Fachinformation

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Sitagliptin/Metformin Heumann 50 mg/1000 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält Sitagliptinhydrochlorid 1 H_2O, entsprechend 50 mg Sitagliptin und 1000 mg Metforminhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette (Tablette).

Kapselförmige, gelbe Filmtablette mit der Prägung „S19“ und Bruchkerbeauf einer Seite und „H“ auf der anderen Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Für erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus:

Sitagliptin/Metformin Heumann ist zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten indiziert, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin und Metformin behandelt werden.

Sitagliptin/Metformin Heumann ist in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (z. B. als Dreifachtherapie) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken.

Sitagliptin/Metformin Heumann ist als Dreifachtherapie in Kombination mit einem Peroxisomal-Proliferator-activated-Receptor-gamma(PPARγ)-Agonisten (d. h. einem Thiazolidindion) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen die jeweils höchste vertragene Dosis von Metformin und einem PPARγ-Agonisten nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken.

Sitagliptin/Metformin Heumann ist auch zusätzlich zu Insulin (d. h. als Dreifachtherapie) indiziert als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis der blutzuckersenkenden Therapie mit Sitagliptin/Metformin Heumann sollte individuell auf Basis des bisherigen Therapieregimes des Patienten, je nach Wirksamkeit und Verträglichkeit festgelegt werden, ohne die empfohlene Tageshöchstdosis von 100 mg Sitagliptin zu überschreiten.

Erwachsene mit normaler Nierenfunktion (GFR ≥ 90 ml/min)

Patienten, die mit der Maximaldosis einer Metformin-Monotherapie unzureichend eingestellt sind

Die übliche Anfangsdosis sollte sich bei Patienten, deren Blutzucker mit Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert ist, aus Sitagliptin in einer Dosierung von zweimal täglich 50 mg (100 mg Gesamttagesdosis) sowie der bisherigen Metformin-Dosierung ergeben.

Patienten, die von einer Kombination der jeweiligen Einzelwirkstoffe Sitagliptin und Metformin umgestellt werden

Bei den Patienten, die bereits eine Kombination der jeweiligen einzelnen Wirkstoffe Sitagliptin und Metformin erhalten haben, sollte die Umstellung auf Sitagliptin/Metformin Heumann initial mit den bisher eingenommenen Dosierungen von Sitagliptin und Metformin erfolgen.

Patienten, die mit einer Zweifachtherapie bestehend aus der vertragenen Maximaldosis Metformin und einem Sulfonylharnstoff unzureichend eingestellt sind

Die Dosierung sollte Sitagliptin in einer Dosierung von zweimal täglich 50 mg (100 mg Gesamttagesdosis) und eine Metformin-Dosis, die etwa der bisherigen Dosis entspricht, enthalten. Falls Sitagliptin/Metformin Heumann in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff gegeben wird, kann eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffs erforderlich sein, um das Risiko für Hypoglykämien zu senken (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, die mit einer Zweifachtherapie bestehend aus der vertragenen Maximaldosis Metformin und einem PPARγ-Agonisten unzureichend eingestellt sind

Die Dosierung sollte Sitagliptin in einer Dosierung von zweimal täglich 50 mg (100 mg Gesamttagesdosis) und eine Metformin-Dosis, die etwa der bisherigen Dosis entspricht, enthalten.

Patienten, die durch eine Zweifachtherapie bestehend aus Insulin und der maximal vertragenen Dosis Metformin unzureichend eingestellt sind

Die Dosierung sollte Sitagliptin in einer Dosis von zweimal täglich 50 mg (100 mg Gesamttagesdosis) enthalten und eine Metformin-Dosis, die etwa der bisherigen entspricht. Wenn Sitagliptin/Metformin Heumann in Kombination mit Insulin angewendet wird, kann eine niedrigere Insulindosis erforderlich sein, um das Risiko für Hypoglykämien zu senken (siehe Abschnitt 4.4).

Um die verschiedenen Dosen von Metformin zu erreichen, ist Sitagliptin/Metformin Heumann in Stärken mit 50 mg Sitagliptin und jeweils 850 mg Metforminhydrochlorid oder 1 000 mg Metforminhydrochlorid erhältlich.

Alle Patienten sollten ihre empfohlene Diät mit einer angemessenen Verteilung der Kohlenhydratzufuhr während des Tages fortführen.

Spezielle Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] ≥ 60 ml/min) ist keine Dosisanpassung notwendig. Vor Beginn der Behandlung mit Metformin-haltigen Arzneimitteln und danach mindestens einmal jährlich sollte die GFR ermittelt werden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer weiteren Progression der Nierenfunktionsstörung und bei älteren Patienten sollte die Nierenfunktion häufiger, z. B. alle 3 – 6 Monate, kontrolliert werden.

Die maximale Tagesdosis von Metformin sollte möglichst auf 2 – 3 Dosen pro Tag aufgeteilt werden. Bevor die Einleitung einer Behandlung mit Metformin bei Patienten mit einer GFR < 60 ml/min erwogen wird, sollten Faktoren, die das Risiko einer Lactatazidose erhöhen können (siehe Abschnitt 4.4), überprüft werden.

Falls keine angemessene Stärke von Sitagliptin/Metformin Heumann erhältlich ist, sollten statt der Fixdosiskombination die Einzelsubstanzen angewendet werden.

GFR ml/min	**Metformin**	**Sitagliptin**
60 – 89	*Die maximale Tagesdosis beträgt 3 000 mg. Eine Dosisreduktion kann in Abhängigkeit von der Abnahme der Nierenfunktion in Betracht gezogen werden.*	*Die maximale Tagesdosis beträgt 100 mg.*
45 – 59	*Die maximale Tagesdosis beträgt 2 000 mg. Die Anfangsdosis beträgt höchstens die Hälfte der Maximaldosis.*	*Die maximale Tagesdosis beträgt 100 mg.*
30 – 44	*Die maximale Tagesdosis beträgt 1 000 mg. Die Anfangsdosis beträgt höchstens die Hälfte der Maximaldosis.*	*Die maximale Tagesdosis beträgt 50 mg.*
< 30	*Metformin ist kontraindiziert.*	*Die maximale Tagesdosis beträgt 25 mg.*

Leberfunktionsstörung

Sitagliptin/Metformin Heumann darf nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung eingesetzt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Menschen

Da Metformin und Sitagliptin renal eliminiert werden, sollte Sitagliptin/Metformin Heumann mit zunehmendem Alter der Patienten mit vermehrter Vorsicht angewendet werden. Eine Überwachung der Nierenfunktion ist angezeigt, um eine mit Metformin assoziierte Lactatazidose zu verhindern, insbesondere bei älteren Menschen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Sitagliptin/Metformin Heumann darf bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der Wirksamkeit bestehen. Die derzeit verfügbaren

Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben. Sitagliptin/Metformin wurde bei pädiatrischen Patienten unter 10 Jahren nicht untersucht.

Art der Anwendung
Sitagliptin/Metformin Heumann sollte zweimal täglich zu den Mahlzeiten eingenommen werden, um die mit Metformin assoziierten gastrointestinalen Nebenwirkungen zu reduzieren.

4.3 Gegenanzeigen

Sitagliptin/Metformin Heumann ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)
- jeder Art von akuter metabolischer Azidose (z. B. Lactatazidose, diabetische Ketoazidose)
- diabetischem Präkoma
- schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min) (siehe Abschnitt 4.4)
- akuten Erkrankungen, welche die Nierenfunktion beeinträchtigen können, wie:
  - Dehydratation
  - schweren Infektionen
  - Schock
  - intravaskuläre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln (siehe Abschnitt 4.4)
- akuten oder chronischen Erkrankungen, die eine Gewebehypoxie verursachen können, wie:
  - Herz- oder Lungeninsuffizienz
  - kürzlich erlittener Myokardinfarkt
  - Schock
- Leberfunktionsstörung
- akuter Alkoholvergiftung, Alkoholismus
- Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

<u>Allgemeine Hinweise</u>
Sitagliptin/Metformin Heumann sollte nicht bei Typ-1-Diabetikern eingesetzt werden und darf nicht zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden.

<u>Akute Pankreatitis</u>
Die Anwendung von DPP-4-Inhibitoren wurde mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Die Patienten sollten informiert werden, dass anhaltende starke Bauchschmerzen das charakteristische Symptom einer akuten Pankreatitis sein können. Nach Absetzen von Sitagliptin wurde ein Abklingen der Pankreatitis beobachtet (mit oder ohne supportive Behandlung), aber es wurde auch über sehr seltene schwerwiegende Fälle nekrotisierender oder hämorrhagischer Pankreatitis und/oder Todesfälle berichtet. Bei Verdacht auf eine Pankreatitis sind Sitagliptin/Metformin Heumann sowie andere potentiell eine Pankreatitis verursachende Arzneimittel abzusetzen; im Falle der Bestätigung einer akuten Pankreatitis ist die Therapie mit Sitagliptin/Metformin Heumann nicht wieder aufzunehmen. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Krankengeschichte ist Vorsicht geboten.

Lactatazidose
Lactatazidose, eine sehr seltene, aber schwerwiegende metabolische Komplikation, tritt am häufigsten bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion oder kardiorespiratorischer Erkrankung oder Sepsis auf. Bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion kommt es zur Kumulation von Metformin, die das Risiko einer Lactatazidose erhöht.

In Fällen von Dehydratation (schwerer Diarrhö oder Erbrechen, Fieber oder verminderter Flüssigkeitsaufnahme) sollte Metformin vorübergehend abgesetzt und möglichst Kontakt mit einem Arzt aufgenommen werden.

Eine Behandlung mit Arzneimitteln, die die Nierenfunktion akut beeinträchtigen können (wie z. B. Antihypertonika, Diuretika und NSAR) sollte bei mit Metformin behandelten Patienten mit Vorsicht eingeleitet werden. Weitere Risikofaktoren für eine Lactatazidose sind übermäßiger Alkoholkonsum, Leberfunktionsstörung, schlecht eingestellter Diabetes, Ketose, langes Fasten und alle mit Hypoxie assoziierten Erkrankungen sowie die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die eine Lactatazidose verursachen können (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Patienten und/oder ihre Betreuer sollten auf das Risiko einer Lactatazidose hingewiesen werden. Eine Lactatazidose ist gekennzeichnet durch azidotische Dyspnoe, Abdominalschmerzen, Muskelkrämpfe, Asthenie und Hypothermie, gefolgt von Koma. Bei vermuteten Symptomen muss der Patient die Einnahme von Metformin beenden und umgehend einen Arzt aufsuchen. Diagnostische Laborwerte sind ein verringerter pH-Wert des Blutes (< 7,35), erhöhte Lactatplasmaspiegel (> 5 mmol/l) sowie eine Erhöhung der Anionenlücke und des Lactat/Pyruvat-Quotienten.

Patienten mit bekannter oder vermuteter mitochondrialer Erkrankung
Bei Patienten mit bekannter mitochondrialer Erkrankung wie Mitochondrialer Enzephalomyopathie mit Lactatazidose und schlaganfallähnlichen Episoden (MELAS-Syndrom) und maternal vererbter Diabetes mit Hörverlust (MIDD) wird die Anwendung von Metformin nicht empfohlen, da das Risiko einer Exazerbation der Lactatazidose und neurologischer Komplikationen besteht, was zu einer Verschlechterung der Krankheit führen könnte.
Treten nach der Einnahme von Metformin Anzeichen und Symptome auf, die auf MELAS-Syndrom oder MIDD hindeuten, ist die Behandlung mit Metformin unverzüglich abzusetzen und eine sofortige diagnostische Untersuchung einzuleiten.

Nierenfunktion
Die GFR sollte vor Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen ermittelt werden (siehe Abschnitt 4.2). Metformin darf bei Patienten mit einer GFR < 30 ml/min nicht angewendet und sollte in Situationen, die die Nierenfunktion verändern, vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Hypoglykämien
Bei Patienten, die Sitagliptin/Metformin Heumann in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Insulin erhalten, kann das Risiko einer Hypoglykämie bestehen. Daher kann eine Dosisreduktion des Sulfonylharnstoffs oder Insulins notwendig sein.

Überempfindlichkeitsreaktionen
Nach Markteinführung wurde von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen bei Patienten, die mit Sitagliptin behandelt wurden, berichtet, einschließlich anaphylaktischer Schock, Angioödem und

exfoliative Hauterkrankungen wie Stevens-Johnson-Syndrom. Diese Reaktionen traten innerhalb der ersten 3 Monate nach Therapiebeginn mit Sitagliptin auf; einigen Berichten zufolge bereits nach der ersten Dosis. Falls eine Überempfindlichkeitsreaktion vermutet wird, ist Sitagliptin/Metformin Heumann abzusetzen, andere potentielle Ursachen für diese Reaktion sind abzuklären und eine alternative Diabetes-Behandlung ist einzuleiten (siehe Abschnitt 4.8).

Bullöses Pemphigoid
Nach Markteinführung wurde bei Patienten unter DPP-4-Inhibitoren einschließlich Sitagliptin über das Auftreten eines bullösen Pemphigoids berichtet. Falls ein Verdacht auf bullöses Pemphigoid besteht, ist Sitagliptin/Metformin Heumann abzusetzen.

Chirurgische Eingriffe
Sitagliptin/Metformin Heumann muss zur Zeit einer Operation unter Allgemein-, Spinal- oder Epiduralanästhesie abgesetzt werden. Die Therapie darf nicht früher als 48 Stunden nach der Operation oder nach Wiederaufnahme der oralen Ernährung und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat.

Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel
Die intravaskuläre Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel kann zu einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie führen. Dies kann eine Metformin-Kumulation zur Folge haben und das Risiko einer Lactatazidose erhöhen. Die Behandlung mit Sitagliptin/Metformin Heumann muss im Vorfeld oder zum Zeitpunkt des bildgebenden Verfahrens unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Veränderung im klinischen Zustand von Patienten, deren Typ-2-Diabetes mellitus bisher unter Kontrolle war:
Wenn ein Patient mit Typ-2-Diabetes mellitus, der unter Sitagliptin/Metformin Heumann bereits gut eingestellt war, abnorme Laborwerte oder klinische Erkrankungen entwickelt (insbesondere unklare oder schlecht zu definierende Krankheiten), sollte er umgehend auf eine Ketoazidose oder Lactatazidose untersucht werden. Dazu sind die Serum-Elektrolyte, Ketone, der Blutzucker sowie, falls angezeigt, der pH-Wert des Bluts, der Lactat-, Pyruvat- und Metformin-Spiegel zu bestimmen. Sobald eine Azidose vorliegt, in jeglicher Form, muss die Behandlung sofort abgesetzt werden und andere entsprechende korrektive Maßnahmen sind zu ergreifen.

Vitamin B_{12}-Mangel
Metformin kann den Vitamin B_{12}-Serumspiegel senken. Das Risiko eines niedrigen Vitamin B_{12}-Spiegels steigt mit zunehmender Metformin-Dosis, Behandlungsdauer und/oder bei Patienten mit Risikofaktoren, von denen bekannt ist, dass sie einen Vitamin B_{12}-Mangel verursachen. Bei Verdacht auf einen Vitamin B_{12}-Mangel (wie z. B. bei Anämie oder Neuropathie) sollten die Vitamin B_{12}-Serumspiegel überwacht werden. Eine regelmäßige Vitamin B_{12}-Überwachung könnte bei Patienten mit Risikofaktoren für einen Vitamin B_{12}-Mangel erforderlich sein. Die Metformin-Therapie sollte so lange fortgesetzt werden, wie sie toleriert wird und nicht kontraindiziert ist. Eine geeignete Korrekturbehandlung für Vitamin B_{12}-Mangel sollte im Einklang mit den aktuellen klinischen Leitlinien erfolgen.

Sitagliptin/Metformin Heumann enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gemeinsame Anwendung mehrfacher Dosen von Sitagliptin (50 mg zweimal täglich) und Metformin (1 000 mg zweimal täglich) führte bei Typ-2-Diabetikern nicht zu relevanten Veränderungen der Pharmakokinetik von Sitagliptin oder Metformin.

Mit Sitagliptin/Metformin wurden keine pharmakokinetischen Interaktionsstudien durchgeführt; allerdings liegen solche Studien für die einzelnen Wirkstoffe, Sitagliptin und Metformin, vor.

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

Alkohol

Alkoholvergiftung ist mit einem erhöhten Risiko für eine Lactatazidose assoziiert, insbesondere in Zusammenhang mit Fasten, Mangelernährung oder Leberfunktionsstörung.

Jodhaltige Kontrastmittel

Die Behandlung mit Sitagliptin/Metformin Heumann muss im Vorfeld oder zum Zeitpunkt des bildgebenden Verfahrens unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Kombinationen, bei denen Vorsicht geboten ist

Einige Arzneimittel können die Nierenfunktion ungünstig beeinflussen und dadurch das Risiko einer Lactatazidose erhöhen, wie z. B. NSAR einschließlich selektiver Cyclooxygenase(COX)-2-Hemmer, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und Diuretika, insbesondere Schleifendiuretika. Zu Beginn der Behandlung mit solchen Arzneimitteln oder bei ihrer Anwendung in Kombination mit Metformin ist eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.

Die gemeinsame Anwendung mit Arzneimitteln, die mit den an der Ausscheidung von Metformin beteiligten, üblichen renalen tubulären Transportsystemen interferieren (z. B. Organischer Kationentransporter-2 [OCT2]/„multidrug and toxin extrusion“ [MATE]-Inhibitoren wie Ranolazin, Vandetanib, Dolutegravir sowie Cimetidin) könnten die systemische Exposition von Metformin und damit das Risiko für eine Lactatazidose erhöhen. Nutzen und Risiko einer gemeinsamen Anwendung sind abzuwägen. Daher sollten eine engmaschige Kontrolle des Blutzuckers, eine Dosisanpassung innerhalb des empfohlenen Dosierungsbereichs und Änderungen der Diabetesbehandlung in Betracht gezogen werden, wenn gleichzeitig solche Arzneimittel gegeben werden.

Glucocorticoide (systemisch und topisch gegeben), Beta-2-Agonisten und Diuretika besitzen eine intrinsische hyperglykämische Wirkung. Der Patient sollte darüber informiert sein und sein Blutzucker sollte häufiger kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn der Behandlung mit solchen Arzneimitteln. Falls erforderlich, sollte die Dosis des Antidiabetikums während der Therapie mit dem zusätzlichen Arzneimittel sowie bei dessen Absetzen angepasst werden.

ACE-Hemmer können den Blutzuckerspiegel senken. Falls erforderlich, sollte die Dosis des Antidiabetikums während der Therapie mit dem zusätzlichen Arzneimittel sowie bei dessen Absetzen angepasst werden.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Sitagliptin
Die nachstehend beschriebenen *in-vitro*-Daten und klinischen Daten legen nahe, dass das Risiko für klinisch relevante Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel gering ist.

In-vitro-Studien wiesen darauf hin, dass primär CYP3A4, unter Beteiligung von CYP2C8, das für die begrenzte Metabolisierung von Sitagliptin verantwortliche Enzym ist. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion spielt die Metabolisierung, einschließlich der über CYP3A4, nur eine geringe Rolle für die Clearance von Sitagliptin. Die Metabolisierung könnte jedoch bei schwerer oder terminaler Niereninsuffizienz eine wichtigere Rolle bei der Ausscheidung von Sitagliptin spielen. Daher ist es möglich, dass potente CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Clarithromycin) die Pharmakokinetik von Sitagliptin bei Patienten mit schwerer oder terminaler Niereninsuffizienz verändern. Der Einfluss potenter CYP3A4-Inhibitoren bei Niereninsuffizienz wurde noch nicht in einer klinischen Studie untersucht.

In-vitro-Studien zum Transport zeigten, dass Sitagliptin ein Substrat für p-Glykoprotein und den organischen Anionentransporter-3 (OAT-3) ist. Der OAT-3-vermittelte Transport von Sitagliptin wurde *in-vitro* durch Probenecid gehemmt; das Risiko klinisch relevanter Wechselwirkungen wird jedoch als gering eingeschätzt. Die gleichzeitige Anwendung mit OAT-3-Inhibitoren wurde noch nicht *in-vivo* untersucht.

Ciclosporin: Eine Studie untersuchte die Wirkung von Ciclosporin, einem starken p-Glykoprotein-Inhibitor, auf die Pharmakokinetik von Sitagliptin. Die gemeinsame Anwendung einer oralen Einzeldosis von 100 mg Sitagliptin und einer oralen Einzeldosis von 600 mg Ciclosporin vergrößerte die AUC von Sitagliptin um ca. 29 % und seine C_{max} um ca. 68 %. Diesen Veränderungen der Pharmakokinetik von Sitagliptin wurde keine klinische Relevanz beigemessen. Die renale Clearance von Sitagliptin wurde nicht in relevantem Ausmaß beeinflusst. Daher sollten mit anderen p-Glykoprotein-Inhibitoren keine relevanten Wechselwirkungen zu erwarten sein.

Wirkung von Sitagliptin auf andere Arzneimittel
Digoxin: Sitagliptin hatte eine geringe Wirkung auf die Plasmakonzentrationen von Digoxin. Nach der Gabe von 0,25 mg Digoxin mit 100 mg Sitagliptin pro Tag über 10 Tage vergrößerte sich die Plasma-AUC von Digoxin um durchschnittlich 11 %, die Plasma-C_{max} stieg um durchschnittlich 18 %. Für Digoxin wird keine Dosisanpassung empfohlen. Risiko-Patienten für eine Digoxin-Toxizität sollten jedoch unter einer gemeinsamen Behandlung mit Sitagliptin und Digoxin entsprechend überwacht werden.

In-vitro-Daten legen nahe, dass Sitagliptin CYP450-Isoenzyme weder hemmt noch induziert. Sitagliptin hatte in klinischen Studien keinen relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Metformin, Glibenclamid, Simvastatin, Rosiglitazon, Warfarin oder oralen Kontrazeptiva, was *in-vivo* zeigt, dass Sitagliptin eine geringe Neigung zu Wechselwirkungen mit Substraten von CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 und organischen Kationentransportern (organic cationic transporter, OCT) hat.
Sitagliptin könnte p-Glykoprotein *in-vivo* leicht hemmen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Sitagliptin bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität bei hohen Dosen von Sitagliptin gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die begrenzten Daten, die vorliegen, lassen vermuten, dass die Anwendung von Metformin bei schwangeren Frauen nicht mit einem erhöhten Risiko für angeborene Missbildungen assoziiert ist. Tierexperimentelle Studien mit Metformin zeigten keine schädlichen Effekte auf Schwangerschaft, embryonale oder fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Sitagliptin/Metformin Heumann sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Wenn eine Patientin einen Kinderwunsch hat oder schwanger wird, sollte die Behandlung unterbrochen werden und die Patientin so schnell wie möglich auf eine Therapie mit Insulin umgestellt werden.

Stillzeit
Es wurden keine Studien zu säugenden Tieren mit der Kombination der Wirkstoffe dieses Arzneimittels durchgeführt. In tierexperimentellen Studien, die zu den einzelnen Wirkstoffen durchgeführt wurden, wurde jedoch gezeigt, dass sowohl Sitagliptin als auch Metformin in die Milch säugender Ratten übergehen. Metformin geht in kleinen Mengen in die menschliche Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob Sitagliptin in die menschliche Muttermilch übergeht. Daher darf Sitagliptin/Metformin Heumann während der Stillzeit nicht eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität
Daten aus tierexperimentellen Studien legen keine schädlichen Auswirkungen einer Behandlung mit Sitagliptin auf die männliche und weibliche Fertilität nahe. Vergleichbare Daten beim Menschen liegen nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sitagliptin/Metformin Heumann hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch sollte man bei Fahrtätigkeit oder beim Bedienen von Maschinen beachten, dass über Schwindel und Schläfrigkeit unter Sitagliptin berichtet wurde.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass bei Einnahme von Sitagliptin/Metformin Heumann in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin ein Risiko für eine Hypoglykämie besteht.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Mit Sitagliptin/Metformin Tabletten wurden keine klinischen Therapiestudien durchgeführt. Es wurde jedoch die Bioäquivalenz von Sitagliptin/Metformin mit gleichzeitiger Anwendung von Sitagliptin und Metformin nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.2). Es wurden schwerwiegende Nebenwirkungen einschließlich Pankreatitis und Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Hypoglykämien wurden in der Kombination mit Sulfonylharnstoffen (13,8 %) und Insulin (10,9 %) berichtet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
<u>Sitagliptin und Metformin</u>
Nebenwirkungen sind nachfolgend gemäß der MedDRA-Terminologie nach Organklassen und der absoluten Häufigkeit (Tabelle 1) angegeben.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1 000, < 1/100
Selten	≥ 1/10 000, < 1/1 000
Sehr selten	< 1/10 000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Tabelle 1: Häufigkeit der Nebenwirkungen von Sitagliptin und Metformin allein in placebokontrollierten klinischen Studien und nach Markteinführung

Nebenwirkung	**Häufigkeit der Nebenwirkung**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Thrombozytopenie	Selten
Erkrankungen des Immunsystems	
Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen[*,†]	Häufigkeit nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Hypoglykämie[†]	Häufig
Vitamin B_{12} erniedrigt/Mangel[†]	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	
Somnolenz	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	
Interstitielle Lungenkrankheit[*]	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Diarrhö	Gelegentlich
Übelkeit	Häufig
Flatulenz	Häufig
Obstipation	Gelegentlich
Schmerzen im Oberbauch	Gelegentlich
Erbrechen	Häufig
Akute Pankreatitis[*,†,‡]	Häufigkeit nicht bekannt
Letale und nicht letale hämorrhagische und nekrotisierende Pankreatitis[*,†]	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Pruritus[*]	Gelegentlich
Angioödem[*,†]	Häufigkeit nicht bekannt
Hautausschlag[*,†]	Häufigkeit nicht bekannt
Urtikaria[*,†]	Häufigkeit nicht bekannt

Nebenwirkung	Häufigkeit der Nebenwirkung
Kutane Vaskulitis*,†	Häufigkeit nicht bekannt
Exfoliative Hauterkrankungen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom *,†	Häufigkeit nicht bekannt
Bullöses Pemphigoid*	Häufigkeit nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Arthralgie*	Häufigkeit nicht bekannt
Myalgie*	Häufigkeit nicht bekannt
Schmerzen in den Extremitäten*	Häufigkeit nicht bekannt
Rückenschmerzen*	Häufigkeit nicht bekannt
Arthropathie*	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Nierenfunktionsstörungen*	Häufigkeit nicht bekannt
Akutes Nierenversagen*	Häufigkeit nicht bekannt

* Nach Markteinführung identifizierte Nebenwirkungen

† Siehe Abschnitt 4.4

‡ Siehe unten: *TECOS Kardiovaskuläre Sicherheitsstudie*

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Einige Nebenwirkungen wurden häufiger in Studien über die Anwendung von Sitagliptin und Metformin in Kombination mit anderen Antidiabetika als in Studien über eine Anwendung von Sitagliptin und Metformin allein beobachtet. Dazu gehörten beispielsweise Hypoglykämien (Häufigkeit: sehr häufig zusammen mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin), Obstipation (häufig mit Sulfonylharnstoffen), periphere Ödeme (häufig mit Pioglitazon), sowie Kopfschmerzen und Mundtrockenheit (gelegentlich mit Insulin).

