1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sitagliptine Auro 25 mg, filmomhulde tabletten
Sitagliptine Auro 50 mg, filmomhulde tabletten
Sitagliptine Auro 100 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat sitagliptinehydrochloridemonohydraat overeenkomend met 25 mg sitagliptine.
Elke filmomhulde tablet bevat sitagliptinehydrochloridemonohydraat overeenkomend met 50 mg sitagliptine.
Elke filmomhulde tablet bevat sitagliptinehydrochloridemonohydraat overeenkomend met 100 mg sitagliptine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Sitagliptine Auro 25 mg, filmomhulde tabletten: [Afmeting: ongeveer 6,2 mm]
Roze, rondge, biconvexe, filmomhulde tablet met inscriptie ‘SG’ aan de ene zijde en ‘25’ aan de andere zijde.

Sitagliptine Auro 50 mg, filmomhulde tabletten: [Afmeting: ongeveer 8 mm]
Licht beige, rondge, biconvexe, filmomhulde tablet met inscriptie ‘SG’ aan de ene zijde en ‘50’ aan de andere zijde.

Sitagliptine Auro 100 mg, filmomhulde tabletten: [Afmeting: ongeveer 9,9 mm]
Beige, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet met inscriptie ‘SG’ aan de ene zijde en ‘100’ aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bij volwassen patiënten met type 2 diabetes mellitus is Sitagliptine Auro geïndiceerd voor verbetering van de bloedglucoseregulatie:

Als monotherapie:

- voor patiënten bij wie met dieet en lichaamsbeweging alleen de glucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht en voor wie metformine ongeschikt is omdat het gecontra-indiceerd is of niet verdragen wordt.

Als orale duotherapie in combinatie met:

• Metformine als met dieet en lichaamsbeweging plus alleen metformine de glucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht.
• een sulfonylureumderivaat als met dieet en lichaamsbeweging plus de maximale verdragen dosis van alleen een sulfonylureumderivaat de glucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht en als metformine ongeschikt is omdat het gecontra-indiceerd is of niet verdragen wordt.
• een peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARγ)-agonist (een thiazolidinedion) als gebruik van een PPARγ-agonist aangewezen is en als met dieet en lichaamsbeweging plus de PPARγ-agonist alleen de glucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht.

Als orale tripeltherapie in combinatie met:

• een sulfonylureumderivaat en metformine, als met dieet en lichaamsbeweging plus behandeling met deze beide geneesmiddelen de glucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht.
• een PPARγ-agonist en metformine, wanneer gebruik van een PPARγ-agonist aangewezen is en als met dieet en lichaamsbeweging plus gecombineerde therapie met deze geneesmiddelen de glucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht.

Sitagliptine Auro is ook geïndiceerd als toevoeging aan insuline (met of zonder metformine) als dieet en lichaamsbeweging plus stabiele dosis van insuline onvoldoende glucoseregulatie geven.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
De dosis is 100 mg sitagliptine eenmaal daags. Wanneer gebruikt in combinatie met metformine en/of een PPARγ-agonist, moet de dosis van metformine en/of de PPARγ-agonist onveranderd blijven en moet Sitagliptine Auro gelijktijdig worden toegediend.

Als Sitagliptine Auro in combinatie met een sulfonylureumderivaat of met insuline wordt gebruikt, kan een lagere dosis van het sulfonylureumderivaat of de insuline worden overwogen om de kans op hypoglykemie te verminderen (zie rubriek 4.4).

Als een dosis Sitagliptine Auro wordt overgeslagen, moet deze worden ingenomen zodra de patiënt eraan denkt. Op dezelfde dag mag geen dubbele dosis worden ingenomen.

Speciale populaties
Nierfunctiestoornis
Wanneer gebruik van sitagliptine in combinatie met een ander anti-diabetisch geneesmiddel wordt overwogen, moeten de voorwaarden voor gebruik van dit middel bij patiënten met een nierfunctiestoornis worden gecontroleerd.

Voor patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (glomerulaire filtratiesnelheid [GFR] $\geq$ 60 tot < 90 ml/min) hoeft de dosering niet te worden aangepast.

Voor patiënten met een matige nierfunctiestoornis (GFR $\geq$ 45 tot < 60 ml/min) hoeft de dosering niet te worden aangepast.

Voor patiënten met een matige nierfunctiestoornis (GFR $\geq$ 30 tot < 45 ml/min) is de dosis Sitagliptine Auro 50 mg eenmaal daags.

Voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (GFR ≥ 15 tot < 30 ml/min) of eindstadium nierfalen (ESRD) (GFR < 15 ml/min), waaronder degenen die hemodialyse of peritoneale dialyse nodig hebben, is de dosis Sitagliptine Auro 25 mg eenmaal daags. Toediening kan geschieden ongeacht het tijdstip van de dialyse.

Omdat de dosis op basis van de nierfunctie moet worden aangepast, wordt aanbevolen vóór instelling van Sitagliptine Auro en periodiek daarna de nierfunctie te beoordelen.

Leverfunctiestoornis
Voor patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis hoeft de dosis niet te worden aangepast. Sitagliptine is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis en voorzichtigheid is geboden (zie rubriek 5.2).

Omdat sitagliptine echter vooral renaal wordt uitgescheiden, wordt niet verwacht dat een ernstige leverfunctiestoornis van invloed is op de farmacokinetiek van sitagliptine.

Ouderen
De dosis hoeft niet op grond van leeftijd te worden aangepast.

Pediatrische patiënten
Sitagliptine mag niet gebruikt worden door kinderen en jongeren van 10 tot en met 17 jaar vanwege onvoldoende werkzaamheid. Momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2. Sitagliptine is niet onderzocht bij kinderen jonger dan 10 jaar.

Wijze van toediening
Sitagliptine Auro kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen (zie rubriek 4.4 en 4.8).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen
Sitagliptine Auro mag niet worden gebruikt bij patiënten met type 1-diabetes of voor de behandeling van diabetische ketoacidose.

Acute pancreatitis
Het gebruik van DPP-4-remmers is in verband gebracht met een risico op het ontwikkelen van acute pancreatitis. Patiënten moeten worden geïnformeerd over het kenmerkende symptoom van acute pancreatitis: aanhoudende, ernstige buikpijn. Na stopzetting van sitagliptine (met of zonder ondersteunende behandeling) is waargenomen dat de pancreatitis verdween, maar er zijn zeer zeldzame gevallen van necrotiserende of hemorragische pancreatitis en/of overlijden gemeld. Als pancreatitis vermoed wordt, moeten Sitagliptine Auro en andere mogelijk suspecte geneesmiddelen worden stopgezet; als acute pancreatitis wordt bevestigd, mag Sitagliptine Auro niet worden hervat. Voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis.

Hypoglykemie bij gebruik in combinatie met andere antihyperglykemische geneesmiddelen
In klinisch onderzoek met sitagliptine als monotherapie en als onderdeel van combinatietherapie met geneesmiddelen waarvan niet bekend is dat deze hypoglykemie veroorzaken (zoals metformine en/of

een PPARγ-agonist), was de gemelde frequentie van hypoglykemie met sitagliptine ongeveer gelijk aan die bij patiënten die placebo kregen. Hypoglykemie is waargenomen wanneer sitagliptine in combinatie met insuline of een sulfonylureumderivaat werd gebruikt. Daarom kan een lagere dosis van het sulfonylureumderivaat of de insuline worden overwogen om het risico op hypoglykemie te verminderen (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis
Sitagliptine wordt via de nieren uitgescheiden. Om plasmaconcentraties van sitagliptine te krijgen die overeenkomen met die van patiënten met een normale nierfunctie, worden lagere doseringen aanbevolen bij patiënten met GFR < 45 ml/min, en ook bij ESRD-patiënten die hemodialyse of peritoneale dialyse nodig hebben (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Wanneer gebruik van sitagliptine in combinatie met een ander antidiabetisch geneesmiddel wordt overwogen, moeten de voorwaarden voor gebruik van dit middel bij patiënten met een nierfunctiestoornis worden gecontroleerd.

Overgevoeligheidsreacties
Er zijn postmarketingmeldingen van ernstige overgevoeligheidsreacties bij met sitagliptine behandelde patiënten. Deze reacties zijn onder andere anafylaxie, angio-oedeem en exfoliatieve huidaandoeningen, waaronder het Stevens-Johnsonsyndroom. Deze reacties begonnen in de eerste 3 maanden na aanvang van de behandeling, met enkele meldingen na de eerste dosis. Als een overgevoeligheidsreactie wordt vermoed, moet het gebruik van Sitagliptine Auro worden gestopt, moeten andere mogelijke oorzaken van het voorval worden beoordeeld en een alternatieve behandeling voor de diabetes moet worden gestart.

Bulleus pemfigoïd
Er zijn postmarketingmeldingen van bulleus pemfigoïd bij patiënten die DPP-4-remmers innamen, waaronder sitagliptine. Als bulleus pemfigoïd wordt vermoed, moet Sitagliptine Auro worden stopgezet.

Hulpstof
Natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op sitagliptine
De hieronder beschreven klinische gegevens maken het aannemelijk dat sitagliptine weinig gevoelig is voor klinisch significante interacties met gelijktijdig toegediende geneesmiddelen.

In vitro-onderzoek wees uit dat het primaire enzym verantwoordelijk voor het beperkte metabolisme van sitagliptine CYP3A4 is, met inbreng van CYP2C8. Bij patiënten met een normale nierfunctie speelt metabolisme, ook dat via CYP3A4, slechts een geringe rol in de klaring van sitagliptine. Metabolisme kan een belangrijkere rol spelen bij de eliminatie van sitagliptine in de setting van een ernstige nierfunctiestoornis of eindstadium nierfalen (ESRD). Daarom is het mogelijk dat krachtige CYP3A4-remmers (zoals ketaconazol, itraconazol, ritonavir, claritromycine) bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of ESRD de farmacokinetiek van sitagliptine kunnen veranderen. De effecten van krachtige CYP3A4-remmers in de setting van een nierfunctiestoornis zijn niet in klinisch onderzoek bestudeerd.

In vitro-transportonderzoek wees uit dat sitagliptine een substraat voor p-glycoproteïne en organic anion transporter-3 (OAT3) is. Door OAT3 gemedieerd transport van sitagliptine werd *in vitro* geremd door probenecide, hoewel het risico op klinisch significante interacties laag wordt geacht. Gelijktijdige toediening van OAT3-remmers is niet *in vivo* onderzocht.

Metformine: Gelijktijdige toediening van meerdere tweemaal daagse doses van 1000 mg metformine met 50 mg sitagliptine gaf geen wezenlijke verandering van de farmacokinetiek van sitagliptine bij patiënten met type 2-diabetes.

Ciclosporine: Het effect van ciclosporine, een krachtige remmer van p-glycoproteïne, op de farmacokinetiek van sitagliptine is in een onderzoek beoordeeld. Gelijktijdige toediening van een eenmalige orale dosis sitagliptine 100 mg en een eenmalige orale dosis ciclosporine 600 mg verhoogde de AUC en C_{max} van sitagliptine met ongeveer 29 % respectievelijk 68 %. Deze veranderingen in de farmacokinetiek van sitagliptine werden niet klinisch relevant geacht. De renale klaring van sitagliptine veranderde niet wezenlijk. Daarom worden er met andere remmers van p-glycoproteïne geen belangrijke interacties verwacht.

Effecten van sitagliptine op andere geneesmiddelen
Digoxine: Sitagliptine had een gering effect op de plasmaconcentraties digoxine. Na dagelijkse toediening van 0,25 mg digoxine samen met 100 mg sitagliptine gedurende 10 dagen was de plasma AUC van digoxine gemiddeld met 11 % en de plasma-C_{max} gemiddeld met 18 % verhoogd. Er wordt geen aanpassing van de dosis digoxine aanbevolen. Maar patiënten met een risico op digoxinetoxiciteit moeten hierop worden gecontroleerd als sitagliptine en digoxine gelijktijdig worden toegediend.

Gegevens *in vitro* maken het aannemelijk dat sitagliptine CYP450-iso-enzymen niet remt of induceert. In klinisch onderzoek gaf sitagliptine geen wezenlijke verandering van de farmacokinetiek van metformine, glibenclamide, simvastatine, rosiglitazon, warfarine of orale anticonceptiva, waarmee *in vivo* bewezen is dat sitagliptine een lage neiging heeft om interacties te veroorzaken met substraten van CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 en organic cationic transporter (OCT). Sitagliptine kan *in vivo* een lichte remmer van p-glycoproteïne zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van sitagliptine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is bij hoge doses reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Vanwege het gebrek aan gegevens bij de mens mag Sitagliptine Auro niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding
Het is niet bekend of sitagliptine bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bij dieronderzoek bleek dat sitagliptine in de moedermelk werd uitgescheiden. Sitagliptine Auro mag niet tijdens het geven van borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid
Gegevens uit dieronderzoek wijzen niet op effecten van behandeling met sitagliptine op de vruchtbaarheid van mannetjes en vrouwtjes. Gegevens bij de mens ontbreken.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Sitagliptine Auro heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Bij het rijden of het gebruiken van machines moet er echter rekening mee gehouden worden dat duizeligheid en slaperigheid gemeld zijn.

Daarnaast moeten patiënten worden gewezen op het risico van hypoglykemie wanneer Sitagliptine Auro in combinatie met een sulfonylureumderivaat of met insuline wordt gebruikt.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
Ernstige bijwerkingen, waaronder pancreatitis en overgevoeligheidsreacties, zijn gemeld. Hypoglykemie is gemeld in combinatie met sulfonylureumderivaten (4,7 %-13,8 %) en insuline (9,6 %) (zie rubriek 4.4).

Tabel met bijwerkingen
Bijwerkingen staan hieronder (tabel 1) per systeemorgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1000); zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1. De frequentie van bijwerkingen in placebogecontroleerd klinisch onderzoek van sitagliptine monotherapie en postmarketingervaring

Bijwerking	**Frequentie van bijwerking**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
trombocytopenie	Zelden
Immuunsysteemaandoeningen	
overgevoeligheidsreacties waaronder anafylaxie[*,†]	Frequentie niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
hypoglykemie[†]	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	
hoofdpijn	Vaak
duizeligheid	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
interstitiële longziekte[*]	Frequentie niet bekend
Maag-darmstelselaandoeningen	
obstipatie	Soms
braken[*]	Frequentie niet bekend
acute pancreatitis[*,†,‡]	Frequentie niet bekend
fatale en niet-fatale hemorragische en necrotiserende pancreatitis[*,†]	Frequentie niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	
pruritus[*]	Soms
angio-oedeem[*,†]	Frequentie niet bekend
uitslag[*,†]	Frequentie niet bekend
urticaria[*,†]	Frequentie niet bekend
cutane vasculitis[*,†]	Frequentie niet bekend
exfoliatieve huidaandoeningen waaronder het Stevens-Johnsonsyndroom[*,†]	Frequentie niet bekend
bulleus pemfigoïd[*]	Frequentie niet bekend

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
artralgie*	Frequentie niet bekend
myalgie*	Frequentie niet bekend
rugpijn*	Frequentie niet bekend
arthropathie*	Frequentie niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen	
Verminderde nierfunctie*	Frequentie niet bekend
Acuut nierfalen*	Frequentie niet bekend

* Bijwerkingen werden vastgesteld door middel van postmarketingsurveillance.
† Zie rubriek 4.4.
‡ Zie *TECOS Cardiovascular Safety Study* hieronder.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
Naast de bovengenoemde geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen waren bijwerkingen die ongeacht causaal verband met de medicatie werden gemeld en die optraden bij minstens 5 % van de patiënten en vaker bij patiënten die met sitagliptine werden behandeld, onder meer bovensteluchtweginfectie en nasofaryngitis.
Overige bijwerkingen die werden gemeld ongeacht causaal verband met medicatie die vaker optraden bij patiënten die met sitagliptine werden behandeld (minder dan 5 %, maar met een incidentie die met sitagliptine > 0,5 % hoger was dan die in de controlegroep) waren osteoartritis en pijn in de extremiteiten.

Sommige bijwerkingen werden vaker waargenomen in studies met het gecombineerde gebruik van sitagliptine met andere antidiabetica dan in studies met sitagliptine monotherapie. Dit zijn onder andere hypoglykemie (frequentie zeer vaak in combinatie met sulfonylureumderivaten en metformine), influenza (vaak met insuline [met of zonder metformine]), misselijkheid en braken (vaak met metformine), flatulentie (vaak met metformine of pioglitazon), obstipatie (vaak met de combinatie van sulfonylureumderivaten en metformine), perifeer oedeem (vaak met pioglitazon of de combinatie van pioglitazon en metformine), somnolentie en diarree (soms met metformine) en droge mond (soms met insuline [met of zonder metformine]).

Pediatrische patiënten
In klinische studies met sitagliptine bij pediatrische patiënten van 10 tot en met 17 jaar met type 2-diabetes mellitus was het bijwerkingenprofiel vergelijkbaar met dat bij volwassenen.

TECOS - Cardiovascular Safety Study
In het onderzoek 'Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin' (TECOS) werden 7332 patiënten behandeld met sitagliptine 100 mg per dag (of 50 mg per dag indien de uitgangswaarde voor eGFR $\geq$ 30 en < 50 ml/min/1,73 m^2 was) en werden 7339 patiënten in de 'intention-to-treat'-populatie behandeld met placebo. Beide behandelingen werden aanvullend gegeven naast de regionale standaardzorg voor HbA1c en cardiovasculaire risicofactoren. De totale incidentie van ernstige ongewenste voorvallen bij patiënten die sitagliptine kregen was vergelijkbaar met die bij patiënten die placebo kregen.

In de 'intention-to-treat'-populatie bij patiënten die bij aanvang van het onderzoek insuline en/of een sulfonylureumderivaat gebruikten, was de incidentie van ernstige hypoglykemie 2,7 % bij de patiënten die sitagliptine kregen en 2,5 % bij de patiënten die placebo kregen. Bij de patiënten die bij aanvang van het onderzoek geen insuline en/of een sulfonylureumderivaat gebruikten, was de incidentie van ernstige hypoglykemie 1,0 % bij patiënten die sitagliptine kregen en 0,7 % bij de patiënten die placebo kregen. De incidentie van bevestigde pancreatitis was 0,3 % bij de patiënten die sitagliptine kregen en 0,2 % bij de patiënten die placebo kregen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Tijdens gecontroleerd klinisch onderzoek bij gezonde proefpersonen werden eenmalige doses tot 800 mg sitagliptine toegediend. In één studie werden bij een dosis van 800 mg sitagliptine minimale, niet klinisch relevant geachte verhogingen van de QTc waargenomen. Er is in klinisch onderzoek geen ervaring met doses boven 800 mg. In Fase I-studies met multipele doses werden geen dosisafhankelijke klinische bijwerkingen waargenomen bij doses sitagliptine van maximaal 600 mg per dag in periodes van maximaal 10 dagen en 400 mg per dag in periodes van maximaal 28 dagen.

In geval van een overdosering is het redelijk om de gebruikelijke ondersteunende maatregelen te treffen, bijvoorbeeld niet-geabsorbeerd materiaal uit het spijsverteringskanaal verwijderen, klinische controle instellen (waaronder een elektrocardiogram laten maken) en waar nodig ondersteunende therapie instellen.

Sitagliptine is matig dialyseerbaar. In klinisch onderzoek werd tijdens een hemodialysesessie van 3-4 uur ongeveer 13,5 % van de dosis verwijderd. Langduriger hemodialyse kan worden overwogen als dat klinisch aangewezen is. Het is niet bekend of sitagliptine dialyseerbaar is door peritoneale dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen bij diabetes, dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-remmers, ATC-code: A10BH01.

Werkingsmechanisme
Sitagliptine behoort tot een klasse orale antihyperglykemische middelen die dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-remmers genoemd worden. De verbetering in glykemische controle die met dit geneesmiddel wordt waargenomen, wordt mogelijk gemedieerd door verhoging van de concentratie actieve incretinehormonen. Incretinehormonen, waaronder glucagon-like polypeptide-1 (GLP-1) en glucosedependent insulinotropic polypeptide (GIP) worden de hele dag door de darm afgegeven, en de concentraties stijgen na een maaltijd. De incretines maken deel uit van een endogeen systeem dat betrokken is bij de fysiologische regulatie van de glucosehomeostase. Wanneer de bloedglucoseconcentraties normaal of verhoogd zijn, verhogen GLP-1 en GIP door intracellulaire signalen waarbij cyclisch AMP een rol speelt, de vorming en afgifte van insuline uit de bètacellen in de pancreas. Behandeling met GLP-1 of met DPP-4-remmers in diermodellen van type 2-diabetes blijkt de reactiviteit van bètacellen op glucose te verbeteren en de biosynthese en afgifte van insuline te stimuleren. Bij een hogere insulineconcentratie nemen de weefsels meer glucose op. Daarnaast verlaagt GLP-1 de uitscheiding van glucagon uit de alfacellen in de pancreas. Lagere glucagonconcentraties, samen met hogere insulineconcentraties, leiden tot een verminderde productie van glucose in de lever, waardoor de glucoseconcentraties in het bloed afnemen. De effecten van GLP-1 en GIP zijn glucoseafhankelijk, zodat bij lage glucoseconcentraties in het bloed er geen stimulering van de insulineafgifte en onderdrukking van de glucagonuitscheiding door GLP-1 wordt

waargenomen. Voor zowel GLP-1 als GIP wordt de stimulering van de insulineafgifte versterkt als het glucose boven normale concentraties komt. Daarnaast verstoort GLP-1 de normale glucagonreactie op hypoglykemie niet. De activiteit van GLP-1 en GIP wordt beperkt door het DPP-4-enzym, dat de incretinehormonen snel hydrolyseert in onwerkzame producten. Sitagliptine voorkomt de hydrolyse van incretinehormonen door DPP-4, waardoor de plasmaconcentraties van de actieve vorm van GLP-1 en GIP worden verhoogd. Door de concentraties actieve incretines te laten stijgen, verhoogt sitagliptine de insulineafgifte en vermindert het de glucagonconcentraties op glucoseafhankelijke wijze. Bij patiënten met type 2-diabetes met hyperglykemie leiden deze veranderingen in de insuline en glucagonconcentraties tot een lager hemoglobine A_{1c} (HbA_{1c}) en lagere nuchtere en postprandiale glucoseconcentraties. Het glucoseafhankelijke mechanisme van sitagliptine is anders dan het mechanisme van de sulfonylureumderivaten, die ook de insulineafgifte verhogen als het glucose laag is en wat bij patiënten met type 2-diabetes en bij gezonde proefpersonen hypoglykemie kan veroorzaken. Sitagliptine is een krachtige en zeer selectieve remmer van het enzym DPP-4 en geeft bij therapeutische concentraties geen remming van de nauw verwante enzymen DPP-8 of DPP-9.

In een tweedaags onderzoek bij gezonde proefpersonen verhoogde monotherapie met sitagliptine de concentraties actief GLP-1, terwijl monotherapie met metformine in vergelijkbare mate de concentraties actief en totaal GLP-1 verhoogde. Gelijktijdige toediening van sitagliptine en metformine had een additief effect op de concentraties actief GLP-1. Sitagliptine verhoogde de concentraties actief GIP, maar metformine niet.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
In het algemeen verbeterde sitagliptine de bloedglucoseregulatie bij gebruik als monotherapie of als combinatietherapie bij volwassen patiënten met type 2-diabetes (zie tabel 2).

Er zijn 2 onderzoeken verricht naar de werkzaamheid en veiligheid van sitagliptine in monotherapie. Behandeling met sitagliptine 100 mg 1 dd als monotherapie gaf in twee studies, een van 18 en een van 24 weken, significante verbeteringen van het HbA_{1c}, nuchter plasmaglucose (FPG), en glucose 2 uur postprandiaal (2-uurs-PPG) in vergelijking met placebo. Een verbetering werd waargenomen van de surrogaatmarkers van de bètacelfunctie, waaronder HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), pro-insuline/insulineratio, en parameters van de bètacelreactiviteit uit de frequently-sampled meal tolerance test. De waargenomen incidentie van hypoglykemie bij met sitagliptine behandelde patiënten was vergelijkbaar met placebo. In beide studies nam het lichaamsgewicht bij behandeling met sitagliptine niet toe vergeleken met de uitgangswaarde versus een geringe verlaging bij patiënten die placebo kregen.

Sitagliptine 100 mg 1 dd gaf significante verbeteringen van de bloedglucoseregulatie versus placebo in twee 24-weekse studies met sitagliptine als add-on-therapie, een in combinatie met metformine en een in combinatie met pioglitazon. De verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in lichaamsgewicht was voor de met sitagliptine behandelde patiënten ongeveer gelijk aan de met placebo behandelde patiënten. In deze studies was er voor de met sitagliptine of placebo behandelde patiënten een ongeveer gelijke incidentie van hypoglykemie.

Er is een 24-weeks placebogecontroleerd onderzoek opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van sitagliptine (100 mg 1 dd) te beoordelen als het wordt toegevoegd aan alleen glimepiride of glimepiride in combinatie met metformine. De toevoeging van sitagliptine aan hetzij glimepiride alleen of aan glimepiride en metformine gaf significante verbeteringen van de bloedglucoseregulatie. Met sitagliptine behandelde patiënten hadden in vergelijking met hen die placebo kregen, een bescheiden toename van het lichaamsgewicht.

Een placebogecontroleerd onderzoek van 26 weken was opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van sitagliptine (100 mg 1 dd) toegevoegd aan de combinatie pioglitazon en metformine te beoordelen. Toevoeging van sitagliptine aan pioglitazon en metformine gaf significante verbeteringen van glykemische parameters. De verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in lichaamsgewicht was voor patiënten die met sitagliptine werden behandeld vergelijkbaar met die van patiënten die met placebo werden behandeld. De incidentie van hypoglykemie was ook vergelijkbaar voor patiënten die met sitagliptine of placebo werden behandeld.

Een 24-weeks placebogecontroleerd onderzoek was opgezet om de werkzaamheid en veiligheid te beoordelen van sitagliptine (100 mg 1 dd) toegevoegd aan insuline (met een stabiele dosis voor minstens 10 weken) met of zonder metformine (minstens 1500 mg). Bij patiënten die voorgemengde insuline kregen, was de gemiddelde dagelijkse dosis 70,9 E/dag. Bij patiënten die niet-voorgemengde (middellang- of langwerkende) insuline kregen, was de gemiddelde dagelijkse dosis 44,3 E/dag. De toevoeging van sitagliptine aan insuline gaf significante verbeteringen in de glykemische parameters. Er was in geen van beide groepen een verschil in lichaamsgewicht dat van belang was t.o.v. de uitgangswaarde.

In een 24-weeks placebogecontroleerd factorieel onderzoek van een aanvangsbehandeling gaf sitagliptine 50 mg 2 dd in combinatie met metformine (500 mg of 1000 mg 2 dd) in vergelijking met beide monotherapieën een significante verbetering van de glykemische parameters. De afname in lichaamsgewicht met de combinatie van sitagliptine en metformine was vergelijkbaar met die welke met metformine alleen of placebo werd gezien; er was voor patiënten op alleen sitagliptine geen verandering ten opzichte van de uitgangswaarde. De incidentie van hypoglykemie was voor de behandelingsgroepen ongeveer gelijk.

Tabel 2. HbA_{1c}-resultaten in placebogecontroleerde monotherapie- en combinatietherapiestudies*

Studie	**Gem. Baseline HbA_{1c} (%)**	**Gem. verandering t.o.v. baseline-HbA_{1c} (%)†**	**Voor placebo gecorrigeerde gem. verandering in HbA_{1c} (%)† (95 % BI)**
Monotherapiestudies			
Sitagliptine 100 mg 1 dd§ (N= 193)	8,0	-0,5	-0,6‡ (-0,8, -0,4)
Sitagliptine 100 mg 1 dd% (N= 229)	8,0	-0,6	-0,8‡ (-1.0, -0,6)
Combinatietherapiestudies			
Sitagliptine 100 mg 1 dd toegevoegd aan eerder ingesteld metformine% (N=453)	8,0	-0,7	-0,7‡ (-0,8, -0.5)
Sitagliptine 100 mg 1 dd toegevoegd aan eerder ingesteld pioglitazon% (N=163)	8,1	-0,9	-0,7‡ (-0,9, -0,5)
Sitagliptine 100 mg 1 dd toegevoegd aan eerder ingesteld glimepiride% (N=102)	8,4	-0,3	-0,6‡ (-0.8, -0,3)

Sitagliptine 100 mg 1 dd toegevoegd aan eerder ingesteld glimepiride + metformine[%] (N=115)	8,3	-0,6	-0,9[‡] (-1,1, -0,7)
Sitagliptine 100 mg 1dd toegevoegd aan eerder ingesteld pioglitazon + metformine[#] (N=152)	8,8	-1,2	-0,7[‡] (-1,0, -0,5)
Aanvangsbehandeling 2 dd[%]: Sitagliptine 50 mg + metformine 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6[‡] (-1,8, -1,3)
Aanvangsbehandeling 2 dd[%]: Sitagliptine 50 mg + metformine 1000 mg (N=178)	8,8	-1,9	-2,1[‡] (-2,3, -1,8)
Sitagliptine 100 mg 1 dd toegevoegd aan eerder ingesteld insuline (+/- metformine)[%] (N=305)	8,7	-0,6[¶]	-0,6[‡,¶] (-0,7, -0,4)

[*] *All Patients Treated Population* (een 'intention-to-treat' analyse).
[†] Kleinste-kwadraten-gemiddelden aangepast voor status eerdere antihyperglykemische therapie en baselinewaarde.
[‡] $p < 0,001$ vs. placebo of placebo + combinatiebehandeling.
[§] HbA_{1c} (%) in week 18.
[%] HbA_{1c} (%) in week 24.
[#] HbA_{1c} (%) in week 26.
[¶] Kleinste-kwadraten-gemiddelde aangepast voor gebruik van metformine bij Bezoek 1 (ja/nee), gebruik van insuline bij Bezoek 1 (voorgemengd vs. niet-voorgemengd [middellang- of langwerkend]), en baselinewaarde. Interacties van behandeling per stratum (gebruik metformine en insuline) waren niet significant ($p > 0,10$).

Er is een 24-weeks, met actieve stof (metformine) gecontroleerd onderzoek opgezet om de werkzaamheid en veiligheid te beoordelen van sitagliptine 100 mg 1 dd (N=528) vs. metformine (N=522) bij patiënten met onvoldoende glucoseregulatie met dieet en lichaamsbeweging en die geen antihyperglykemische behandeling kregen (minstens 4 maanden geen behandeling). De gemiddelde dosis metformine was ongeveer 1900 mg per dag. De verlaging in HbA_{1c} t.o.v. gemiddelde uitgangswaarden van 7,2 % was -0,43 % voor sitagliptine en -0,57 % voor metformine (perprotocolanalyse). De algehele incidentie van gastro-intestinale bijwerkingen die werden geacht geneesmiddelgerelateerd te zijn bij patiënten die met sitagliptine werden behandeld was 2,7% vs. 12,6 % bij met metformine behandelde patiënten. De incidentie van hypoglykemie was tussen de behandelingsgroepen niet significant verschillend (sitagliptine 1,3 %; metformine 1,9 %). Het lichaamsgewicht nam in beide groepen t.o.v. de uitgangswaarde af (sitagliptine -0,6 kg; metformine -1,9 kg).

In een onderzoek waarin de werkzaamheid en veiligheid van de toevoeging van sitagliptine 100 mg 1 dd of glipizide (een sulfonylureumderivaat) werden vergeleken bij patiënten met onvoldoende glykemische controle op monotherapie met metformine, was sitagliptine vergelijkbaar met glipizide voor wat betreft verlaging van het HbA_{1c}. De gemiddelde dosis glipizide die in de comparatorgroep werd gebruikt, was 10 mg/dag, waarbij ongeveer 40 % van de patiënten tijdens de hele studie een

dosis glipizide van ≤ 5 mg/dag nodig had. Maar in de sitagliptinegroep stopten meer patiënten wegens gebrek aan effect dan in de glipizidegroep. Met sitagliptine behandelde patiënten hadden een significante gemiddelde verlaging ten opzichte van de uitgangswaarde van het lichaamsgewicht versus een significante gewichtstoename bij patiënten die glipizide kregen (-1,5 vs. +1,1 kg). In dit onderzoek werd de pro-insuline/insulineratio, een marker van de doelmatigheid van de synthese en afgifte van insuline, bij behandeling met sitagliptine beter en met glipizide slechter. De incidentie van hypoglykemie in de sitagliptinegroep (4,9 %) was significant lager dan die in de glipizidegroep (32,0 %).

Een 24 weken durend placebogecontroleerd onderzoek bij 660 patiënten werd opgezet om het insulinesparend effect en de veiligheid te beoordelen van sitagliptine (100 mg 1 dd) toegevoegd aan insuline glargine met of zonder metformine (minstens 1500 mg) tijdens een intensivering van de insulinetherapie. De baseline HbA_{1c} was 8,74 % en de baseline insulinedosis was 37 IE/dag. De patiënten kregen de instructie om hun insuline glarginedosering te titreren op basis van de nuchtere glucosewaarden gemeten met een vingerprik. Op week 24 was de toename in dagelijkse insulinedosis 19 IE/dag in de groep die met sitagliptine werd behandeld en 24 IE/dag in de placebogroep. De afname in HbA_{1c} voor patiënten behandeld met sitagliptine en insuline (met of zonder metformine) was -1,31 % vergeleken met -0,87 % voor de patiënten die met placebo en insuline (met of zonder metformine) werden behandeld, een verschil van -0,45 % [95 % BI: -0,60, -0,29]. De incidentie van hypoglykemie was 25,2 % voor de patiënten op sitagliptine en insuline (met of zonder metformine) en 36,8 % voor patiënten op placebo en insuline (met of zonder metformine). Het verschil werd grotendeels veroorzaakt door een hoger percentage patiënten in de placebogroep dat 3 of meer episoden van hypoglykemie ondervond (9,4 versus 19,1 %). Er was geen verschil in de incidentie van ernstige hypoglykemie.

Bij patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis is een onderzoek verricht waarin sitagliptine 25 of 50 mg 1 dd werd vergeleken met glipizide 2,5 tot 20 mg/dag. Aan dit onderzoek namen 423 patiënten met een chronische nierfunctiestoornis deel (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid < 50 ml/min). Na 54 weken was de gemiddelde verlaging t.o.v. baseline in HbA_{1c}, -0,76 % met sitagliptine en -0,64 % met glipizide (per-protocolanalyse). In dit onderzoek waren de werkzaamheid en het veiligheidsprofiel van sitagliptine 25 of 50 mg 1 dd over het algemeen vergelijkbaar met die welke zijn waargenomen in andere monotherapiestudies bij patiënten met een normale nierfunctie. De incidentie van hypoglykemie in de sitagliptinegroep (6,2 %) was significant lager dan in de glipizidegroep (17,0 %). Er was ook een significant verschil tussen de groepen ten aanzien van verandering in lichaamsgewicht t.o.v. baseline (sitagliptine -0,6 kg; glipizide +1,2 kg).

In een ander onderzoek is sitagliptine 25 mg 1 dd vergeleken met glipizide 2,5 tot 20 mg/dag bij 129 patiënten met ESRD die gedialyseerd werden. Na 54 weken was de gemiddelde verlaging t.o.v. baseline in HbA_{1c} -0,72 % met sitagliptine en -0,87 % met glipizide. In dit onderzoek waren de werkzaamheid en het veiligheidsprofiel van sitagliptine 25 mg 1 dd over het algemeen vergelijkbaar met die welke zijn waargenomen in andere monotherapiestudies bij patiënten met een normale nierfunctie. De incidentie van hypoglykemie was tussen de behandelingsgroepen niet significant verschillend (sitagliptine 6,3 %; glipizide 10,8 %).

In een ander onderzoek bij 91 patiënten met type 2-diabetes en een chronische nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 50 ml/min) waren de veiligheid en verdraagbaarheid van behandeling met sitagliptine 25 of 50 mg 1 dd over het algemeen vergelijkbaar met placebo. Daarnaast waren na 12 weken de gemiddelde verlagingen van het HbA_{1c} (sitagliptine -0,59 %; placebo -0,18 %) en FPG (sitagliptine -25,5 mg/dl; placebo -3,0 mg/dl) over het algemeen vergelijkbaar met die welke zijn waargenomen in andere monotherapiestudies bij patiënten met een normale nierfunctie (zie rubriek 5.2).

TECOS was een gerandomiseerd onderzoek uitgevoerd bij 14.671 patiënten in de 'intention-to-treat'-populatie met een HbA_{1c} van ≥ 6,5 tot 8,0 % bij wie cardiovasculaire ziekte was vastgesteld en die werden behandeld met sitagliptine (7332) 100 mg per dag (of 50 mg per dag indien de uitgangswaarde voor eGFR ≥ 30 en < 50 ml/min/1,73 m^2 was) of met placebo (7339) als aanvulling op de regionale standaardzorg voor HbA_{1c} en cardiovasculaire risicofactoren. Patiënten met een eGFR van < 30 ml/min/1,73 m^2 mochten niet aan het onderzoek deelnemen. In de onderzoekspopulatie waren 2004 patiënten in de leeftijd van ≥ 75 en 3324 patiënten met een nierfunctiestoornis (eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2).

Tijdens het onderzoek was het totale geschatte gemiddelde (SD) verschil in HbA_{1c} tussen de sitagliptinegroep en de placebogroep 0,29 % (0,01), 95 %-BI (-0,32; -0,27); p < 0,001.

Het primaire cardiovasculaire eindpunt was een samenstelling van het eerste optreden van cardiovasculaire dood, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte of ziekenhuisopname voor instabiele angina pectoris. Secundaire cardiovasculaire eindpunten waren onder andere het eerste optreden van cardiovasculaire dood, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte; het eerste optreden van de individuele onderdelen van de primaire samenstelling; overlijden, door welke oorzaak dan ook; en ziekenhuisopname voor congestief hartfalen.

Na een mediane follow-upperiode van 3 jaar werd het risico op ernstige ongewenste cardiovasculaire voorvallen of het risico op ziekenhuisopname voor hartfalen niet hoger door het gebruik van sitagliptine wanneer dit als aanvulling op de standaardzorg werd gegeven, in vergelijking met de standaardzorg zonder sitagliptine bij patiënten met diabetes type 2 (tabel 3).

Tabel 3. Percentages van samengestelde cardiovasculaire uitkomsten en belangrijke secundaire Uitkomsten

	sitagliptine 100 mg		**placebo**			
	N (%)	**Incidentie-cijfers per 100 patiënt-jaren***	**N (%)**	**Incidentie-cijfers per 100 patiënt-jaren***	**Hazardratio (95% BI)**	**p-waarde†**
Analyse in de 'intention-to-treat'-populatie						
Aantal patiënten	**7332**		**7339**			
Primair samengesteld eindpunt (cardiovasculaire dood, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte of ziekenhuisopname voor instabiele angina pectoris)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Secundair samengesteld eindpunt (cardiovasculaire dood, niet-fataal	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001

myocardinfarct of niet-fatale beroerte)						
Secundaire uitkomst						
Cardiovasculaire dood	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89-1,19)	0,711
Alle myocardinfarcten (fataal en niet-fataal)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Alle beroertes (fataal en niet-fataal)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Ziekenhuisopname voor instabiele angina pectoris	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Overlijden, door welke oorzaak dan ook	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Ziekenhuisopname voor hartfalen‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

* Incidentiecijfer per 100 patiëntjaren is berekend als 100 × (totaal aantal patiënten met ≥ 1 voorval tijdens in aanmerking komende blootstellingsperiode per totaal aantal patiëntjaren van follow-upperiode).
† Op basis van een Cox-model dat is gestratificeerd naar regio. Voor samengestelde eindpunten komt de p-waarde overeen met een 'non-inferiority'-test die moet aantonen dat de hazardratio lager is dan 1,3. Voor alle andere eindpunten komen de p-waarden overeen met een test voor verschillen in hazardcijfers.
‡ De analyse van ziekenhuisopname voor hartfalen werd aangepast voor een voorgeschiedenis van hartfalen bij aanvang van het onderzoek.

Pediatrische patiënten
Een 54 weken durend dubbelblind onderzoek werd uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van sitagliptine 100 mg eenmaal daags te evalueren bij pediatrische patiënten (10 tot en met 17 jaar) met type 2-diabetes die ten minste 12 weken geen antihyperglykemische behandeling hadden gehad (met HbA_{1c} 6,5 % tot 10 %) of die ten minste 12 weken een stabiele dosis insuline gebruikten (HbA_{1c} 7 % tot 10 %). Patiënten werden gerandomiseerd naar sitagliptine 100 mg eenmaal daags of placebo met een duur van 20 weken.

Het gemiddelde HbA_{1c} bij aanvang was 7,5 %. Behandeling met sitagliptine 100 mg zorgde niet voor een significante verbetering in HbA_{1c} na 20 weken. De verlaging in HbA_{1c} bij patiënten die met sitagliptine behandeld werden (n = 95) was 0,0 % vergeleken met 0,2 % bij patiënten die placebo kregen (n = 95), een verschil van -0,2 % (95 %-BI: -0,7; 0,3). Zie rubriek 4.2.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Na orale toediening van een dosis van 100 mg aan gezonde proefpersonen werd sitagliptine snel geabsorbeerd, waarbij de piekplasmaconcentraties (mediane T_{max}) 1 tot 4 uur na de dosis optraden; het gemiddelde plasma-AUC van sitagliptine was 8,52 µM•u, de C_{max} was 950 nM. De absolute biologische beschikbaarheid van sitagliptine is ongeveer 87 %. Omdat toediening van sitagliptine met

een vetrijke maaltijd geen effect had op de farmacokinetiek, kan sitagliptine met of zonder voedsel worden toegediend.

De plasma-AUC van sitagliptine nam op dosisproportionele wijze toe. Dosisproportionaliteit werd niet vastgesteld voor C_{max} en C_{24uur} (C_{max} nam meer dan dosisproportioneel toe en C_{24uur} nam minder dan dosisproportioneel toe).

Distributie
Het gemiddelde verdelingsvolume in steady state na een eenmalige intraveneuze dosis sitagliptine 100 mg aan gezonde proefpersonen is ongeveer 198 liter. De fractie van reversibel aan plasma-eiwitten gebonden sitagliptine is gering (38 %).

Biotransformatie
Sitagliptine wordt voornamelijk onveranderd uitgescheiden in de urine, en metabolisme is een ondergeschikte pathway. Ongeveer 79 % van het sitagliptine wordt onveranderd in de urine uitgescheiden.

Na een orale, met 14C gelabelde dosis sitagliptine werd ongeveer 16 % van de radioactiviteit als metabolieten van sitagliptine uitgescheiden. Zes metabolieten werden in sporenconcentraties gedetecteerd en dragen naar verwachting niet bij aan de DPP-4-remmende activiteit van sitagliptine in het plasma. Uit onderzoek in vitro bleek dat het enzym dat primair verantwoordelijk voor het beperkte metabolisme van sitagliptine, CYP3A4 was, met een bijdrage van CYP2C8.

Uit gegevens in vitro bleek dat sitagliptine geen remmer is van de CYP-isozymen CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 of 2B6, en geen inductor is van CYP3A4 en CYP1A2.

Eliminatie
Na toediening van een orale, met 14C gelabelde dosis sitagliptine aan gezonde proefpersonen, werd ongeveer 100 % van de toegediende radioactiviteit binnen een week na toediening met de feces (13 %) of urine (87 %) uitgescheiden. De schijnbare terminale T1/2 na een orale dosis sitagliptine 100 mg was ongeveer 12,4 uur. Accumulatie van sitagliptine na meermalige doses is slechts minimaal. De renale klaring was ongeveer 350 ml/min.

Eliminatie van sitagliptine vindt primair via renale excretie plaats waarbij actieve tubulaire secretie een rol speelt. Sitagliptine is een substraat voor human organic anion transporter-3 (hOAT-3), dat betrokken kan zijn bij de renale uitscheiding van sitagliptine. De klinische relevantie van hOAT-3 in het transport van sitagliptine is niet vastgesteld. Sitagliptine is ook een substraat van p-glycoproteïne, dat betrokken kan zijn bij de regulering van de renale eliminatie van sitagliptine. Maar ciclosporine, een p-glycoproteïneremmer, verminderde de renale klaring van sitagliptine niet. Sitagliptine is geen substraat voor OCT2 of OAT1 of PEPT1/2-transporters. In vitro gaf sitagliptine bij therapeutisch relevante plasmaconcentraties geen remming van het door OAT3 (IC50=160 µM) of p-glycoproteïne (tot 250 µM) gemedieerd transport. In een klinisch onderzoek had sitagliptine een gering effect op de plasmaconcentraties digoxine, wat erop wijst dat sitagliptine een lichte remmer van p-glycoproteïne kan zijn.

Kenmerken bij patiënten
De farmacokinetiek van sitagliptine was bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met type 2-diabetes over het algemeen vergelijkbaar.

Nierfunctiestoornis
Er is een open-labelonderzoek met eenmalige doses verricht om de farmacokinetiek van een

verminderde dosis sitagliptine (50 mg) te beoordelen bij patiënten met wisselende mate van chronische nierfunctiestoornis in vergelijking met normale gezonde proefpersonen. De studie omvatte patiënten met lichte, matige en ernstige nierfunctiestoornis, evenals patiënten met eindstadium nierfalen (ESRD) die hemodialyse ondergingen. Daarnaast zijn de effecten onderzocht van een nierfunctiestoornis op de farmacokinetiek van sitagliptine bij patiënten met type 2-diabetes en een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis (waaronder ESRD) met behulp van analyses van de farmacokinetiek van de populatie.

Vergeleken met normale gezonde proefpersonen uit de controlegroep was bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (GFR ≥ 60 tot < 90 ml/min) en een matige nierfunctiestoornis (GFR ≥ 45 tot < 60 ml/min) de plasma-AUC van sitagliptine respectievelijk ongeveer 1,2 keer en 1,6 keer verhoogd. Omdat verhogingen van deze omvang niet klinisch relevant zijn, is een aanpassing van de dosering bij deze patiënten niet nodig.

Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (GFR ≥ 30 tot < 45 ml/min) was de plasma-AUC van sitagliptine ongeveer 2 keer verhoogd, en ongeveer 4 keer bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (GFR < 30 ml/min), waaronder patiënten met ESRD die hemodialyse ondergingen. Sitagliptine werd matig verwijderd door hemodialyse (13,5 % gedurende een 3- tot 4-urige hemodialysesessie die 4 uur na toediening begon). Om plasmaconcentraties van sitagliptine te krijgen die overeenkomen met die van patiënten met een normale nierfunctie, worden lagere doseringen aanbevolen bij patiënten met GFR < 45 ml/min (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis
Voor patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score ≤ 9) hoeft de dosis sitagliptine niet te worden aangepast. Er is geen klinische ervaring bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score > 9). Maar omdat sitagliptine vooral renaal wordt uitgescheiden, wordt niet verwacht dat een ernstige leverfunctiestoornis van invloed is op de farmacokinetiek van sitagliptine.

Ouderen
De dosis hoeft niet op grond van leeftijd te worden aangepast. Leeftijd had op grond van een populatieanalyse van farmacokinetische gegevens uit Fase I en Fase II geen klinisch significante invloed op de farmacokinetiek van sitagliptine. Oudere proefpersonen (65 tot 80 jaar) hadden een ongeveer 19 % hogere plasmaconcentratie sitagliptine dan jongere proefpersonen.

Pediatrische patiënten
De farmacokinetiek van sitagliptine (enkele dosis van 50 mg, 100 mg of 200 mg) werd onderzocht bij pediatrische patiënten (10 tot en met 17 jaar) met type 2-diabetes. In deze populatie was de voor dosis aangepaste plasma-AUC van sitagliptine ongeveer 18 % lager vergeleken met volwassen patiënten met type 2-diabetes bij een dosis van 100 mg. Dit wordt niet beschouwd als een verschil van klinische betekenis vergeleken met volwassen patiënten gebaseerd op de vlakke PK/PD-relatie tussen de doses van 50 mg en 100 mg. Er zijn geen onderzoeken met sitagliptine uitgevoerd bij kinderen jonger dan 10 jaar.

Andere kenmerken van patiënten
De dosis hoeft niet op grond van geslacht, ras of queteletindex (BMI) te worden aangepast. Deze kenmerken hadden op grond van een samengestelde analyse van farmacokinetische gegevens uit Fase I en een populatieanalyse van farmacokinetische gegevens uit Fase I en Fase II geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van sitagliptine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij knaagdieren werd bij een systemische blootstelling die 58 maal hoger was dan die bij de mens, renale en hepatische toxiciteit waargenomen, terwijl het geen-effectniveau op 19 maal de blootstelling bij de mens bleek te liggen. Bij ratten werden bij een blootstelling die 67 maal hoger was dan de klinische blootstelling, afwijkingen aan de snijtanden waargenomen; het geen-effectniveau voor deze bevinding was in het 14-weekse onderzoek bij ratten 58-voudig. De relevantie van deze bevindingen voor mensen is niet bekend. Voorbijgaande, met de behandeling samenhangende fysieke tekenen, waarvan sommige op neurale toxiciteit duidden, zoals ademen door open mond, speekselvloed, witte schuimachtige emesis, ataxie, trillen, verminderde activiteit en/of gebogen houding werden bij honden waargenomen bij een blootstelling van ongeveer 23 maal de klinische blootstelling. Daarnaast werd ook zeer lichte tot lichte degeneratie van skeletspieren histologisch waargenomen bij doses die leidden tot een systemische blootstelling van ongeveer 23 maal die bij de mens. Een geen-effectniveau voor deze bevindingen werd gevonden bij een 6-voudige blootstelling van het klinische blootstellingsniveau.

Van sitagliptine is in het preklinisch onderzoek geen genotoxiciteit vastgesteld. Sitagliptine was bij muizen niet carcinogeen. Bij ratten was er bij een systemische blootstelling die 58 maal hoger was dan die bij de mens, een verhoogde incidentie van hepatische adenomen en carcinomen. Omdat hepatotoxiciteit blijkt te correleren met inductie van hepatische neoplasie bij ratten, was deze verhoogde incidentie van hepatische tumoren bij ratten waarschijnlijk secundair aan chronische levertoxiciteit bij deze hoge dosis. Vanwege de hoge veiligheidsmarge (19-voudig bij dit geen-effectniveau) worden deze neoplastische veranderingen niet relevant geacht voor de situatie bij de mens.

Er werden bij mannetjes- en vrouwtjesratten die vóór en tijdens de paringsperiode sitagliptine kregen, geen ongunstige effecten op de vruchtbaarheid waargenomen.

In een onderzoek naar pre-/postnatale ontwikkeling bij ratten gaf sitagliptine geen bijwerkingen te zien.

Onderzoek naar reproductietoxiciteit gaf een lichte, met de behandeling samenhangende verhoogde incidentie van foetale ribdeformaties (ontbrekende, hypoplastische of golvende ribben) te zien in de nakomelingen van ratten bij een systemische blootstelling die meer dan 29 maal hoger was dan die bij de mens. Maternale toxiciteit werd bij konijnen gezien bij meer dan 29 maal de blootstelling bij de mens. Gezien de hoge veiligheidsmarges suggereren deze bevindingen geen relevant risico voor de voortplanting bij de mens. Sitagliptine wordt bij zogende ratten in aanzienlijke hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden (melk/plasmaratio 4:1).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
Microkristallijne cellulose (Graad-102)
Calciumwaterstoffosfaat
Natriumcroscarmellose
Natriumstearylfumaraat
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling:
Poly(vinyl)alcohol (E1203)
Titaandioxide (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talk (E553b)
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVdC/aluminium folie blisterverpakkingen.

Verpakkingsgrootten:
Blisterverpakking: 28, en 98, filmomhulde tabletten

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sitagliptine Auro 25 mg, filmomhulde tabletten	RVG 128352
Sitagliptine Auro 50 mg, filmomhulde tabletten	RVG 128353
Sitagliptine Auro 100 mg, filmomhulde tabletten	RVG 128354

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 juli 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST