studiu de doi ani privind carcinogenitatea a fost realizat la șoarece, cu doze orale de până la 1000 mg/kg. S-a observat o incidență crescută a hemangiosarcoamelor și adenocarcinoamelor mamare, la o doză fără efect toxic de 500 mg/kg (de 59 ori expunerea la om), respectiv, de 100 mg/kg (de 16 ori expunerea la om). Incidența crescută a acestor tumori la șoarece nu se consideră a reprezenta un risc semnificativ pentru om pe baza absenței genotoxicității vildagliptinului și a principalului său metabolit, a apariției tumorilor numai la o singură specie și a valorilor mari de expunere sistemică la care au fost observate tumorile.

În cadrul unui studiu toxicologic cu durată de 13 săptămâni la maimuțe *cynomolgus*, s-au înregistrat leziuni cutanate la doze  $\geq 5$  mg/kg și zi. Acestea au apărut în mod constant la extremități (mâini, picioare, urechi și coadă). La doze de 5 mg/kg și zi (aproximativ echivalente cu expunere ASC la om la doza de 100 mg), s-au observat numai pustule. Acestea au fost reversibile în pofida continuării tratamentului și nu au fost asociate cu anormalități histopatologice. Exfolieri cutanate, descumări, cruste și ulcerări la nivelul cozii cu modificări histopatologice asociate au fost observate la doze  $\geq 20$  mg/kg și zi (de aproximativ 3 ori mai mari decât expunerea ASC la om la doza de 100 mg). Leziuni necrotice la nivelul cozii au fost observate la doze  $\geq 80$  mg/kg și zi. Leziunile cutanate nu au fost reversibile la maimuțele tratate cu doze de 160 mg/kg și zi în timpul unei perioade de recuperare de 4 săptămâni.

## Metformină

Datele non-clinice referitoare la metformină nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu

Hidroxipropilceluloză  
Stearat de magneziu

#### Film

Hipromeloză  
Dioxid de titan (E 171)  
Oxid galben de fer (E 172)  
Macrogol 4000  
Talc

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

PA/al/PVC/al 2 ani  
PVC/PE/PVDC/al 18 luni

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.  
A se păstra în ambalajul original (blister) pentru a fi protejat de umiditate.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister aluminiu/aluminiu (PA/al/PVC/al)  
Disponibil în cutii conținând 10, 30, 60, 120, 180 sau 360 comprimate filmate și în ambalaje colective care conțin 120 (2 ambalaje a 60), 180 (3 ambalaje a 60) sau 360 (6 ambalaje a 60) comprimate filmate.

Blister clorură de polivinil/polietilenă/clorură de poliviniliden/Alminiu (PVC/PE/PVDC/al)  
Disponibil în cutii conținând 10, 30, 60, 120, 180 sau 360 comprimate filmate și în ambalaje colective care conțin 120 (2 ambalaje a 60), 180 (3 ambalaje a 60) sau 360 (6 ambalaje a 60) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj și concentrațiile să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Icandra 50 mg/850 mg comprimate filmate

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

Icandra 50 mg/1000 mg comprimate filmate

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 1 decembrie 2008  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 31 iulie 2013

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovškova ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovenia

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca

urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****PLIANT PENTRU AMBALAJUL UNITAR****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Icandra 50 mg/850 mg comprimate filmate  
vildagliptin/clorhidrat de metformină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține vildagliptin 50 mg și clorhidrat de metformină 850 mg (echivalent cu metformină 660 mg).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

10 comprimate filmate  
30 comprimate filmate  
60 comprimate filmate  
120 comprimate filmate  
180 comprimate filmate  
360 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original (blister) pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