Sitagliptin

In Monotherapiestudien unter 100 mg Sitagliptin einmal täglich im Vergleich zu Placebo wurden folgende Nebenwirkungen berichtet: Kopfschmerzen, Hypoglykämie, Obstipation und Schwindel.

Unter diesen Patienten traten ungeachtet eines Kausalzusammenhangs mit dem Arzneimittel bei mindestens 5 % der Patienten Infektionen der oberen Atemwege und Nasopharyngitis auf. Darüber hinaus wurde gelegentlich über Osteoarthrose und Schmerzen in den Extremitäten berichtet (die Häufigkeit unter Sitagliptin lag > 0,5 % über der in der Kontrollgruppe).

Metformin

Gastrointestinale Symptome wurden sehr häufig in klinischen Studien und nach Markteinführung bei Metformin berichtet. Gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Schmerzen im Oberbauch und Appetitverlust treten am häufigsten zu Behandlungsbeginn auf und bilden sich in den meisten Fällen spontan zurück. Weitere Nebenwirkungen in Zusammenhang mit Metformin umfassen metallischen Geschmack (häufig); Lactatazidose, Leberfunktionsstörungen, Hepatitis, Urtikaria, Erythem und Pruritus (sehr selten). Die Häufigkeiten basieren auf den verfügbaren Informationen aus der Produktinformation von Metformin in der EU.

Kinder und Jugendliche

In klinischen Studien mit Sitagliptin/Metformin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus war das Nebenwirkungsprofil im Allgemeinen mit dem bei

erwachsenen Patienten beobachteten Nebenwirkungsprofil vergleichbar. Die Anwendung von Sitagliptin war bei Kindern und Jugendlichen ungeachtet einer Hintergrundmedikation mit Insulin mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko verbunden.

TECOS kardiovaskuläre Sicherheitsstudie
Die Studie zur Untersuchung kardiovaskulärer Endpunkte unter Sitagliptin (TECOS, *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with sitagliptin*) schloss in der „Intention-to-Treat Population" 7 332 Patienten, die mit Sitagliptin 100 mg pro Tag behandelt wurden (oder 50 mg pro Tag, falls die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) zu Studienbeginn bei ≥ 30 und < 50 ml/min/1,73 m^2 lag) sowie 7 339 Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, ein. Beide Behandlungen wurden zusätzlich zu einer Standardversorgung, die hinsichtlich HbA_{1c}-Zielwerts und kardiovaskulärer Risikofaktoren den lokalen Therapierichtlinien angepasst war, gegeben. Die Gesamtinzidenz schwerwiegender Nebenwirkungen war bei den Patienten unter Sitagliptin und den Patienten unter Placebo ähnlich.

In der „Intention-to-Treat Population" betrug die Inzidenz schwerer Hypoglykämien bei den Patienten, die bei Studieneinschluss Insulin und/oder Sulfonylharnstoff erhielten 2,7 % unter Behandlung mit Sitagliptin und 2,5 % unter Behandlung mit Placebo. Bei den Patienten, die bei Studieneinschluss weder Insulin noch Sulfonylharnstoff erhielten, betrug die Inzidenz schwerer Hypoglykämien 1,0 % unter Behandlung mit Sitagliptin und 0,7 % unter Behandlung mit Placebo. Die Inzidenz medizinisch bestätigter Ereignisse von Pankreatitis betrug 0,3 % unter Behandlung mit Sitagliptin und 0,2 % bei Patienten unter Placebo.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Rahmen kontrollierter klinischer Studien mit gesunden Probanden wurden Einzeldosen von bis zu 800 mg Sitagliptin gegeben. Minimale QTc-Verlängerungen, die nicht als klinisch relevant erachtet wurden, wurden in einer Studie unter einer Dosis von 800 mg Sitagliptin beobachtet. Es gibt keine Erfahrungen mit Dosen über 800 mg aus klinischen Studien. In Dosisfindungsstudien der Phase I wurden keine dosisabhängigen klinischen Nebenwirkungen von Sitagliptin bei Dosierungen bis zu 600 mg täglich über Zeiträume bis zu 10 Tagen und 400 mg täglich über Zeiträume bis zu 28 Tagen beobachtet.

Bei starker Überdosierung von Metformin (oder gleichzeitig bestehenden Risikofaktoren für eine Lactatazidose) kann es zu einer Lactatazidose kommen, einem medizinischen Notfall, der stationär behandelt werden muss. Die wirksamste Methode zur Entfernung von Lactat und Metformin ist die Hämodialyse.

In klinischen Studien wurden ca. 13,5 % einer Dosis während einer 3 – 4-stündigen Hämodialyse entfernt. Eine verlängerte Dialyse kann in Betracht gezogen werden, wenn dies klinisch angebracht ist. Es ist nicht bekannt, ob Sitagliptin durch Peritonealdialyse zu entfernen ist.

Im Fall einer Überdosierung sollten die üblichen supportiven Maßnahmen ergriffen werden, z. B. nicht resorbierte Substanz aus dem Gastrointestinaltrakt entfernen, den Patienten klinisch überwachen (einschließlich der Erstellung eines EKGs) und evtl. erforderliche unterstützende Behandlungen einleiten.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Kombinationen oraler Antidiabetika, ATC-Code: A10BD07

Sitagliptin/Metformin Heumann enthält eine Kombination zweier Antidiabetika mit komplementären Wirkmechanismen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Typ-2-Diabetikern: Sitagliptin, ein Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP-4-)Inhibitor und Metforminhydrochlorid, ein Vertreter der Substanzklasse der Biguanide.

Sitagliptin

Wirkmechanismus

Sitagliptin ist ein oral wirksamer, potenter und hoch selektiver Inhibitor des Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP-4)-Enzyms zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus. Die DPP-4-Inhibitoren sind eine Substanzklasse, die als Inkretinverstärker wirken. Durch die Hemmung von DPP-4 erhöht Sitagliptin die Spiegel von zwei bekannten aktiven Inkretinhormonen: Glucagon-like-Peptid-1 (GLP-1) und Glucose-dependent insulinotropic Polypeptid (GIP). Die Inkretine sind Teil eines endogenen Systems, das bei der physiologischen Regulation der Glucosehomöostase eine Rolle spielt. Wenn die Blutzuckerspiegel normal oder erhöht sind, erhöhen GLP-1 und GIP die Insulinsynthese und -freisetzung aus den Beta-Zellen des Pankreas. Zusätzlich senkt GLP-1 die Glucagon-Freisetzung aus den Alpha-Zellen des Pankreas und führt so zu einer verminderten hepatischen Glucoseproduktion. Wenn die Blutzuckerspiegel niedrig sind, ist die Insulinfreisetzung nicht erhöht und die Glucagonsekretion wird nicht unterdrückt. Sitagliptin ist ein potenter und hoch selektiver Inhibitor des DPP-4-Enzyms und hemmt in therapeutischen Konzentrationen nicht die eng verwandten Enzyme DPP-8 oder DPP-9. Sitagliptin hat eine andere chemische Struktur und eine andere pharmakologische Wirkung als GLP-1-Analoga, Insulin, Sulfonylharnstoffe oder Meglitinide, Biguanide, PPAR-γ-(Peroxisomen Proliferator aktivierter Rezeptor gamma)Agonisten, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren und Amylin-Analoga.

In einer zweitägigen Studie mit gesunden Probanden erhöhte Sitagliptin allein die aktiven GLP-1-Konzentrationen, während Metformin allein die aktiven und Gesamt-GLP-1-Konzentrationen in ähnlichem Ausmaß erhöhte. Die Koadministration von Sitagliptin und Metformin hatte eine additive Wirkung auf die aktiven GLP-1-Konzentrationen. Sitagliptin erhöhte die aktiven GIP-Konzentrationen, nicht aber Metformin.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Insgesamt verbesserte Sitagliptin die Blutzuckerkontrolle, wenn es als Monotherapie oder in einer Kombinationsbehandlung bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus angewendet wurde.

In klinischen Studien führte die Monotherapie mit Sitagliptin zu einer Verbesserung der Blutzuckerkontrolle mit einer signifikanten Erniedrigung von HbA_{1c}, Nüchternblutzuckerwerten und

postprandialen Blutzuckerwerten. Eine Reduktion der Nüchternblutzuckerwerte (fasting plasma glucose FPG) wurde nach 3 Wochen, dem Zeitpunkt der ersten FPG-Messung, beobachtet. Bei den Patienten unter Sitagliptin wurden Hypoglykämien in ähnlicher Häufigkeit wie unter Placebo beobachtet. Im Vergleich zum Ausgangswert erhöhte sich das Körpergewicht unter Sitagliptin nicht. Verbesserungen der Surrogatmarker der Beta-Zell-Funktion, einschließlich HOMA-β (homeostasis model assessment-β), das Verhältnis von Proinsulin zu Insulin und Messungen der Beta-Zell-Sensibilität auf Basis des häufig, mittels standardisierter Mahlzeit erhobenen Glucose-Toleranz-Tests wurden beobachtet.

Studien mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin
In einer 24-wöchigen placebokontrollierten klinischen Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der zusätzlichen Gabe von 100 mg Sitagliptin einmal täglich zu einer bestehenden Therapie mit Metformin verbesserte Sitagliptin signifikant die glykämischen Parameter im Vergleich zu Placebo. Die Veränderungen des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert bei Patienten, die mit Sitagliptin behandelt wurden, waren vergleichbar zur Placebogruppe. In dieser Studie wurde eine vergleichbare Inzidenz von Hypoglykämien bei Patienten, die mit Sitagliptin oder Placebo behandelt wurden, berichtet.

In einer 24-wöchigen placebokontrollierten faktoriellen Studie zur Initialtherapie mit der Kombination 50 mg Sitagliptin zweimal täglich und Metformin (500 mg oder 1 000 mg zweimal täglich) kam es zu einer signifikanten Verbesserung der glykämischen Parameter im Vergleich zur Monotherapie. Die Gewichtsabnahme unter der Kombination Sitagliptin/Metformin war ähnlich wie unter Metformin allein oder unter Placebo; unter Sitagliptin allein veränderte sich das Gewicht nicht im Vergleich zum Ausgangswert. Die Inzidenz von Hypoglykämien war in allen Behandlungsgruppen vergleichbar.

Studie mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff
Das Design einer 24-wöchigen placebokontrollierten Studie diente der Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin (100 mg einmal täglich) bei zusätzlicher Gabe zu Glimepirid (allein oder in Kombination mit Metformin). Die Kombination von Sitagliptin, Glimepirid und Metformin führte zu einer signifikanten Verbesserung der glykämischen Parameter. Bei den Patienten unter Sitagliptin kam es zu einer leichten Gewichtszunahme (+ 1,1 kg) im Vergleich zu den Patienten unter Placebo.

Studie mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin und einem PPARγ-Agonisten
Das Design einer 26-wöchigen placebokontrollierten Studie diente der Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin (100 mg einmal täglich) in Verbindung mit der Kombination Pioglitazon und Metformin. Die zusätzliche Gabe von Sitagliptin zu Pioglitazon und Metformin führte zu signifikanten Verbesserungen glykämischer Parameter. Bei den Patienten unter Sitagliptin kam es zu ähnlichen Veränderungen des Ausgangsgewichts wie unter Placebo. Die Inzidenz von Hypoglykämien bei den Patienten unter Sitagliptin war ebenfalls der unter Placebo ähnlich.

Studie mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin und Insulin
Eine 24-wöchige placebokontrollierte Studie wurde konzipiert, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin (100 mg einmal täglich) zusätzlich zu Insulin (eine stabile Dosis über mindestens 10 Wochen) mit oder ohne Metformin (mindestens 1 500 mg) zu bewerten. Bei Patienten, die Mischinsulin erhielten, betrug die mittlere Tagesdosis 70,9 I.E./Tag. Bei Patienten, die intermediär oder langwirkendes Insulin erhielten, betrug die mittlere Tagesdosis 44,3 I.E./Tag. Die Daten von 73 % der Patienten, die ebenfalls Metformin einnahmen, sind in Tabelle 2 dargestellt. Die Gabe von Sitagliptin zusätzlich zu Insulin führte zu signifikanten Verbesserungen der Blutparameter. Es kam in keiner der beiden Gruppen zu nennenswerten Gewichtsveränderungen im Vergleich zum Ausgangswert.

Tabelle 2: HbA_{1c}-Ergebnisse in placebokontrollierten Studien mit Sitagliptin und Metformin*

Studie	Mittlerer Ausgangswert HbA_{1c} (%)	Mittlere Veränderung des HbA_{1c} (%) vom Ausgangswert	Placebo-korrigierte mittlere Veränderung des HbA_{1c} (%) (95 % KI)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer bestehenden Metformin-Therapie‖ (n = 453)	8,0	-0,7†	-0,7†,‡ (-0,8, -0,5)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer bestehenden Glimepirid + Metformin Therapie‖ (n = 115)	8,3	-0,6†	-0,9†,‡ (-1,1, -0,7)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer laufenden Therapie mit Pioglitazon¶ + Metformin (n = 152)	8,8	-1,2†	-0,7†,‡ (-1,0, -0,5)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer laufenden Therapie mit Insulin und Metformin‖ (n = 223)	8,7	-0,7§	-0,5§,‡ (-0,7, -0,4)
Initialtherapie (zweimal täglich)‖: Sitagliptin 50 mg + Metformin 500 mg (n = 183)	8,8	-1,4†	-1,6†,‡ (-1,8, -1,3)
Initialtherapie (zweimal täglich)‖: Sitagliptin 50 mg + Metformin 1000 mg (n = 178)	8,8	-1,9†	-2,1†,‡ (-2,3, -1,8)

* Alle behandelten Patientengruppen (Intent-to-treat-Analyse)

† Least square mean/adjustierte Mittelwerte: vorher angepasst an eine antihyperglykämische Therapie und den Ausgangswert

‡ $p < 0,001$ im Vergleich zu Placebo oder zu Placebo in Kombinationstherapie

‖ HbA1c (%) in Woche 24.

¶ HbA1c (%) in Woche 26.

§ Least Square Mean = Mittelwerte, adjustiert für die Insulin-Anwendung bei Visite 1 (Mischinsulin vs. ungemischtes Insulin [intermediär oder langwirksam]) und Ausgangswerten.

In einer 52-wöchigen Studie zum Vergleich von Wirksamkeit und Sicherheit einer zusätzlichen Gabe von 100 mg Sitagliptin einmal täglich oder von Glipizid (einem Sulfonylharnstoff) bei Patienten mit

unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin-Monotherapie erzielte Sitagliptin ähnliche Ergebnisse wie Glipizid in der Senkung des HbA_{1c}-Wertes (-0,7 % mittlere Veränderung des HbA_{1c} nach 52 Wochen bei einem HbA_{1c}-Ausgangswert von ca. 7,5 % in beiden Gruppen). Die durchschnittliche Glipizid-Dosis der Vergleichsgruppe betrug 10 mg/Tag, wobei ca. 40 % der Patienten eine Glipizid-Dosis von ≤ 5 mg/Tag während der Studie benötigten. Jedoch brachen mehr Patienten unter Sitagliptin aufgrund mangelnder Wirksamkeit ab als unter Glipizid. Bei den mit Sitagliptin behandelten Patienten kam es zu einer signifikanten Gewichtsabnahme ab Studienbeginn (-1,5 kg), während es bei den mit Glipizid behandelten Patienten zu einer signifikanten Gewichtszunahme kam +1,1 kg). In dieser Studie verbesserte sich das Verhältnis von Proinsulin zu Insulin, einem Marker für die Effizienz der Insulinsynthese und -freisetzung, unter der Behandlung mit Sitagliptin, verschlechterte sich aber unter der Behandlung mit Glipizid. Die Häufigkeit von Patienten mit Hypoglykämien war in der Sitagliptin-Gruppe (4,9 %) signifikant geringer als in der Glipizid-Gruppe (32,0 %).

Zur Untersuchung der insulinsparenden Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin (100 mg einmal täglich) als Zugabe zu Insulin glargin mit oder ohne Metformin (mindestens 1 500 mg) während einer Intensivierung der Insulinbehandlung wurde eine 24-wöchige placebokontrollierte Studie mit 660 Patienten angelegt. Bei den Patienten unter Metformin lag der HbA_{1c}-Ausgangswert bei 8,70 % und die Insulinausgangsdosis bei 37 IU/Tag. Die Patienten wurden angewiesen ihre Insulin glargin Dosis entsprechend ihrer Nüchternblutglucosewerte (Blutglucosebestimmung nach Stich in die Fingerbeere) zu titrieren. Bei den Patienten unter Metformin wurde in Woche 24 die tägliche Insulindosis bei den Patienten mit Sitagliptin um 19 IU/Tag erhöht und bei den Patienten mit Placebo um 24 IU/Tag. Die Reduktion des HbA_{1c} bei Patienten unter Sitagliptin, Metformin und Insulin betrug -1,35 % im Vergleich zu -0,90 % bei Patienten unter Placebo, Metformin und Insulin, was einer Differenz von -0,45 % [95 % KI: -0,62; -0,29] entsprach. Die Inzidenz von Hypoglykämien betrug bei den Patienten unter Sitagliptin, Metformin und Insulin 24,9 % im Vergleich zu 37,8 % bei den Patienten unter Placebo, Metformin und Insulin. Der Unterschied kam hauptsächlich durch den höheren Prozentsatz von Patienten mit drei oder mehr Hypoglykämie-Episoden (9,1 % vs. 19,8 %) in der Placebogruppe zustande. Es gab keinen Unterschied in der Inzidenz schwerer Hypoglykämien.

Metformin

Wirkmechanismus

Metformin ist ein Biguanid mit blutzuckersenkender Wirkung und bewirkt eine Senkung sowohl des basalen als auch des postprandialen Blutzuckerspiegels. Es stimuliert nicht die Insulinsekretion und führt daher nicht zu Hypoglykämie.

Die Wirkung von Metformin beruht wahrscheinlich auf 3 Mechanismen:

- Senkung der Glucoseproduktion in der Leber durch Hemmung der Gluconeogenese und der Glykogenolyse
- Erhöhung der Insulinempfindlichkeit in der Muskulatur und damit Verbesserung der peripheren Glucoseaufnahme und -verwertung
- Verzögerung der intestinalen Glucoseabsorption.

Metformin stimuliert die intrazelluläre Glykogensynthese durch seine Wirkung auf die Glykogensynthase. Metformin erhöht die Transportkapazität von spezifischen membranständigen Glucosetransportern (GLUT-1 und GLUT-4).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Beim Menschen besitzt Metformin unabhängig von seiner Wirkung auf den Blutzuckerspiegel eine günstige Wirkung auf den Fettstoffwechsel. Dies wurde in therapeutischer Dosierung in kontrollierten mittel- und langfristigen klinischen Studien nachgewiesen. Metformin führt zu einer Senkung des Gesamtcholesterins, des LDL-Cholesterins und der Triglyceride.

In einer prospektiven, randomisierten Studie (UKPDS) wurde der langfristige Nutzen einer intensiven Blutzuckerkontrolle bei Typ-2-Diabetikern nachgewiesen. Bei der Analyse der Ergebnisse für übergewichtige Patienten, die nach dem Versagen von diätetischen Maßnahmen allein mit Metforminhydrochlorid behandelt wurden, kam man zu den folgenden Ergebnissen:

- signifikante Senkung des absoluten Risikos aller diabetesbedingten Komplikationen in der Metformin-Gruppe (29,8 Ereignisse/1 000 Patientenjahre) gegenüber Diät allein (43,3 Ereignisse/1 000 Patientenjahre), p = 0,0023, sowie gegenüber den mit Sulfonylharnstoffen und mit Insulin allein behandelten Gruppen (40,1 Ereignisse/1 000 Patientenjahre), p = 0,0034
- signifikante Senkung des absoluten Risikos für jegliche diabetesbedingte Mortalität: Metformin 7,5 Ereignisse/1 000 Patientenjahre gegenüber Diät allein 12,7 Ereignisse/1 000 Patientenjahre, p = 0,017
- signifikante Senkung des absoluten Risikos für Gesamtmortalität: Metformin 13,5 Ereignisse/1 000 Patientenjahre gegenüber Diät allein 20,6 Ereignisse/1 000 Patientenjahre (p = 0,011) und gegenüber den mit Sulfonylharnstoffen und mit Insulin allein behandelten Gruppen 18,9 Ereignisse/1 000 Patientenjahre (p = 0,021)
- signifikante Senkung des absoluten Risikos für Myokardinfarkt: Metformin 11 Ereignisse/1 000 Patientenjahre, Diät allein 18 Ereignisse/1 000 Patientenjahre (p = 0,01)

Die TECOS-Studie war eine randomisierte Studie mit 14 671 Patienten in der „Intention-to-treat Population“ mit einem HbA_{1c}-Wert von ≥ 6,5 bis 8,0 % und manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die zusätzlich zur Standardversorgung, die hinsichtlich HbA_{1c}-Zielwert und kardiovaskulärer Risikofaktoren den lokalen Therapierichtlinien angepasst war, entweder mit Sitagliptin 100 mg pro Tag (7 332 Patienten) (oder 50 mg pro Tag, falls die eGFR zu Studienbeginn bei ≥ 30 und < 50 ml/min/1,73 m^2 lag) oder mit Placebo (7 339 Patienten) behandelt wurden. Patienten mit einer eGFR von < 30 ml/min/1,73 m^2 wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Die Studienpopulation schloss 2004 Patienten ≥ 75 Jahre und 3 324 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2) ein.

Im Verlauf der Studie betrug die geschätzte mittlere Gesamtdifferenz (SD, Standardabweichung) der HbA_{1c}-Werte zwischen der Sitagliptin- und der Placebogruppe 0,29 % (0,01), 95 % KI (-0,32; -0,27); p < 0,001.

Der primäre kardiovaskuläre Endpunkt setzte sich zusammen aus erstmaligem Auftreten von kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall oder Krankenhauseinweisung aufgrund instabiler Angina Pectoris. Sekundäre kardiovaskuläre Endpunkte umfassten das erstmalige Auftreten von kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall; das erstmalige Auftreten eines der Einzel-Komponenten des primären kombinierten Endpunktes; Mortalität jeglicher Ursache und Krankenhauseinweisung aufgrund von Herzinsuffizienz.

Nach einem medianen Follow-up von 3 Jahren zeigte sich, dass bei Patienten mit Typ-2-Diabetes die Gabe von Sitagliptin zusätzlich zur üblichen Standardversorgung das Risiko schwerer kardiovaskulärer

Ereignisse oder das Risiko einer Krankenhauseinweisung aufgrund von Herzinsuffizienz im Vergleich zur üblichen Standardversorgung ohne Gabe von Sitagliptin nicht erhöhte (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Inzidenzraten der kombinierten kardiovaskulären Endpunkte sowie wesentlicher sekundärer Endpunkte

	Sitaglitpin 100 mg		**Placebo**			
	n (%)	**Inzidenz-rate pro 100 Patien-tenjahre***	**n (%)**	**Inzidenz-rate pro 100 Patien-tenjahre ***	**Hazard Ratio (95 % KI)**	**p-Wert†**
Analyse der Intention-to-Treat Population						
Anzahl der Patienten	**7332**		**7339**			
Primärer kombinierter Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall oder Krankenhauseinweisung aufgrund instabiler Angina Pectoris)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89 – 1,08)	<0,001
Sekundärer kombinierter Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89 – 1,10)	<0,001
Sekundärer Endpunkt						
Kardiovaskulärer Tod	380 (5,2)	1,7	366 (5.0)	1,7	1,03 (0,89 – 1,19)	0,711
Myokardinfarkt gesamt (tödlich und nicht-tödlich)	300 (4,1)	1,4	316 (4.3)	1,5	0,95 (0,81 – 1,11)	0,487
Schlaganfall gesamt (tödlich und nicht-tödlich)	178 (2,4)	0,8	183 (2.5)	0,9	0,97 (0,79 – 1,19)	0,760
Krankenhauseinweisung aufgrund instabiler Angina Pectoris	116 (1,6)	0,5	129 (1.8)	0,6	0,90 (0,70 – 1,16)	0,419
Tod jeglicher Ursache	547 (7,5)	2,5	537 (7.3)	2,5	1,01 (0,90 – 1,14)	0,875
Krankenhauseinweisung aufgrund von Herzinsuffizienz‡	228 (3,1)	1,1	229 (3.1)	1,1	1,00 (0,83 – 1,20)	0,983

* Die Inzidenzrate pro 100 Patientenjahre wird berechnet als 100 × (Gesamtanzahl der Patienten mit ≥ 1 Ereignis innerhalb des in Frage kommenden Expositionszeitraums pro Gesamt-Patientenjahre des Nachbeobachtungszeitraums).

† Basiert auf einem Cox-Modell mit Stratifizierung nach Region. Bei den kombinierten Endpunkten beziehen sich die p-Werte auf eine Testung auf Nicht-Unterlegenheit zum Beleg einer Hazard Ratio von weniger als 1,3. Bei allen anderen Endpunkten beziehen sich die p-Werte auf einen Test auf Unterschiede bezüglich der Hazard Ratios.

‡ Die Analyse der Krankenhauseinweisungen aufgrund von Herzinsuffizienz wurde hinsichtlich Herzinsuffizienz in der Anamnese bei Studieneinschluss adjustiert.

Kinder und Jugendliche
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Sitagliptin/Metformin eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen mit Typ-2-Diabetes mellitus gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Im Rahmen von zwei 54-wöchigen Studien wurde die Sicherheit und Wirksamkeit der zusätzlichen Gabe von Sitagliptin bei Kindern und Jugendlichen zwischen 10 und 17 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus und unzureichender glykämischer Kontrolle unter Metformin, mit oder ohne Insulin, untersucht. Die zusätzliche Gabe von Sitagliptin (als Sitagliptin + Metformin oder Sitagliptin + retardiertes Metformin [„XR“] gegeben) wurde mit der zusätzlichen Gabe von Placebo + Metformin bzw. Metformin XR verglichen.

Obwohl für Sitagliptin + Metformin/Sitagliptin + Metformin XR im Vergleich zu Metformin in einer gepoolten Analyse dieser beiden Studien in Woche 20 eine Überlegenheit hinsichtlich der Senkung des HbA1c-Wertes gezeigt werden konnte, waren die Ergebnisse der einzelnen Studien inkonsistent. Darüber hinaus wurde eine erhöhte Wirksamkeit von Sitagliptin + Metformin bzw. Sitagliptin + Metformin XR im Vergleich zu Metformin in Woche 54 nicht beobachtet. Daher darf Sitagliptin/Metformin Heumann bei Kindern und Jugendlichen zwischen 10 und 17 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus aufgrund der unzureichenden Wirksamkeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 hinsichtlich Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Sitagliptin/Metformin Heumann
Eine Bioäquivalenzstudie an gesunden Probanden zeigte die Bioäquivalenz der Sitagliptin/Metformin Kombinationstabletten (Sitagliptin/Metforminhydrochlorid) mit Sitagliptinphosphat und Metformin-hydrochlorid bei gleichzeitiger Gabe als Einzeltabletten.

Nachfolgend werden die pharmakokinetischen Eigenschaften der einzelnen Wirkstoffe von Sitagliptin/Metformin beschrieben.

Sitagliptin
Resorption
Nach oraler Gabe einer 100 mg-Dosis an gesunde Probanden wurde Sitagliptin schnell resorbiert, wobei die Spitzenplasmakonzentrationen (mediane T_{max}) 1 bis 4 Stunden nach Einnahme der Dosis auftraten; die mittlere Plasma-AUC von Sitagliptin betrug 8,52 µM • h, die C_{max} 950 nM. Die absolute Bioverfügbarkeit von Sitagliptin beträgt ca. 87 %. Da die gleichzeitige Aufnahme einer fettreichen Mahlzeit keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Sitagliptin hatte, kann Sitagliptin unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

Die Plasma-AUC von Sitagliptin stieg proportional mit der Dosis an. Für die C_{max} und die $C_{24\ h}$ wurde keine Dosisproportionalität festgestellt (die C_{max} stieg mehr, die $C_{24\ h}$ weniger als dosisproportional an).

Verteilung
Das mittlere Verteilungsvolumen im Steady state nach intravenöser Gabe einer Einzeldosis von 100 mg Sitagliptin an gesunde Probanden beträgt ca. 198 Liter. Der Anteil reversibel an Plasmaproteine gebundenen Sitagliptins ist gering (38 %).

Biotransformation
Sitagliptin wird vorwiegend unverändert im Urin eliminiert, seine Metabolisierung spielt eine untergeordnete Rolle. Ca. 79 % von Sitagliptin werden unverändert im Urin ausgeschieden.

Nach einer [^{14}C]markierten oralen Sitagliptin-Dosis wurden ca. 16 % der Radioaktivität als Metaboliten von Sitagliptin ausgeschieden. Sechs Metaboliten wurden in Spuren gefunden, die jedoch nicht zu der DPP-4-inhibitorischen Aktivität von Sitagliptin im Plasma beitragen dürften. *In-vitro*-Studien wiesen darauf hin, dass CYP3A4, mit Beteiligung von CYP2C8, das hauptverantwortliche Enzym für die begrenzte Metabolisierung von Sitagliptin ist.

In-vitro-Daten zeigten, dass Sitagliptin kein Inhibitor der CYP-Isoenzyme CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 oder 2B6 und kein Induktor von CYP3A4 und CYP1A2 ist.

Elimination
Nach Gabe einer [^{14}C]markierten oralen Sitagliptin-Dosis an gesunde Probanden wurden ca. 100 % der angewendeten Radioaktivität in den Fäzes (13 %) oder im Urin (87 %) innerhalb einer Woche nach Gabe der Dosis ausgeschieden. Die Halbwertzeit ($t_{½}$) einer oralen 100 mg-Dosis Sitagliptin betrug ca. 12,4 Stunden. Sitagliptin akkumuliert kaum bei wiederholter Gabe. Die renale Clearance betrug ca. 350 ml/min.

Sitagliptin wird überwiegend renal mit Hilfe aktiver tubulärer Sekretion ausgeschieden. Sitagliptin ist beim Menschen ein Substrat für den organischen Anionentransporter-3 (human organic anionic transporter-3, hOAT-3), der an der renalen Elimination von Sitagliptin beteiligt sein könnte. Die klinische Bedeutung von hOAT-3 für den Sitagliptin-Transport ist noch unbekannt. Sitagliptin ist auch ein Substrat des p-Glykoproteins, welches ebenfalls an der Vermittlung der renalen Elimination von Sitagliptin beteiligt sein könnte. Jedoch verminderte Ciclosporin, ein p-Glykoprotein-Inhibitor, die renale Clearance von Sitagliptin nicht. Sitagliptin ist kein Substrat für den OCT-2-, OAT-1- oder PEPT-1/2-vermittelten Transport. Sitagliptin hemmte *in-vitro* bei therapeutisch relevanten Plasmakonzentrationen weder den OAT-3 (IC50 = 160 µM), noch den p-Glykoprotein (bis zu 250 µM) vermittelten Transport. In einer klinischen Studie hatte Sitagliptin eine geringe Wirkung auf die Plasmakonzentrationen von Digoxin, was darauf hinweist, dass Sitagliptin p-Glykoprotein leicht hemmen könnte.

Besondere Patientengruppen
Die Pharmakokinetik von Sitagliptin war bei gesunden Probanden und Typ-2-Diabetikern im Allgemeinen ähnlich.

<u>Nierenfunktionsstörung</u>
Die Pharmakokinetik von Sitagliptin wurde in einer offenen Studie mit einer reduzierten Einzeldosis von Sitagliptin (50 mg) untersucht. Es wurden Patienten in verschiedenen Stadien der chronischen Nierenfunktionsstörung mit gesunden Probanden als Kontrolle verglichen. Die Studie untersuchte Patienten mit leichten, mäßigen und schweren Nierenfunktionsstörungen, sowie dialysepflichtige Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD). Darüber hinaus wurden die Auswirkungen der Nierenfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Sitagliptin bei Patienten mit

Typ-2-Diabetes und leichter, mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (einschließlich ESRD) mittels populations-pharmakokinetischer Analysen untersucht.

Im Vergleich zu der Kontrollgruppe gesunder Probanden kam es bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (GFR ≥ 60 bis < 90 ml/min) zu einem ca. 1,2-fachen und bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (GFR ≥ 45 bis < 60 ml/min) zu einem ca. 1,6-fachen Anstieg der Plasma-AUC von Sitagliptin. Da Anstiege dieser Größenordnung klinisch nicht relevant sind, ist eine Dosisanpassung bei diesen Patienten nicht erforderlich.

Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (GFR ≥ 30 bis < 45 ml/min) kam es zu einem ca. 2-fachen Anstieg, bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min) einschließlich dialysepflichtiger Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium zu einem ca. 4-fachen Anstieg der Plasma-AUC von Sitagliptin. Sitagliptin wurde durch Hämodialyse in geringem Umfang entfernt (13,5 % durch 3 – 4-stündige Hämodialyse, die 4 Stunden nach Einnahme begonnen wurde).

Leberfunktionsstörung
Für Sitagliptin ist bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score ≤ 9) keine Dosisanpassung nötig. Es gibt keine klinischen Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score > 9). Da Sitagliptin jedoch überwiegend renal eliminiert wird, geht man davon aus, dass eine schwere Leberfunktionsstörung die Pharmakokinetik von Sitagliptin nicht beeinflussen wird.

Ältere Patienten
Das Alter der Patienten erfordert keine Dosisanpassung. In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse der Phase-I- und Phase-II-Studiendaten hatte Alter keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Sitagliptin. Bei älteren Personen (65 bis 80 Jahre) waren die Plasmakonzentrationen von Sitagliptin ca. 19 % höher als bei jüngeren Personen.

Kinder und Jugendliche
Die Pharmakokinetik von Sitagliptin (Einzeldosen von 50 mg, 100 mg oder 200 mg) wurde bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 10 bis 17 Jahren) mit Typ-2-Diabetes mellitus untersucht. Bei dieser Population war die dosisangepasste AUC von Sitagliptin im Plasma im Vergleich zu erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus nach Gabe einer 100 mg-Dosis ca. 18 % niedriger. Es wurden keine Studien mit Sitagliptin bei Kindern unter 10 Jahren durchgeführt.

Weitere Patientengruppen
Eine Dosisanpassung nach Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit oder Body-Mass-Index (BMI) ist nicht erforderlich. Diese Eigenschaften hatten in einer kombinierten Analyse der pharmakokinetischen Phase-I-Studiendaten und einer pharmakokinetischen Populationsanalyse der Phase-I- und Phase-II-Studiendaten keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Sitagliptin.

Metformin

Resorption
Nach einer oralen Dosis Metformin wird die T_{max} nach 2,5 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit einer 500 mg-Metformin-Tablette beträgt bei gesunden Probanden ca. 50 – 60 %. Nach einer oralen Dosis beträgt der nicht absorbierte und über den Fäzes ausgeschiedene Anteil 20 – 30 %.

Nach oraler Gabe ist die Resorption von Metformin unvollständig und zeigt Sättigungscharakter. Man nimmt an, dass die Pharmakokinetik der Metformin-Resorption nicht linear ist. Bei der empfohlenen Dosierung und den gebräuchlichen Dosierungsintervallen von Metformin werden die Steady-state-Plasmakonzentrationen innerhalb von 24 – 48 Stunden erreicht und betragen im Allgemeinen weniger als 1 µg/ml. In kontrollierten klinischen Studien überstiegen die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) von Metformin selbst bei maximaler Dosierung nicht 5 µg/ml.

Durch Nahrung wird die Resorption von Metformin verringert und leicht verzögert. Nach Gabe einer Dosis von 850 mg zeigte sich eine um 40 % geringere maximale Plasmakonzentration, eine Senkung der AUC um 25 % und eine Verlängerung der Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration um 35 Minuten. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

Verteilung
Die Bindung an Plasmaproteine ist zu vernachlässigen. Metformin geht in die Erythrozyten über. Die maximale Konzentration im Vollblut ist geringer als im Plasma und stellt sich ungefähr zur selben Zeit ein. Die Erythrozyten stellen wahrscheinlich ein sekundäres Verteilungskompartiment dar. Das mittlere Verteilungsvolumen (V_d) schwankte zwischen 63 – 276 l.

Biotransformation
Metformin wird in unveränderter Form mit dem Urin ausgeschieden. Beim Menschen wurden bisher keine Metaboliten identifiziert.

Elimination
Die renale Clearance für Metformin beträgt > 400 ml/min, was darauf hinweist, dass Metformin durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion ausgeschieden wird. Nach einer oralen Dosis beträgt die terminale Eliminationshalbwertzeit ungefähr 6,5 Stunden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion sinkt die renale Clearance proportional zur Kreatinin-Clearance, so dass die Eliminationshalbwertzeit verlängert wird und die Metformin-Konzentration im Plasma steigt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit Sitagliptin/Metformin wurden keine Tierstudien durchgeführt.

In 16-wöchigen Studien, in denen Hunde Metformin allein oder eine Kombination von Metformin mit Sitagliptin erhielten, wurden keine weiteren schädigenden Wirkungen, die der Kombination zuzuschreiben waren, beobachtet. Die No-Effect-Dosis (NOEL) wurde in diesen Studien bei einer systemischen Sitagliptin-Exposition, die ca. 6mal höher lag als beim Menschen, und einer systemischen Metformin-Exposition, die ca. 2,5mal höher lag als beim Menschen, beobachtet.

Die folgenden Daten sind Ergebnisse aus Studien, die individuell mit Sitagliptin oder Metformin durchgeführt wurden.

Sitagliptin
Bei Nagern wurden Zeichen von Leber- und Nierentoxizität beobachtet bei einer systemischen Expositionsdosis, die dem 58-Fachen der humantherapeutischen Exposition entsprach, wobei die No-Effect-Dosis (NOEL) dem 19-Fachen der humantherapeutischen Expositionsdosis entsprach. Bei Ratten wurden Fehlbildungen der Schneidezähne bei der 67-fachen klinischen Expositionsdosis beobachtet. Die No-Effect-Dosis (Schwellenwert) für diese in einer 14-wöchigen Rattenstudie

erhobenen Befunde entsprach dem 58-Fachen der humantherapeutischen Dosis. Die Relevanz dieser Ergebnisse für den Menschen ist nicht bekannt. Vorübergehende, auf die Behandlung zurückzuführende, physische Anzeichen, die auf neurotoxische Wirkungen hinweisen, darunter Atmung mit offenem Maul, vermehrter Speichelfluss, Emesis mit weißem Schaum, Ataxie, Zittern, verminderte Aktivität und/oder gekrümmte Haltung, wurden bei Hunden bei einer Exposition beobachtet, die der 23-fachen klinischen Expositionsdosis entsprach. Zusätzlich wurde bei systemischer Exposition, deren Dosis der ca. 23-fachen humantherapeutischen klinischen Expositionsdosis entsprach, histologisch eine minimale bis geringfügige Degeneration der Skelettmuskulatur festgestellt. Die No-Effect-Dosis für diese Befunde lag beim 6-Fachen der humantherapeutischen klinischen Expositionsdosis.

Sitagliptin zeigte in präklinischen Studien keine genotoxischen Wirkungen. Sitagliptin war bei Mäusen nicht kanzerogen. Bei Ratten kam es zu einem häufigeren Auftreten von Leberadenomen und -karzinomen bei der ca. 58-fachen humantherapeutischen Expositionsdosis. Da bei Ratten nachgewiesenermaßen eine hepatotoxische Wirkung mit der Induktion hepatischer Neoplasien einhergeht, ist diese erhöhte Inzidenz hepatischer Tumore bei Ratten vermutlich ein Sekundäreffekt der chronischen hepatischen Toxizität in dieser hohen Dosis. Aufgrund der hohen Sicherheitsspanne (19-Faches der entsprechenden No-Effect-Dosis) wird diesen neoplastischen Veränderungen keine Relevanz beim Menschen zugemessen.

Nach Gabe von Sitagliptin vor und nach der Paarung wurden weder bei männlichen noch bei weiblichen Ratten unerwünschte Wirkungen auf die Fertilität festgestellt.

In einer prä-/postnatalen Entwicklungsstudie bei Ratten kam es unter Sitagliptin nicht zu unerwünschten Wirkungen.

Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten bei Expositionsdosen über dem 29-Fachen der humantherapeutischen Exposition eine geringfügige, behandlungsbedingte Erhöhung der Inzidenz fetaler Missbildungen der Rippen (fehlende, unterentwickelte und gewellte Rippen) bei den Nachkommen der Ratten. Zeichen maternaler Toxizität wurden bei Kaninchen bei Expositionsdosen über dem 29-Fachen der humantherapeutischen Exposition gesehen. Aufgrund der hohen Sicherheitsspanne legen diese Ergebnisse kein relevantes Risiko für die menschliche Fortpflanzung nahe. Sitagliptin tritt in erheblichen Mengen in die Muttermilch säugender Ratten über (Verhältnis Muttermilch/Plasma: 4:1).

Metformin
Nach den präklinischen Daten besteht aufgrund der konventionellen Studien hinsichtlich pharmakologischer Sicherheit, Toxizität bei wiederholten Dosen, Genotoxizität, kanzerogenem Potential und Reproduktionstoxizität keine besondere Gefahr für den Menschen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Mikrokristalline Cellulose
Povidon (K 90)
Natriumdodecylsulfat

Natriumstearylfumarat (Ph. Eur.)

Filmüberzug:
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 4000
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

PVC/Aluminium/OPA/Aluminium-Blister und HDPE-Flaschen:
30 Monate

Weiße undurchsichtige PVC/PE/PVdC-Aluminium-Blister:
2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium/OPA-Aluminium-Blisterpackungen oder weiße undurchsichtige PVC/PE/PVdC-Aluminium-Blisterpackungen zu 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 Filmtabletten, Bündelpackungen mit 196 (2 Packungen mit je 98) und 168 (2 Packungen mit je 84) Filmtabletten. Packung zu 50 x 1 Filmtabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

HDPE-Flaschen mit PP-Verschluss und 30 und 90 (3 Flaschen à 30) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

HEUMANN PHARMA
GmbH & Co. Generica KG
Südwestpark 50
90449 Nürnberg
E-Mail: info@heumann.de

Mitvertrieb:
Heunet Pharma GmbH
Südwestpark 50
90449 Nürnberg

8. Zulassungsnummer

2203034.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. März 2021

10. Stand der Information

03/2025

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig