1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Sitagliptin Mylan 25 mg Filmtabletten
Sitagliptin Mylan 50 mg Filmtabletten
Sitagliptin Mylan 100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält Sitagliptinhydrochlorid 1 H_2O, entsprechend 25 mg Sitagliptin.
Jede Filmtablette enthält Sitagliptinhydrochlorid 1 H_2O, entsprechend 50 mg Sitagliptin.
Jede Filmtablette enthält Sitagliptinhydrochlorid 1 H_2O, entsprechend 100 mg Sitagliptin.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Runde, bikonvexe rosafarbene Filmtablette mit „M" auf der einen Seite und „SL1" auf der anderen Seite, 6,2 mm Durchmesser.
Runde, bikonvexe hellbraune Filmtablette mit „M" auf der einen Seite und „SL2" auf der anderen Seite, 8,1 mm Durchmesser.
Runde, bikonvexe braune Filmtablette mit „M" auf der einen Seite und „SL3" auf der anderen Seite, 10,1 mm Durchmesser.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist Sitagliptin Mylan indiziert zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:

Als Monotherapie:

- bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.

Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit:

- Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.
- einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.
- einem Peroxisomal Proliferator-activated Receptor gamma (PPARγ)-Agonisten (d. h. einem Thiazolidindion), wenn die Anwendung eines PPARγ-Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem PPARγ-Agonisten den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit:

- einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken.
- einem PPARγ-Agonisten und Metformin, wenn die Anwendung eines PPARγ-Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Sitagliptin Mylan ist auch zusätzlich zu Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis beträgt 100 mg Sitagliptin einmal täglich. Bei Anwendung in Kombination mit Metformin und/oder einem PPARγ-Agonisten, sollte die Dosis von Metformin und/oder des PPARγ-Agonisten beibehalten und Sitagliptin Mylan gleichzeitig gegeben werden.

Wenn Sitagliptin Mylan mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Insulin kombiniert wird, kann eine niedrigere Dosis des Sulfonylharnstoffs oder Insulins in Betracht gezogen werden, um das Risiko für Hypoglykämien zu senken (siehe Abschnitt 4.4).

Wird eine Dosis Sitagliptin Mylan vergessen, sollte der Patient die Einnahme nachholen, sobald er sich daran erinnert. Es sollte jedoch keine doppelte Dosis am selben Tag eingenommen werden.

Spezielle Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung
Wenn die Einnahme von Sitagliptin in Kombination mit einem anderen Antidiabetikum in Betracht gezogen wird, sollten die Voraussetzungen für die Einnahme bzw. Anwendung einer solchen Kombination bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen überprüft werden.

Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] ≥ 60 bis < 90 ml/min) benötigen keine Dosisanpassung.

Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (GFR ≥ 45 bis < 60 ml/min) benötigen keine Dosisanpassung.

Für Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (GFR ≥ 30 bis < 45 ml/min) beträgt die Dosis von Sitagliptin Mylan 50 mg einmal täglich.

Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR ≥ 15 bis < 30 ml/min) oder einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) (GFR < 15 ml/min) einschließlich derer, die eine Hämo- oder Peritonealdialyse benötigen, beträgt die Dosis von Sitagliptin Mylan 25 mg einmal täglich. Das Arzneimittel kann ohne Berücksichtigung der Dialysezeiten gegeben werden.

Da die Dosierung der jeweiligen Nierenfunktion anzupassen ist, wird empfohlen, diese vor der Einstellung auf Sitagliptin Mylan und in regelmäßigen Abständen danach zu untersuchen.

Leberfunktionsstörung
Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung benötigen keine Dosisanpassung. Sitagliptin Mylan wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung untersucht und Vorsicht ist geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Da Sitagliptin jedoch vorwiegend renal eliminiert wird, ist nicht zu erwarten, dass die Pharmakokinetik von Sitagliptin durch eine schwere Leberfunktionsstörung beeinflusst wird.

Ältere Patienten
Es ist keine altersabhängige Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche
Sitagliptin darf bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren aufgrund der unzureichenden Wirksamkeit nicht angewendet werden. Zurzeit verfügbare Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben. Sitagliptin wurde bei Kindern unter 10 Jahren nicht untersucht.