|                 |                                         |
|-----------------|-----------------------------------------|
| EU/1/08/484/001 | 10 comprimate filmate (PA/al/PVC/al)    |
| EU/1/08/484/002 | 30 comprimate filmate (PA/al/PVC/al)    |
| EU/1/08/484/003 | 60 comprimate filmate (PA/al/PVC/al)    |
| EU/1/08/484/004 | 120 comprimate filmate (PA/al/PVC/al)   |
| EU/1/08/484/005 | 180 comprimate filmate (PA/al/PVC/al)   |
| EU/1/08/484/006 | 360 comprimate filmate (PA/al/PVC/al)   |
| EU/1/08/484/037 | 10 comprimate filmate (PVC/PE/PVDC/al)  |
| EU/1/08/484/038 | 30 comprimate filmate (PVC/PE/PVDC/al)  |
| EU/1/08/484/039 | 60 comprimate filmate (PVC/PE/PVDC/al)  |
| EU/1/08/484/040 | 120 comprimate filmate (PVC/PE/PVDC/al) |
| EU/1/08/484/041 | 180 comprimate filmate (PVC/PE/PVDC/al) |
| EU/1/08/484/042 | 360 comprimate filmate (PVC/PE/PVDC/al) |

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Icandra 50 mg/850 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b> |
|---------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Icandra 50 mg/850 mg comprimate filmate  
vildagliptin/clorhidrat de metformină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJUL COLECTIV (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Icandra 50 mg/850 mg comprimate filmate  
vildagliptin/clorhidrat de metformină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține vildagliptin 50 mg și clorhidrat de metformină 850 mg (echivalent cu metformină 660 mg).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

60 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.  
A se păstra în ambalajul original (blister) pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

|                 |                                         |
|-----------------|-----------------------------------------|
| EU/1/08/484/013 | 120 comprimate filmate (PA/al/PVC/al)   |
| EU/1/08/484/014 | 180 comprimate filmate (PA/al/PVC/al)   |
| EU/1/08/484/015 | 360 comprimate filmate (PA/al/PVC/al)   |
| EU/1/08/484/043 | 120 comprimate filmate (PVC/PE/PVDC/al) |
| EU/1/08/484/044 | 180 comprimate filmate (PVC/PE/PVDC/al) |
| EU/1/08/484/045 | 360 comprimate filmate (PVC/PE/PVDC/al) |

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Icandra 50 mg/850 mg

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE PENTRU AMBALAJE COLECTIVE (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Icandra 50 mg/850 mg comprimate filmate  
vildagliptin/clorhidrat de metformină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține vildagliptin 50 mg și clorhidrat de metformină 850 mg (echivalent cu metformină 660 mg).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

Ambalaj colectiv: 120 (2 ambalaje a 60) comprimate filmate.

Ambalaj colectiv: 180 (3 ambalaje a 60) comprimate filmate.

Ambalaj colectiv: 360 (6 ambalaje a 60) comprimate filmate.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original (blister) pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

|                 |                                         |
|-----------------|-----------------------------------------|
| EU/1/08/484/013 | 120 comprimate filmate (PA/al/PVC/al)   |
| EU/1/08/484/014 | 180 comprimate filmate (PA/al/PVC/al)   |
| EU/1/08/484/015 | 360 comprimate filmate (PA/al/PVC/al)   |
| EU/1/08/484/043 | 120 comprimate filmate (PVC/PE/PVDC/al) |
| EU/1/08/484/044 | 180 comprimate filmate (PVC/PE/PVDC/al) |
| EU/1/08/484/045 | 360 comprimate filmate (PVC/PE/PVDC/al) |

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Icandra 50 mg/850 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****PLIANT PENTRU AMBALAJUL UNITAR****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Icandra 50 mg/1000 mg comprimate filmate  
vildagliptin/clorhidrat de metformină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține vildagliptin 50 mg și clorhidrat de metformină 1000 mg (echivalent cu metformină 780 mg).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

10 comprimate filmate  
30 comprimate filmate  
60 comprimate filmate  
120 comprimate filmate  
180 comprimate filmate  
360 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original (blister) pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

|                 |                                         |
|-----------------|-----------------------------------------|
| EU/1/08/484/007 | 10 comprimate filmate (PA/al/PVC/al)    |
| EU/1/08/484/008 | 30 comprimate filmate (PA/al/PVC/al)    |
| EU/1/08/484/009 | 60 comprimate filmate (PA/al/PVC/al)    |
| EU/1/08/484/010 | 120 comprimate filmate (PA/al/PVC/al)   |
| EU/1/08/484/011 | 180 comprimate filmate (PA/al/PVC/al)   |
| EU/1/08/484/012 | 360 comprimate filmate (PA/al/PVC/al)   |
| EU/1/08/484/046 | 10 comprimate filmate (PVC/PE/PVDC/al)  |
| EU/1/08/484/047 | 30 comprimate filmate (PVC/PE/PVDC/al)  |
| EU/1/08/484/048 | 60 comprimate filmate (PVC/PE/PVDC/al)  |
| EU/1/08/484/049 | 120 comprimate filmate (PVC/PE/PVDC/al) |
| EU/1/08/484/050 | 180 comprimate filmate (PVC/PE/PVDC/al) |
| EU/1/08/484/051 | 360 comprimate filmate (PVC/PE/PVDC/al) |

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Icandra 50 mg/1000 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b> |
|---------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Icandra 50 mg/1000 mg comprimate filmate  
vildagliptin/clorhidrat de metformină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJUL COLECTIV (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Icandra 50 mg/1000 mg comprimate filmate  
vildagliptin/clorhidrat de metformină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține vildagliptin 50 mg și clorhidrat de metformină 1000 mg (echivalent cu metformină 780 mg).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

60 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.  
A se păstra în ambalajul original (blister) pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

|                 |                                         |
|-----------------|-----------------------------------------|
| EU/1/08/484/016 | 120 comprimate filmate (PA/al/PVC/al)   |
| EU/1/08/484/017 | 180 comprimate filmate (PA/al/PVC/al)   |
| EU/1/08/484/018 | 360 comprimate filmate (PA/al/PVC/al)   |
| EU/1/08/484/052 | 120 comprimate filmate (PVC/PE/PVDC/al) |
| EU/1/08/484/053 | 180 comprimate filmate (PVC/PE/PVDC/al) |
| EU/1/08/484/054 | 360 comprimate filmate (PVC/PE/PVDC/al) |

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Icandra 50 mg/1000 mg

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**  
**CUTIE PENTRU AMBALAJE COLECTIVE (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Icandra 50 mg/1000 mg comprimate filmate  
vildagliptin/clorhidrat de metformină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține vildagliptin 50 mg și clorhidrat de metformină 1000 mg (echivalent cu metformină 780 mg).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

Ambalaj colectiv: 120 (2 ambalaje a 60) comprimate filmate.  
Ambalaj colectiv: 180 (3 ambalaje a 60) comprimate filmate.  
Ambalaj colectiv: 360 (6 ambalaje a 60) comprimate filmate.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.  
A se păstra în ambalajul original (blister) pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

|                 |                                         |
|-----------------|-----------------------------------------|
| EU/1/08/484/016 | 120 comprimate filmate (PA/al/PVC/al)   |
| EU/1/08/484/017 | 180 comprimate filmate (PA/al/PVC/al)   |
| EU/1/08/484/018 | 360 comprimate filmate (PA/al/PVC/al)   |
| EU/1/08/484/052 | 120 comprimate filmate (PVC/PE/PVDC/al) |
| EU/1/08/484/053 | 180 comprimate filmate (PVC/PE/PVDC/al) |
| EU/1/08/484/054 | 360 comprimate filmate (PVC/PE/PVDC/al) |

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Icandra 50 mg/1000 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

## **B. PROSPECTUL**

## **Prospect: Informații pentru utilizator**

**Icandra 50 mg/850 mg comprimate filmate**  
**Icandra 50 mg/1000 mg comprimate filmate**  
vildagliptin/clorhidrat de metformină

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Icandra și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Icandra
3. Cum să utilizați Icandra
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Icandra
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Icandra și pentru ce se utilizează**

Substanțele active din Icandra, vildagliptin și metformină, aparțin unui grup de medicamente numite „antidiabetice orale”.

Icandra se utilizează pentru tratarea pacienților adulți cu diabet zaharat de tip 2. Acest tip de diabet este numit și diabet zaharat insulino-independent. Icandra este utilizat atunci când diabetul nu poate fi controlat prin dietă și exerciții fizice singur și/sau împreună cu alte medicamente utilizate pentru tratarea diabetului zaharat (insulină sau medicamente de tip sulfoniluree).

Diabetul zaharat de tip 2 apare dacă organismul nu produce suficientă insulină sau dacă insulina pe care o produce organismul nu funcționează atât de bine cât ar trebui. Ade asemenea, cesta poate apare dacă organismul produce prea mult glucagon.

Atât insulina, cât și glucagonul sunt produse în pancreas. Insulina ajută la scăderea valorii glicemiei, în special după mese. Glucagonul stimulează producerea de zahăr de către ficat, determinând creșterea valorii zahărului din sânge.

#### **Cum acționează Icandra**

Ambele substanțe active, vildagliptin și metformină, ajută la controlarea valorii zahărului în sânge. Substanța, vildagliptin, acționează determinând pancreasul să producă mai multă insulină și mai puțin glucagon. Substanța, metformină, acționează ajutând organismul să folosească mai bine insulina. Acest medicament s-a dovedit că reduce concentrația de zahăr din sânge, ceea ce poate ajuta la prevenirea complicațiilor ce apar din cauza diabetului dumneavoastră.

## 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Icandra

### Nu utilizați Icandra

- dacă sunteți alergic la vildagliptin, metformină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6). Dacă presupuneți că puteți fi alergic la oricare dintre acestea, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza Icandra.
- dacă aveți diabet zaharat neținut sub control, de exemplu cu hiperglicemie severă (cantitate crescută de glucoză în sânge), greață, vărsături, diaree, scădere rapidă în greutate, acidoză lactică (vezi „Risc de acidoză lactică” de mai jos) sau cetoacidoză. Cetoacidoza este o afecțiune în care în sânge se acumulează substanțe numite „corpi cetonici” și care poate duce la precomă diabetică. Simptomele includ dureri de stomac, respirație rapidă și profundă, somnolență sau respirație care capătă un miros neobișnuit de fructe.
- dacă ați suferit recent un atac cardiac, dacă suferiți de insuficiență cardiacă, aveți probleme grave ale circulației sanguine sau dificultăți de respirație care pot fi un semn al problemelor cardiace.
- dacă funcționarea rinichilor dumneavoastră este sever redusă.
- dacă aveți o infecție severă sau sunteți grav deshidratat (ați pierdut multă apă din organism).
- dacă urmează să efectuați o radiografie cu o substanță de contrast (un anumit tip de radiografie care implică un colorant injectabil). De asemenea, vă rugăm să citiți informații despre aceasta la subpunctul „Atenționări și precauții”.
- dacă suferiți de probleme hepatice.
- în cazul în care consumați alcool etilic în exces (fie în fiecare zi, fie numai din când în când).
- dacă alăptați (vezi, de asemenea, „Sarcina și alăptarea”).

### Atenționări și precauții

#### Risc de acidoză lactică

Icandra poate cauza o reacție adversă foarte rară, dar foarte gravă, numită acidoză lactică, mai ales dacă rinichii dumneavoastră nu funcționează corect. Riscul de apariție a acidozei lactice este de asemenea crescut în caz de diabet zaharat neținut sub control, infecții grave, repaus alimentar prelungit sau consum de alcool etilic, deshidratare (vezi informațiile suplimentare de mai jos), probleme la nivelul ficatului și orice afecțiuni medicale în care o parte a corpului beneficiază de un aport redus de oxigen (de exemplu boală de inimă acută severă).

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului pentru instrucțiuni suplimentare.

**Încetați să luați Icandra pentru o perioadă scurtă dacă aveți o afecțiune care poate fi asociată cu deshidratare** (pierdere semnificativă de lichide din corp), de exemplu vărsături severe, diaree, febră, expunere la căldură sau dacă beți mai puține lichide decât în mod normal. Adresați-vă medicului pentru instrucțiuni suplimentare.

**Încetați să luați Icandra și adresați-vă imediat unui medic sau celui mai apropiat spital dacă manifestați unele dintre simptomele de acidoză lactică**, deoarece această afecțiune poate duce la comă.

Simptomele de acidoză lactică includ:

- vărsături
- dureri de stomac (dureri abdominale)
- crampe musculare
- o senzație generală de rău, cu oboseală severă
- dificultăți de respirație
- scădere a temperaturii corpului și a frecvenței bătăilor inimii

Acidoza lactică reprezintă o urgență medicală și trebuie tratată în spital.

**Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră pentru instrucțiuni suplimentare dacă:**

- Este cunoscut faptul că suferiți de o boală genetică ereditară care afectează mitocondriile (componentele celulare care produc energie), de exemplu sindrom MELAS (encefalopatie

mitochondrială, miopatie, acidoză lactică și episoade asemănătoare accidentului vascular cerebral) sau diabet zaharat matern ereditar și surditate (MIDD).

- Manifestați oricare dintre aceste simptome după ce ați început administrarea de metformin: convulsii, diminuare a capacităților cognitive, dificultăți legate de mișcările corpului, simptome care indică deteriorare a nervilor (de exemplu durere sau amorțire), migrenă și surditate.

Icandra nu este un substitut pentru insulină. Prin urmare, nu trebuie să vi se administreze Icandra pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1.

Înainte să utilizați Icandra, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă aveți sau ați avut o boală a pancreasului.

Înainte să utilizați Icandra, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați un medicament antidiabetic cunoscut sub denumirea de sulfoniluree. Este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să vă reducă doza de sulfoniluree atunci când o luați în asociere cu Icandra pentru a evita scăderea concentrației de glucoză din sânge (hipoglicemie).

Dacă ați luat vildagliptin înainte, dar a trebuit să întrerupeți tratamentul din cauza bolii hepatice, nu trebuie să luați acest medicament.

Leziunile cutanate diabetice reprezintă o complicație frecventă a diabetului zaharat. Sunteți sfătuit să respectați recomandările de îngrijire a pielii și a piciorului pe care vi le dau medicul dumneavoastră sau asistenta. De asemenea, sunteți sfătuit să acordați atenție specială apariției noilor pustule sau ulceratii, în timp ce luați Icandra. Dacă acestea apar, trebuie să vă adresați neapărat medicul dumneavoastră.

Dacă trebuie să vi se efectueze o intervenție chirurgicală majoră, trebuie să încetați să luați Icandra în timpul acesteia și un timp după procedură. Medicul dumneavoastră va decide când trebuie să încetați și când veți relua tratamentul cu Icandra.

Înainte de începerea tratamentului cu Icandra se va efectua un test de determinare a funcției ficatului dumneavoastră, la intervale de trei luni în primul an și periodic după aceea. Astfel, semnele unor valori mari ale enzimelor ficatului pot fi detectate cât mai curând posibil.

În timpul tratamentului cu Icandra, medicul dumneavoastră vă va verifica funcționarea rinichilor cel puțin o dată pe an sau mai frecvent, dacă sunteți vârstnic și/sau dacă funcția rinichilor dumneavoastră se deteriorează.

Medicul dumneavoastră vă va efectua periodic analize ale sângelui și urinei pentru a determina cantitatea de zahăr.

### **Copii și adolescenți**

Nu se recomandă utilizarea Icandra la copii și adolescenți cu vârsta de până la 18 ani.

### **Icandra împreună cu alte medicamente**

Dacă trebuie să vi se efectueze în fluxul de sânge o injecție cu o substanță de contrast care conține iod, de exemplu în contextul unei radiografii sau al unei scanări, trebuie să încetați să luați Icandra înaintea injecției sau la momentul acesteia. Medicul dumneavoastră va decide când trebuie să încetați și când veți relua tratamentul cu Icandra.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Este posibil să aveți nevoie de analize mai frecvente ale glicemiei și ale funcției rinichilor sau poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze doza de Icandra. Este important mai ales să menționați următoarele:

- glucocorticoizi utilizați, în general, pentru tratarea inflamațiilor
- beta-2 agoniști utilizați, în general, pentru tratarea tulburărilor respiratorii
- alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului zaharat

- medicamente care cresc cantitatea de urină eliminată (diuretice)
- medicamente utilizate pentru tratarea durerii și a inflamației (AINS și inhibitori COX-2, de exemplu ibuprofen și celecoxib)
- anumite medicamente pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute (inhibitori ECA și antagoniști ai receptorilor de angiotensină II)
- anumite medicamente care afectează tiroida, sau
- anumite medicamente care afectează sistemul nervos.
- anumite medicamente utilizate pentru tratarea anginei (de exemplu, ranolazină)
- anumite medicamente utilizate pentru tratarea infecției HIV (de exemplu dolutegravir)
- anumite medicamente utilizate pentru tratarea unui anumit tip de cancer tiroidian (cancer tiroidian medular) (de exemplu, vandetanib)
- anumite medicamente utilizate în arsuri la stomac și ulcere peptice (de exemplu cimetidină)

### **Icandra împreună cu alcool**

Evitați consumul excesiv de alcool etilic în timp ce luați Icandra, deoarece acesta poate crește riscul de acidoză lactică (vezi pct. „Atenționări și precauții”).

### **Sarcina și alăptarea**

- Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre riscul potențial al administrării Icandra în timpul sarcinii.
- Nu utilizați Icandra dacă sunteți gravidă sau alăptați (vezi și “Nu utilizați Icandra”).

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Dacă simțiți amețeli în timp ce utilizați Icandra, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje.

## **3. Cum să utilizați Icandra**

Cantitatea de Icandra pe care trebuie să o utilizeze diferite persoane variază în funcție de starea acestora. Medicul dumneavoastră vă va spune exact câte comprimate de Icandra trebuie să luați.

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de un comprimat filmat de 50 mg/850 mg sau de 50 mg/1000 mg, administrată de două ori pe zi.

Dacă funcționarea rinichilor dumneavoastră este redusă, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză mai mică. De asemenea, dacă luați un medicament antidiabetic cunoscut sub denumirea de sulfoniluree, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză mai mică.

Medicul dumneavoastră vă poate prescrie acest medicament pentru a-l lua singur sau împreună cu alte medicamente care scad concentrația de zahăr din sângele dumneavoastră.

### **Când și cum să luați Icandra**

- Înghițiți comprimatele întregi, cu un pahar cu apă.
- Luați un comprimat dimineața și pe celălalt seara cu sau imediat după masă. Administrarea comprimatelor imediat după masă va scădea riscul unei tulburări gastrice.

Continuați să respectați orice recomandări referitoare la regimul alimentar pe care vi le-a dat medicul dumneavoastră. În mod special, dacă urmați un regim alimentar diabetic de control al greutății, continuați acest regim în timpul administrării Icandra.

### **Dacă utilizați mai mult Icandra decât trebuie**

Dacă luați prea multe comprimate de Icandra, sau dacă altcineva ia comprimatele dumneavoastră, **discutați imediat cu un medic sau un farmacist**. Poate fi necesară îngrijire medicală. Dacă trebuie să mergeți la un medic sau la spital, luați cutia și acest prospect cu dumneavoastră.

### **Dacă uitați să utilizați Icandra**

Dacă uitați să luați un comprimat, luați-l la următoarea dumneavoastră masă, cu excepția cazului în care urmează oricum să luați unul în acel moment. Nu luați o doză dublă (două comprimate odată) pentru a compensa comprimatul uitat.

### **Dacă încetați să utilizați Icandra**

Continuați să luați acest medicament atâta timp cât vă prescrie medicul dumneavoastră pentru a vă putea controla nivelul de zahăr din sânge. Nu opriți administrarea Icandra decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să faceți asta. Dacă aveți întrebări despre cât timp trebuie să luați acest medicament, discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Trebuie să **întrerupeți tratamentul cu Icandra și să mergeți imediat la medicul dumneavoastră** dacă prezentați următoarele reacții adverse:

- **Acidoză lactică** (foarte rar: pot afecta până la 1 din 10000 persoane): Icandra poate cauza o reacție adversă foarte rară (poate afecta până la 1 utilizator din 10000), dar foarte gravă, numită acidoză lactică (vezi pct. „Atenționări și precauții”). Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să **încetați să luați Icandra și să vă adresați imediat unui medic sau celui mai apropiat spital**, deoarece acidoza lactică poate duce la comă.
- Edem angioneurotic (rar: pot afecta până la 1 din 1000 persoane): simptomele includ umflarea feței, limbii sau gâtului, dificultăți la înghițire, dificultăți ale respirației, apariția bruscă de erupții pe piele sau urticarie, deoarece pot indica o reacție numită „edem angioneurotic”.
- Boală hepatică (hepatită) (mai puțin frecventă: poate afecta până la 1 din 100 persoane): simptomele includ îngălbenirea pielii sau ochilor, greață, pierderea poftei de mâncare sau urina închisă la culoare, deoarece pot indica o boală hepatică (hepatită).
- Inflamația pancreasului (pancreatită) (mai puțin frecventă: poate afecta până la 1 din 100 persoane): simptomele includ durere severă și persistentă la nivelul abdomenului (zona stomacului), care poate merge spre spate, însoțită sau nu de greață și vărsături.

### **Alte reacții adverse**

Unii pacienți au avut următoarele reacții adverse când au utilizat Icandra:

- Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane): durere în gât, nas care curge, febră, erupție pe piele însoțită de mâncărime, transpirație excesivă, dureri articulare, amețală, durere de cap, tremor care nu poate fi controlat, constipație, greață (senzație de rău), vărsături, diaree, flatulență, arsuri la stomac, durere la nivelul stomacului și în jurul acestuia (durere abdominală).
- Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane): oboseală, slăbiciune, gust metalic, glicemie scăzută, pierdere a poftei de mâncare, umflare a mâinilor, gleznelor sau picioarelor (edem), frisoane, inflamație a pancreasului, dureri musculare.
- Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane): semne ale unor valori mari de acid lactic în sânge (cunoscute sub numele de acidoză lactică), cum sunt somnolență sau amețală, greață sau vărsături severe, dureri abdominale, bătăi cardiace neregulate sau puternice, respirație rapidă; înroșirea pielii, mâncărime; valori scăzute ale vitaminei B12 (paloare, oboseală, simptome mentale cum sunt confuzia sau tulburări de memorie).

După punerea pe piață a acestui medicament, au fost raportate și următoarele reacții adverse:

- Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile): descuamarea localizată a pielii sau vezicule, inflamație a vaselor de sânge (vasculită) care poate duce la erupții trecătoare pe piele sau pete roșii, rotunde, punctiforme, plate sub suprafața pielii sau vânătași.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Icandra**

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
- A se păstra în ambalajul original (blister) pentru a fi protejat de umiditate.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Icandra**

- Substanțele active sunt vildagliptin și clorhidrat de metformină.
- Fiecare comprimat filmat de Icandra 50 mg/850 mg conține vildagliptin 50 mg și clorhidrat de metformină 850 mg (echivalent cu metformină 660 mg).
- Fiecare comprimat filmat de Icandra 50 mg/1000 mg conține vildagliptin 50 mg și clorhidrat de metformină 1000 mg (echivalent cu metformină 780 mg).
- Celelalte componente sunt: hidroxipropilceluloză, stearat de magneziu, hipromeloză, dioxid de titan (E 171), oxid galben de fer (E 172), macrogol 4000 și talc.

### **Cum arată Icandra și conținutul ambalajului**

Comprimatele filmate Icandra 50 mg/850 mg sunt comprimate ovale, de culoare galbenă, inscripționate cu „NVR” pe o față și „SEH” pe cealaltă.

Comprimatele filmate de Icandra 50 mg/1000 mg sunt comprimate ovale, de culoare galben-închis, inscripționate cu „NVR” pe o față și „FLO” pe cealaltă.

Icandra este disponibil în cutii conținând 10, 30, 60, 120, 180 sau 360 comprimate filmate și în ambalaje colective care conțin 120 (2x60), 180 (3x60) sau 360 (6x60) comprimate filmate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj și concentrațiile să fie disponibile în țara dumneavoastră.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

**Fabricantul**

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

**Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC**

Verovškova ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovenia

**Novartis Farmacéutica, S.A.**

Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Spania

**Novartis Pharma GmbH**

Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Nürnberg  
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Magyarország**

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

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**España**

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

**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

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>