Art der Anwendung

Sitagliptin Mylan kann unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeine Hinweise
Sitagliptin Mylan sollte weder bei Typ-1-Diabetikern noch zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden.

Akute Pankreatitis
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 Mylan sowie andere potenziell eine Pankreatitis verursachende Arzneimittel abzusetzen; im Falle der Bestätigung einer akuten Pankreatitis, ist die Therapie mit Sitagliptin Mylan nicht wieder aufzunehmen. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Krankengeschichte ist Vorsicht geboten.

Hypoglykämien bei Kombination mit anderen Antidiabetika
In klinischen Studien zu Sitagliptin Mylan als Monotherapie und als Teil einer Kombinationstherapie mit Arzneimitteln, von denen es nicht bekannt ist, dass sie zu Hypoglykämien führen (d. h. Metformin und/oder ein PPARγ-Agonist) war die Häufigkeit der unter Sitagliptin berichteten Hypoglykämien ähnlich der unter Placebo.
Hypoglykämien wurden beobachtet, wenn Sitagliptin in Kombination mit Insulin oder einem Sulfonylharnstoff angewendet wurde. Daher kann eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffs oder Insulins in Betracht gezogen werden, um das Risiko für Hypoglykämien zu senken (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung
Sitagliptin wird renal eliminiert. Um Plasmakonzentrationen von Sitagliptin zu erreichen, die denjenigen von Patienten mit normaler Nierenfunktion entsprechen, werden für Patienten mit einer GFR < 45 ml/min sowie für Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium, die Hämo- oder Peritonealdialyse benötigen, geringere Dosierungen empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Wenn die Einnahme von Sitagliptin in Kombination mit einem anderen Antidiabetikum in Betracht gezogen wird, sollten die Voraussetzungen für die Einnahme bzw. Anwendung einer solchen Kombination bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen überprüft werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen
Nach Markteinführung wurde bei Patienten unter Sitagliptin über schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Diese Reaktionen schließen Anaphylaxie, Angioödem und exfoliative Hauterscheinungen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom mit ein. Das Auftreten dieser Reaktionen erfolgte innerhalb der ersten drei Monate nach Beginn der Behandlung, einigen Berichten zufolge nach der ersten Dosis. Falls ein Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion besteht, ist Sitagliptin Mylan abzusetzen. Andere mögliche Ursachen für das Ereignis sind abzuklären und eine alternative Diabetesbehandlung ist einzuleiten.

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 Mylan abzusetzen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Sitagliptin
Die nachstehend beschriebenen klinischen Daten legen nahe, dass die Wahrscheinlichkeit von klinisch relevanten Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel gering ist.

In-vitro-Studien wiesen darauf hin, dass primär das Enzym CYP3A4, unter Beteiligung von CYP2C8, für die begrenzte Metabolisierung von Sitagliptin verantwortlich 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 Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) 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 Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium verändern. Der Einfluss potenter CYP3A4-Inhibitoren bei Nierenfunktionsstörungen wurde bisher nicht im Rahmen 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 Transport von Sitagliptin über OAT-3 wurde *in-vitro* durch Probenecid gehemmt, wobei das Risiko klinisch relevanter Wechselwirkungen jedoch als gering eingeschätzt wird. Die gleichzeitige Anwendung mit OAT-3-Inhibitoren wurde bisher nicht *in-vivo* untersucht.

Metformin: Die gemeinsame Anwendung mehrfacher, zweimal täglicher Dosen von 1.000 mg Metformin mit 50 mg Sitagliptin führte bei Typ-2-Diabetikern nicht zu relevanten Veränderungen der Pharmakokinetik von Sitagliptin.

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.

Die 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 erhöhte sich die Plasma-AUC von Digoxin um durchschnittlich 11 %, die Plasma-C_{max} stieg um durchschnittlich 18 %. Für Digoxin wird keine Dosisanpassung empfohlen. Patienten mit einem Risiko 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 *in-vivo* ein schwacher Inhibitor von p-Glykoprotein sein.

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 gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko beim Menschen ist unbekannt. Aufgrund der fehlenden Humandaten sollte Sitagliptin Mylan während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Sitagliptin in die menschliche Muttermilch übergeht. In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass Sitagliptin in die Muttermilch übergeht. Daher sollte Sitagliptin Mylan während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

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 Mylan 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 berichtet wurde.

Darüber hinaus sollten die Patienten darauf hingewiesen werden, dass bei Einnahme von Sitagliptin Mylan in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin ein Risiko für eine Hypoglykämie besteht.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Es wurden schwerwiegende Nebenwirkungen einschließlich Pankreatitis und Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Hypoglykämien wurden in der Kombination mit Sulfonylharnstoffen (4,7 %-13,8 %) und Insulin (9,6 %) berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind nachstehend (Tabelle 1) nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben 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) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Die Häufigkeit der Nebenwirkungen einer Sitagliptin Monotherapie aus 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
Erkrankungen des Nervensystems	
Kopfschmerzen	Häufig
Schwindel	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	
Interstitielle Lungenkrankheit[*]	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Obstipation	Gelegentlich
Erbrechen[*]	Häufigkeit nicht bekannt
Akute Pankreatitis[*, †, ‡]	Häufigkeit nicht bekannt
Letale und nicht letale hämorrhagische und nekrotisierende Pankreatitis[*, †]	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Pruritus[*]	Gelegentlich
Angioödem[*, †]	Häufigkeit nicht bekannt
Hautausschlag[*, †]	Häufigkeit nicht bekannt
Urtikaria[*, †]	Häufigkeit nicht bekannt
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
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

Zusätzlich zu den oben beschriebenen arzneimittelbedingten Nebenwirkungen wurden Nebenwirkungen ungeachtet eines Kausalzusammenhangs mit der Medikation berichtet, wie beispielsweise Infektionen der oberen Atemwege und Nasopharyngitis. Diese traten bei mindestens 5 % der Patienten auf und waren bei Patienten unter Sitagliptin häufiger.

Weitere Nebenwirkungen, die ungeachtet eines Kausalzusammenhangs mit der Medikation berichtet wurden, wie beispielsweise Osteoarthrose und Schmerzen in den Gliedmaßen, traten bei Patienten unter Sitagliptin zwar häufiger auf, (mit einer Inzidenz von > 0,5 % häufiger unter Sitagliptin als in der Kontrollgruppe) blieben aber unter der 5 % Schwelle.

Einige Nebenwirkungen wurden häufiger in Studien über die Anwendung von Sitagliptin in Kombination mit anderen Antidiabetika beobachtet als in Studien über die Anwendung von Sitagliptin in Monotherapie. Dazu gehörten beispielsweise Hypoglykämien (sehr häufig in Kombination mit Sulfonylharnstoffen und Metformin), Influenza (häufig zusammen mit Insulin [mit oder ohne Metformin]), Übelkeit und Erbrechen (häufig zusammen mit Metformin), Flatulenz (häufig zusammen mit Metformin oder Pioglitazon), Obstipation (häufig in Kombination mit Sulfonylharnstoffen und Metformin), periphere Ödeme (häufig zusammen mit Pioglitazon oder der Kombination von Pioglitazon und Metformin), Somnolenz und Diarrhö (gelegentlich in Kombination mit Metformin) sowie Mundtrockenheit (gelegentlich mit Insulin [mit oder ohne Metformin]).

Kinder und Jugendliche
In klinischen Studien mit Sitagliptin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus war das Nebenwirkungsprofil mit dem bei erwachsenen Patienten beobachteten Nebenwirkungsprofil vergleichbar.

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}-Zielwert 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, D-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 Phase-I-Studien mit multiplen Dosen wurden keine dosisabhängigen klinischen Nebenwirkungen unter Dosen von bis zu 600 mg pro Tag über Zeiträume bis zu 10 Tagen und 400 mg pro Tag über Zeiträume bis zu 28 Tagen unter Sitagliptin beobachtet.

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.

Sitagliptin ist in geringem Umfang dialysierbar. 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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP-4)-Inhibitoren, ATC-Code: A10BH01.

Wirkmechanismus
Sitagliptin Mylan gehört zu einer Substanzklasse oraler Antidiabetika, den sog. Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitoren, welche die Blutzuckerkontrolle bei Typ-2-Diabetikern wahrscheinlich dadurch verbessern, indem sie die Spiegel der aktiven Inkretinhormone anheben. Inkretinhormone, wie das Glucagon-like-Peptide-1 (GLP-1) und das Glucose-dependent insulinotropic Polypeptide (GIP), werden vom Darm über den Tag hinweg in die Blutbahn freigesetzt, und ihre Spiegel steigen als Reaktion auf eine Mahlzeit an. Die Inkretine sind Teil eines endogenen Systems, das bei der physiologischen Regulation der Glukosehomöostase eine Rolle spielt. Wenn die Blutglukosekonzentrationen normal oder erhöht sind, erhöhen GLP-1 und GIP die Insulinsynthese und –freisetzung aus den Beta-Zellen des Pankreas über intrazelluläre Signalwege unter Beteiligung von cyclo-AMP.
In Tiermodellen zu Typ-2-Diabetes zeigte die Behandlung mit GLP-1 oder mit DPP-4-Inhibitoren eine Verbesserung der Sensibilität der Beta-Zellen gegenüber Glukose und regte die Insulinsynthese und –freisetzung an. Bei höheren Insulinspiegeln wird die Glukoseaufnahme in das Gewebe verstärkt. Zusätzlich senkt GLP-1 die Glucagonfreisetzung aus den Alpha-Zellen des Pankreas. Verringerte Glucagonkonzentrationen führen zusammen mit erhöhten Insulinspiegeln zu einer verminderten hepatischen Glukoseproduktion. Dies führt zur Senkung der Blutglukosespiegel. Die Wirkungen von GLP-1 und GIP sind glukoseabhängig, so dass bei niedrigen Blutglukosespiegeln weder eine Stimulation der Insulinfreisetzung noch die Unterdrückung der Glucagonfreisetzung durch

GLP-1 beobachtet werden. Sowohl für GLP-1 als auch GIP gilt, dass bei Glukoseanstieg über den Normalwert die Insulinfreisetzung verstärkt angeregt wird. GLP-1 beeinträchtigt zudem die normale Glucagonreaktion auf Hypoglykämien nicht. Die Aktivität von GLP-1 und GIP wird durch das Enzym DPP-4 begrenzt, welches die Inkretine rasch zu inaktiven Produkten abbaut. Sitagliptin verhindert den durch DPP-4 bedingten Abbau der Inkretine und erhöht somit die Plasmakonzentrationen der aktiven Formen von GLP-1 und GIP. Indem Sitagliptin die Spiegel aktiver Inkretine erhöht, steigert es die Insulinfreisetzung und senkt die Glucagonspiegel jeweils glukoseabhängig. Bei Typ-2-Diabetikern mit Hyperglykämie führen diese Veränderungen der Insulin- und Glucagonspiegel zu einer Reduzierung des Hämoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) und niedrigeren Nüchtern- und postprandialen Blutzuckerwerten. Der glukoseabhängige Wirkmechanismus von Sitagliptin unterscheidet sich von dem der Sulfonylharnstoffe, welche auch bei niedrigen Glukosespiegeln die Insulinfreisetzung erhöhen, was bei Typ-2-Diabetikern und gesunden Personen zu Hypoglykämien führen kann. 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.

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 (siehe Tabelle 2).

Zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Monotherapie mit Sitagliptin wurden zwei Studien durchgeführt. Die Behandlung mit Sitagliptin in einer Dosis von 100 mg einmal täglich als Monotherapie führte in zwei Studien, einer 18-wöchigen und einer 24-wöchigen, zu signifikanten Verbesserungen des HbA_{1c}, der Nüchternblutzuckerwerte (FPG [*fasting plasma glucose*]) und postprandialen Blutzuckerwerte (2 Stunden PPG [*post-prandial glucose*]) im Vergleich zu Placebo. Verbesserungen der Surrogatmarker der Beta-Zell-Funktion, darunter HOMA-β (homeostatic model assessment-β), Proinsulin/Insulin-Verhältnis und Messungen der Sensibilität der Beta-Zellen auf Basis des häufig erhobenen Glukose-Toleranztests, wurden beobachtet. Bei den Patienten unter Sitagliptin wurden Hypoglykämien in ähnlicher Häufigkeit wie unter Placebo beobachtet. In keiner der Studien erhöhte sich das Körpergewicht unter Sitagliptin im Vergleich zu Studienbeginn, und im Vergleich zu einer geringen Gewichtsabnahme unter Placebo.

In zwei 24-wöchigen Studien mit Sitagliptin als Add-on-Therapie, in einer Studie in Kombination mit Metformin und der anderen Studie in Kombination mit Pioglitazon, führte Sitagliptin 100 mg einmal täglich im Vergleich zu Placebo zu signifikanten Verbesserungen der Blutzuckerkontrolle. Die Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert bei den Patienten unter Sitagliptin entsprach der bei den Patienten unter Placebo. In diesen Studien wurden ähnliche Häufigkeiten von Hypoglykämien für Patienten unter Sitagliptin wie unter Placebo berichtet.

Das Design einer 24-wöchigen placebokontrollierten Studie diente der Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin (100 mg einmal täglich) in Verbindung mit Glimepirid allein oder mit Glimepirid in Kombination mit Metformin. Die zusätzliche Gabe von Sitagliptin zu Glimepirid oder zu Glimepirid mit Metformin führte zu signifikanten Verbesserungen der Blutzuckerkontrolle. Bei den Patienten unter Sitagliptin kam es zu einer leichten Gewichtszunahme im Vergleich zu den Patienten unter Placebo.

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 der glykämischen 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.

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 Gabe von Sitagliptin zusätzlich zu Insulin führte zu signifikanten Verbesserungen der Blutzuckerkontrolle. Es kam in keiner der beiden Gruppen zu nennenswerten Gewichtsveränderungen im Vergleich zum Ausgangswert.

In einer 24-wöchigen, placebokontrollierten, faktoriellen Studie zur initialen Kombinationstherapie mit Sitagliptin und Metformin wurden unter 50 mg Sitagliptin zweimal täglich in Kombination mit Metformin (500 mg oder 1.000 mg zweimal täglich) signifikante Verbesserungen der Parameter der Blutzuckerkontrolle im Vergleich zur jeweiligen Monotherapie beobachtet. Die Gewichtsabnahme unter der Kombinationstherapie mit Sitagliptin und Metformin war vergleichbar der unter Metformin allein oder unter Placebo; bei den Patienten unter Sitagliptin allein blieb das Gewicht unverändert. Die Häufigkeit von Hypoglykämien war in allen Behandlungsgruppen ähnlich.

Tabelle 2: HbA_{1c}-Werte in placebokontrollierten Monotherapie- und Kombinationstherapie-Studien*

Studie	Mittlerer Ausgangswert des HbA_{1c} (%)	Mittlere Veränderung des HbA_{1c} (%) vom Ausgangswert†	Placebo-korrigierte mittlere Veränderung des HbA_{1c} (%)† (95 % KI)
Monotherapie-Studien			

Sitagliptin 100 mg einmal täglich[§] (n=193)	8,0	-0,5	-0,6[‡] (-0,8, -0,4)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich[‖] (n=229)	8,0	-0,6	-0,8[‡] (-1,0, -0,6)
Kombinationstherapie-Studien			
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer laufenden Metformin-Therapie[‖] (n=453)	8,0	-0,7	-0,7[‡] (-0,8, -0,5)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer laufenden Pioglitazon-Therapie[‖] (n=163)	8,1	-0,9	-0,7[‡] (-0,9, -0,5)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer laufenden Glimepirid-Therapie[‖] (n=102)	8,4	-0,3	-0,6[‡] (-0,8, -0,3)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer laufenden Therapie mit Glimepirid + Metformin[‖] (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)
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 1.000 mg (n=178)	8,8	-1,9	-2,1[‡] (-2,3, -1,8)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer laufenden Insulintherapie (+/- Metformin)[‖]: (n=305)	8,7	-0,6[¶]	-0,6[‡¶] (-0,7, -0,4)

[*] Population aller behandelten Patienten (eine Intent-to-treat Analyse).
[†] Die Mittelwerte wurden anhand vorheriger antidiabetischer Therapie und Ausgangswerten adjustiert.
[‡] p<0,001 imVergleich zu Placebo oder zu Placebo + Kombinationsbehandlung.
[§] HbA_{1c} (%) in Woche 18.
[‖] HbA_{1c} (%) in Woche 24.
[#] HbA_{1c} (%) in Woche 26.
[¶] Least Square Mean = Mittelwerte, adjustiert für die Einnahme von Metformin bei Visite 1 (ja/nein), der Insulin-Anwendung bei Visite 1 (Mischinsulin vs. ungemischtes Insulin intermediär oder langwirkend) und Ausgangswerten. Der Interaktionstest, stratifiziert nach der Behandlung (Metformin- und Insulin-Anwendung), war nicht signifikant (p>0,10).

Das Design einer 24-wöchigen aktiv-kontrollierten (Kontrollsubstanz Metformin) Studie diente der Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit von 100 mg Sitagliptin einmal täglich (n=528) im Vergleich zu Metformin (n=522) bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle durch Diät und Bewegung, die keine antihyperglykämische Therapie erhielten (mindestens 4 Monate ohne Therapie). Die mittlere Dosis von Metformin betrug ca. 1.900 mg pro Tag. Die Senkungen des HbA_{1c}-Wertes vom Ausgangswert 7,2 % betrugen -0,43 % unter Sitagliptin und -0,57 % unter Metformin (nach per-Protokollanalyse). Die Gesamthäufigkeit der gastrointestinalen Nebenwirkungen, die dem Arzneimittel zugeschrieben wurden, betrug 2,7 % bei Patienten unter Sitagliptin im Vergleich zu 12,6 % bei Patienten unter Metformin. Die Hypoglykämiehäufigkeit war in den Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich (Sitagliptin 1,3 %, Metformin 1,9 %). Das Körpergewicht sank im Vergleich zu den Ausgangswerten in beiden Gruppen (Sitagliptin -0,6 kg, Metformin -1,9 kg).

In einer Vergleichsstudie zu 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. Die durchschnittliche Glipiziddosis der Vergleichsgruppe betrug 10 mg/Tag, wobei ca. 40 % der Patienten eine Glipiziddosis 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, während es bei den mit Glipizid behandelten Patienten zu einer signifikanten Gewichtszunahme kam (-1,5 kg vs. +1,1 kg). In dieser Studie verbesserte sich das Verhältnis von Proin-

sulin 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. Der HbA_{1c}-Ausgangswert lag bei 8,74 % und die Insulinausgangsdosis bei 37 IU/Tag. Die Patienten wurden angewiesen ihre Insulin glargin Dosis entsprechend ihrer Nüchternblutglukosewerte (Blutglukosebestimmung nach Stich in die Fingerbeere) zu titrieren. In Woche 24 wurde die tägliche Insulindosis bei Patienten unter Sitagliptin um 19 IU/Tag und bei Patienten unter Placebo um 24 IU/Tag erhöht.
Die Reduktion des HbA_{1c} bei Patienten unter Sitagliptin und Insulin (mit oder ohne Metformin) betrug -1,31 % im Vergleich zu -0,87 % bei Patienten unter Placebo und Insulin (mit oder ohne Metformin), was einer Differenz von -0,45 % [95 % KI: -0,60; -0,29] entsprach. Die Inzidenz von Hypoglykämien betrug 25,2 % bei Patienten unter Sitagliptin und Insulin (mit oder ohne Metformin) und 36,8 % bei Patienten unter Placebo und Insulin (mit oder ohne Metformin). Der Unterschied kam hauptsächlich durch den höheren Prozentsatz von Patienten mit drei oder mehr Hypoglykämie-Episoden (9,4 % vs. 19,1 %) in der Placebogruppe zustande. Es gab keinen Unterschied in der Inzidenz schwerer Hypoglykämien.

Eine Studie, die mit Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung durchgeführt wurde, diente zum Vergleich von Sitagliptin in Dosierungen von 25 oder 50 mg einmal täglich mit Glipizid in Dosierungen von 2,5 bis 20 mg/Tag. Diese Studie schloss 423 Patienten mit chronischer Nierenfunktionsstörung ein (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 50 ml/min). Nach 54 Wochen ergab sich unter Sitagliptin eine mittlere Reduktion des HbA_{1c}-Wertes von -0,76 % und unter Glipizid eine mittlere Reduktion von -0,64 % vom Ausgangswert (Per-Protokoll-Analyse). In dieser Studie entsprachen Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Sitagliptin in Dosierungen von 25 oder 50 mg einmal täglich im Allgemeinen dem in anderen Monotherapiestudien bei Patienten mit normaler Nierenfunktion beobachteten Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil. Die Häufigkeit von Hypoglykämien in der Gruppe unter Sitagliptin war signifikant niedriger (6,2 %) als in der Gruppe unter Glipizid (17,0 %). Zwischen den Gruppen ergab sich auch bezüglich der Änderung des Körpergewichts vom Ausgangswert eine signifikante Differenz (Sitagliptin -0,6 kg; Glipizid +1,2 kg).

In einer anderen Studie mit 129 dialysepflichtigen Patienten mit Nierenfunktionsstörung im Endstadium (ESRD) wurde 25 mg Sitagliptin einmal täglich mit 2,5 bis 20 mg/Tag Glipizid verglichen. Nach 54 Wochen ergab sich unter Sitagliptin eine mittlere Reduktion des HbA_{1c}-Wertes von -0,72 % und unter Glipizid eine mittlere Reduktion von -0,87 % vom Ausgangswert. In dieser Studie entsprachen Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von 25 mg Sitagliptin einmal täglich im Allgemeinen dem in anderen Monotherapiestudien bei Patienten mit normaler Nierenfunktion beobachteten Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil. Die Häufigkeit von Hypoglykämien war zwischen beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich (Sitagliptin 6,3 %; Glipizid 10,8 %).

Eine weitere Studie mit 91 Patienten mit Diabetes Typ 2 und chronischer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) zeigte, dass die Sicherheit und die Verträglichkeit einer Behandlung mit 25 oder 50 mg Sitagliptin einmal täglich im Allgemeinen der Sicherheit und Verträglichkeit einer Behandlung mit Placebo vergleichbar war. Darüber hinaus ähnelten nach 12 Wochen die durchschnittlichen Absenkungen der HbA_{1c}-Werte (Sitagliptin -0,59 %; Placebo -0,18 %) und der Nüchtern-Blutglukosekonzentration (FPG) (Sitagliptin -25,5 mg/dl; Placebo -3,0 mg/dl) den Werten, die in anderen Monotherapiestudien bei Patienten mit normaler Nierenfunktion beobachtet wurden (siehe Abschnitt 5.2).

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 2.004 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).

	Sitagliptin 100 mg	Placebo		

	n (%)	Inzidenz-rate pro 100 Patienten-jahre*	n (%)	Inzidenz-rate pro 100 Patienten-jahre*	Hazard Ratio (95 % KI)	p-Wert†
Analyse der Intention-to-Treat Population						
Anzahl der Patienten	7.332		7.339			
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 (1,8)	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 x (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

Eine 54-wöchige doppelblinde Studie wurde zur Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin 100 mg einmal täglich bei Kindern und Jugendlichen (zwischen 10 und 17 Jahren) mit Typ-2-Diabetes mellitus durchgeführt, welche mindestens 12 Wochen keine anti-hyperglykämische Therapie (mit einem HbA_{1c}-Wert zwischen 6,5 % und 10 %) erhalten hatten oder welche mindestens 12 Wochen eine stabile Insulindosis (mit einem HbA_{1c}-Wert zwischen 7 % und 10 %) erhalten hatten. Die Patienten erhielten über eine Dauer von 20 Wochen randomisiert entweder Sitagliptin 100 mg einmal täglich oder Placebo.

Der mittlere HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn lag bei 7,5 %. Die Behandlung mit Sitagliptin 100 mg einmal täglich führte nach 20 Wochen zu keiner signifikanten Verbesserung des HbA_{1c}-Wertes. Die Senkung des HbA_{1c}-Wertes bei Patienten unter Sitagliptin (n=95) lag bei 0,0 % im Vergleich zu 0,2 % (n=95) bei Patienten unter Placebo, dies entspricht einem Unterschied von -0,2 % (95 % KI: -0,7; 0,3). Siehe Abschnitt 4.2.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe einer 100-mg-Dosis an gesunde Probanden wurde Sitagliptin schnell resorbiert, wobei die Spitzenplasmakonzentrationen (mediane T_{max}) 1-4 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 Mylan unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

Die Plasma-AUC von Sitagliptin stieg proportional mit der Dosis an. Für die C_{max} und die C_{24h} wurde keine Dosisproportionalität festgestellt (die C_{max} stieg mehr, die C_{24h} 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 verabreichten Radioaktivität in den Fäzes (13 %) oder im Urin (87 %) innerhalb einer Woche nach Gabe der Dosis ausgeschieden. Die Halbwertzeit (t½) 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-Glykoprotein, 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.

Nierenfunktionsstörung
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 kam es 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). Um Sitagliptin-Plasmakonzentrationen zu erreichen, die denjenigen von Patienten mit normaler Nierenfunktion entsprechen, werden für Patienten mit einer GFR < 45 ml/min geringere Dosierungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung
Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score ≤ 9) benötigen keine Dosisanpassung. Es gibt keine klinischen Erfahrungen mit Sitagliptin Mylan 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. Aufgrund des flachen Verlaufs der PK/PD-Beziehung zwischen der 50 mg und der 100 mg Dosis wird dieser Unterschied im Vergleich zu erwachsenen Patienten nicht als klinisch bedeutsam erachtet. 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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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 (Schwellenwert) dem 19 Fachen der humantherapeutischen Expositionsdosis entsprach. Bei Ratten wurden Fehlbildungen der Schneidezähne bei der 67 fachen klinischen Expositionsdosis beobachtet. Die No-Effect-Dosis 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 bei 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).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Hochdisperses Siliciumdioxid
Calciumhydrogenphosphat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug
Poly(vinylalkohol)
Macrogol 3350
Talkum
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Aluminium/PVC//Aluminium-Blister mit:
Für 25 mg: 14, 28, 30, 56 oder 98 Filmtabletten oder perforierte OPA/Aluminium/PVC//Aluminium-Blister zur Abgabe von Einzeldosen mit 14 x 1, 28 x 1 oder 30 x 1 Filmtabletten oder Kalenderpackungen mit 28 Filmtabletten
Für 50 mg: 14, 28, 30, 56 oder 98 Filmtabletten oder perforierte OPA/Aluminium/PVC//Aluminium-Blister zur Abgabe von Einzeldosen mit 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1 oder 56 x 1 Filmtabletten oder Kalenderpackungen mit 28 Filmtabletten
Für 100 mg: 14, 28, 30, 56 oder 98 Filmtabletten oder perforierte OPA/Aluminium/PVC//Aluminium-Blister zur Abgabe von Einzeldosen mit 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1 oder 56 x 1 Filmtabletten oder Kalenderpackungen mit 28 oder 56 Filmtabletten

Weiße HDPE-Flaschen mit weißem Polypropylen-Schraubverschluss und induktionsversiegelter Aluminiumschutzfolie mit
Für 25 mg: 98, 100 oder 250 Filmtabletten
Für 50 mg: 98, 100 oder 250 Filmtabletten
Für 100 mg: 98, 100 oder 250 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:
Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMERN

2205585.00.00
2205586.00.00
2205587.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

04.01.2022

10. STAND DER INFORMATION

April 2022 (2)

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig