

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sitagla 25 mg filmomhulde tabletten  
Sitagla 50 mg filmomhulde tabletten  
Sitagla 100 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Sitagla 25 mg filmomhulde tabletten  
Elke filmomhulde tablet bevat sitagliptinehydrochloridemonohydraat, equivalent aan 25 mg sitagliptine.

Sitagla 50 mg filmomhulde tabletten  
Elke filmomhulde tablet bevat sitagliptinehydrochloridemonohydraat, equivalent aan 50 mg sitagliptine.

Sitagla 100 mg filmomhulde tabletten  
Elke filmomhulde tablet bevat sitagliptinehydrochloridemonohydraat, equivalent aan 100 mg sitagliptine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Sitagla 25 mg filmomhulde tabletten  
Een ronde, roze filmomhulde tablet van  $6,2 \pm 0,2$  mm met aan één zijde "25" in gegraveerd.

Sitagla 50 mg filmomhulde tabletten  
Een ronde, lichtbeige filmomhulde tablet van  $8,0 \pm 0,2$  mm met aan één zijde "50" in gegraveerd.

Sitagla 100 mg filmomhulde tabletten  
Een ronde, beige filmomhulde tablet van  $9,9 \pm 0,2$  mm met aan één zijde "100" in gegraveerd.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

*Bij volwassen patiënten met type 2 diabetes mellitus is Sitagla geïndiceerd voor het verbeteren 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 in combinatie met enkel metformine, de glucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht.
- een sulfonylureumderivaat, als met dieet en lichaamsbeweging gecombineerd met de maximale verdraagbare dosis van een sulfonylureumderivaat alleen, 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 (PPAR $\gamma$ )-agonist (een thiazolidinedion) als het gebruik van een PPAR $\gamma$ -agonist aangewezen is en als met dieet en lichaamsbeweging in combinatie met de PPAR $\gamma$ -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 in combinatie met deze beide geneesmiddelen, de glucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht.
- een PPAR $\gamma$ -agonist en metformine, wanneer het gebruik van een PPAR $\gamma$ -agonist aangewezen is en als met dieet en lichaamsbeweging in combinatie met deze beide geneesmiddelen, de glucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht.

Sitagla is ook geïndiceerd als aanvulling op insuline (met of zonder metformine) als dieet en lichaamsbeweging in combinatie met stabiele dosis van insuline onvoldoende glucoseregulatie geeft.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

De dosis is 100 mg sitagliptine éénmaal per dag. Wanneer het gebruikt wordt in combinatie met metformine en/of een PPAR $\gamma$ -agonist, moet de dosis van metformine en/of de PPAR $\gamma$ -agonist onveranderd blijven en Sitagla gelijktijdig worden toegediend.

Als Sitagla 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 hypoglycemie te verminderen (zie rubriek 4.4).

Als een dosis Sitagla 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 antidiabetisch 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 50 mg éénmaal per dag.

Voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (GFR  $\geq 15$  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 25 mg éénmaal per dag. Toediening kan geschieden ongeacht het tijdstip van dialyse.

Omdat de dosis op basis van de nierfunctie moet worden aangepast, wordt aanbevolen de

nierfunctie te beoordelen vóór de start van behandeling met sitagliptine en periodiek daarna.

#### *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 invloed heeft op de farmacokinetiek van sitagliptine.

#### *Ouderen*

De dosis hoeft niet te worden aangepast op basis van leeftijd.

#### *Pediatrische patiënten*

Sitagliptine mag niet gebruikt worden door kinderen en jongeren van 10 tot en met 17 jaar vanwege onvoldoende werkzaamheid. De 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

Sitagla 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.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Algemeen

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

#### Acute pancreatitis

Het gebruik van DPP-4 inhibitoren is geassocieerd met het 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 pancreatitis verdween, maar er zijn zeer zeldzame gevallen van necrotiserende of hemorragische pancreatitis en/of overlijdens gemeld. Bij het vermoeden van pancreatitis, moeten Sitagla en andere mogelijke verdachte geneesmiddelen worden stopgezet; indien acute pancreatitis wordt bevestigd, mag Sitagla niet opnieuw worden opgestart. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis.

#### Hypoglycemie bij gebruik in combinatie met andere antihyperglycemische geneesmiddelen

In klinisch onderzoek met sitagliptine als monotherapie en als onderdeel van combinatietherapie met geneesmiddelen, waarvan niet bekend is dat deze hypoglycemie veroorzaken (zoals metformine en/of een PPAR $\gamma$ -agonist), was de gemelde frequentie van hypoglycemie met sitagliptine ongeveer gelijk aan die bij patiënten met placebo. Hypoglycemie werd waargenomen wanneer sitagliptine in combinatie met insuline of een sulfonylureumderivaat werd gebruikt. Daarom kan een lagere dosis van het sulfonylureumderivaat of van insuline worden overwogen om het risico op hypoglycemie te verminderen (zie rubriek 4.2).

#### Nierfunctiestoornis

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

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

#### Overgevoeligheidsreacties

Er zijn ernstige overgevoeligheidsreacties bij patiënten behandeld met sitagliptine gemeld post-marketing. Deze reacties zijn onder andere anafylaxie, angio-oedeem en exfoliatieve huidaandoeningen, waaronder het Stevens-Johnson syndroom. Deze reacties begonnen in de eerste 3 maanden na aanvang van de behandeling, waarvan enkele meldingen na de eerste dosis. Bij het vermoeden van een overgevoeligheidsreactie, moet het gebruik van Sitagliptine worden gestopt en moeten andere mogelijke oorzaken van het voorval worden onderzocht en een alternatieve behandeling voor diabetes worden gestart.

#### Bulleus pemfigoïd

Er zijn post-marketing meldingen van bulleus pemfigoïd bij patiënten die DPP-4-remmers innamen, waaronder sitagliptine. Als bulleus pemfigoïd wordt vermoed, moet Sitagla worden stopgezet.

#### Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dit 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, dat verantwoordelijk is 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 geval van ernstige nierinsufficiëntie of het eindstadium nierfalen (ESRD). Daarom is het mogelijk dat krachtige CYP3A4-remmers (zoals ketoconazole, itraconazole, ritonavir, clarithromycine) bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of met ESRD de farmacokinetiek van sitagliptine kunnen veranderen. De effecten van krachtige CYP3A4-remmers bij patiënten met nierinsufficiëntie zijn niet bestudeerd in klinisch onderzoek.

*In vitro*-transportonderzoek wees uit dat sitagliptine een substraat is voor het p-glycoproteïne en *organic anion transporter-3* (OAT3). Het door OAT3 gemedieerd transport van sitagliptine werd *in vitro* geremd door probenicide, hoewel het risico op klinisch significante interacties laag wordt geacht. Gelijktijdige toediening van OAT3 remmers werd *in vivo* niet 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 in patiënten met type 2 diabetes.

*Ciclosporine*: er werd een studie uitgevoerd om het effect van ciclosporine, een krachtige remmer van p-glycoproteïne, op de farmacokinetiek van sitagliptine te bestuderen. Gelijktijdige toediening van een éénmalige orale dosis sitagliptine 100 mg en een éénmalige 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 geen belangrijke interacties verwacht met andere remmers van het p-glycoproteïne.

#### Effecten van sitagliptine op andere geneesmiddelen

*Digoxine*: sitagliptine had een gering effect op de digoxine plasmaconcentraties. 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. Patiënten met een risico op digoxinetoxiciteit moeten hier echter worden op gecontroleerd als sitagliptine en digoxine gelijktijdig worden toegediend.

*In vitro* gegevens maken het aannemelijk dat sitagliptine CYP450-iso-enzymen niet remt of induceert. In klinische studies gaf sitagliptine geen wezenlijke verandering van de farmacokinetiek van metformine, glibenclamide, simvastatine, rosiglitazone, warfarine of orale anticonceptiva, waarmee *in vivo* bewezen is dat sitagliptine een geringe 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 het p-glycoproteïne zijn.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

Er zijn geen afdoende gegevens beschikbaar over het gebruik van sitagliptine bij zwangere vrouwen. Uit dierproeven is reproductietoxiciteit gebleken bij hoge dosissen (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Wegens het gebrek aan gegevens bij de mens mag sitagliptine niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

##### Borstvoeding

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

##### Vruchtbaarheid

Gegevens uit dierproeven wijzen niet op een effect van behandeling met sitagliptine op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid. Gegevens bij de mens ontbreken.

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

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

Daarnaast moeten patiënten gewezen worden op het risico van hypoglycemie wanneer sitagliptine in combinatie met een sulfonyleureumderivaat of insuline gebruikt wordt.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ernstige bijwerkingen, waaronder pancreatitis en overgevoeligheidsreacties, zijn gerapporteerd. Hypoglycemie werd gemeld in combinatie met sulfonyleureumderivaten (4,7% - 13,8%) en insuline (9,6%) (zie rubriek 4.4).

##### Tabel met bijwerkingen

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

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

Bijwerking	Frequentie van bijwerking
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
trombocytopenie	Zelden

<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Overgevoelighedsreacties waaronder anafylaxie <sup>*,†</sup>	Frequentie niet bekend
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
hypoglycemie <sup>†</sup>	Vaak
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
hoofdpijn	Vaak
duizeligheid	Soms
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
interstitiële longziekte <sup>*</sup>	Frequentie niet bekend
<b>Maag-darmstelselaandoeningen</b>	
obstipatie	Soms
braken <sup>*</sup>	Frequentie niet bekend
acute pancreatitis <sup>*,†,‡</sup>	Frequentie niet bekend
fatale en niet-fatale hemorrhagische en necrotiserende pancreatitis <sup>*,†</sup>	Frequentie niet bekend
<b>Huid- en onderhuidsandoeningen</b>	
pruritus <sup>*</sup>	Soms
angio-oedeem <sup>*,†</sup>	Frequentie niet bekend
uitslag <sup>*,†</sup>	Frequentie niet bekend
urticaria <sup>*,†</sup>	Frequentie niet bekend
cutane vasculitis <sup>*,†</sup>	Frequentie niet bekend
exfoliatieve huidaandoeningen, waaronder Stevens-Johnson syndroom <sup>*,†</sup>	Frequentie niet bekend
bulleus pemfigoïd <sup>*</sup>	Frequentie niet bekend
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
artralgie <sup>*</sup>	Frequentie niet bekend
myalgie <sup>*</sup>	Frequentie niet bekend
rugpijn <sup>*</sup>	Frequentie niet bekend
artropathie <sup>*</sup>	Frequentie niet bekend
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Verminderde nierfunctie <sup>*</sup>	Frequentie niet bekend
acuut nierfalen <sup>*</sup>	Frequentie niet bekend

\*Bijwerkingen werden vastgesteld door middel van post-marketing toezicht.

† Zie rubriek 4.4.

‡ Zie TECOS - Cardiovascular Safety Study hieronder.

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Naast de bovengenoemde geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen, waren de bijwerkingen die ongeacht het oorzakelijk verband met de medicatie werden gemeld en die optraden bij minstens 5 % van de patiënten en vaker voorkwamen bij patiënten die met sitagliptine behandeld werden, onder meer bovenste luchtweginfectie en nasofaryngitis.

Overige gemelde bijwerkingen, ongeacht het oorzakelijk verband met de medicatie en die vaker voorkwamen in patiënten behandeld met sitagliptine (minder dan 5 %, maar met een incidentie die met sitagliptine > 0,5 % hoger was dan die in de controle groep) waren osteoartritis en pijn in de extremiteiten.

Sommige bijwerkingen werden vaker waargenomen in studies naar gecombineerd gebruik van sitagliptine met andere antidiabetica dan in studies met sitagliptine monotherapie. Deze zijn onder andere hypoglycemie (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), constipatie (vaak met de combinatie van sulfonylureumderivaten en metformine), perifeer oedeem (vaak met pioglitazon of de combinatie van pioglitazon met 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 bijwerkingsprofiel 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<sup>2</sup> was) en werden 7339 patiënten in de 'intention-to-treat' groep behandeld met placebo. Beide behandelingen werden aanvullend gegeven naast de regionale standaardzorg voor HbA<sub>1c</sub> 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' groep bij patiënten die bij aanvang van het onderzoek insuline en/of een sulfonylureumderivaat kregen, was de incidentie van ernstige hypoglycemie 2,7 % bij de patiënten die sitagliptine kregen en 2,5 % bij de patiënten die placebo kregen. Bij patiënten die bij aanvang van het onderzoek geen insuline en/of een sulfonylureumderivaat kregen, was de incidentie van ernstige hypoglycemie 1,0 % bij patiënten die sitagliptine kregen en 0,7 % bij patiënten die placebo kregen. De incidentie van bevestigde pancreatitis was 0,3 % bij patiënten die sitagliptine kregen en 0,2 % bij patiënten die placebo kregen.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze manier 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](http://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 waarden waargenomen. In klinisch onderzoek is er geen ervaring met doses boven 800 mg. In Fase I-studies met multiële 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 het geval van een overdosering is het aangewezen om de gebruikelijke ondersteunende maatregelen te treffen, bijvoorbeeld niet-geabsorbeerd materiaal uit het spijsverteringskanaal verwijderen, klinische controle instellen (waaronder een electrocardiogram laten maken) en waar nodig ondersteunende therapie instellen.

Sitagliptine is matig dialyseerbaar. In klinische studies werd tijdens een hemodialyse sessie van 3 – 4 uur ongeveer 13,5 % van de dosis verwijderd. Langdurigere hemodialyse kan overwogen worden 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 de klasse orale antihyperglycemische geneesmiddelen die dipeptidylpeptidase-4(DPP-4)-remmers worden genoemd. De verbetering in glycemische 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 *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP) worden gedurende de hele dag door de darm afgegeven en 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 de insulinesynthese en -afgifte door bètacellen in de pancreas via intracellulaire signalen waarbij cyclisch AMP een rol speelt. Behandeling met GLP-1 of 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 glucose-afhankelijk, 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 glucose boven normale concentraties komt. Daarnaast verstoort GLP-1 de normale glucagonreactie op hypoglycemie 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 concentratie actieve incretines te laten stijgen, verhoogt sitagliptine de insulineafgifte en vermindert het de glucagonconcentraties op glucoseafhankelijke wijze. Bij patiënten met type 2 diabetes met hyperglycemie leiden deze veranderingen in de insuline- en glucagonconcentraties tot een lager hemoglobine A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) en lagere nuchtere en postprandiale glucoseconcentraties. Het glucoseafhankelijke mechanisme van sitagliptine is anders dan het mechanisme van sulfonylureumderivaten, die ook de insulineafgifte verhogen als het glucose laag is en wat bij patiënten met type 2 diabetes en bij gezonde proefpersonen hypoglycemie 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 werden 2 studies verricht naar de werkzaamheid en veiligheid van sitagliptine in monotherapie. Behandeling met sitagliptine 100 mg éénmaal per dag als monotherapie gaf in twee studies, een van 18 en een van 24 weken, significante verbetering van het HbA<sub>1c</sub>, nuchter plasmagluucose (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 bètaceelreactiviteit uit de *frequently-sampled meal tolerance test*. De waargenomen incidentie van hypoglycemie 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 éénmaal per dag gaf significante verbeteringen van de bloedglucoseregulatie versus placebo in twee studies van 24 weken met sitagliptine als add-on-therapie, één in combinatie met metformine en één 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 hypoglycemie.

Er is een 24-weeken placebogecontroleerd onderzoek opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van sitagliptine (100 mg, éénmaal per dag) te beoordelen als het wordt toegevoegd aan enkel glibepride of glibepride in combinatie met metformine. De toevoeging van sitagliptine aan hetzij glibepride alleen of aan glibepride 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 werd opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van sitagliptine (100 mg, éénmaal per dag) toegevoegd aan de combinatie pioglitazon en metformine te beoordelen. Toevoeging van sitagliptine aan pioglitazon en metformine gaf significante verbeteringen van glycemische parameters. De verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in lichaamsgewicht was voor patiënten die met sitagliptine behandeld werden vergelijkbaar met die van patiënten die met placebo behandeld werden. De incidentie van hypoglycemie was ook vergelijkbaar voor patiënten die met sitagliptine of placebo behandeld werden.

Een 24-weeken placebogecontroleerd onderzoek werd opgezet om de werkzaamheid en veiligheid te beoordelen van sitagliptine (100 mg, éénmaal per dag) 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 glycemische parameters. Er was in geen van beide groepen een verschil in lichaamsgewicht dat van belang was ten opzichte van de uitgangswaarde.

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

**Tabel 2. HbA<sub>1c</sub>-resultaten in placebo-gecontroleerde monotherapie- en combinatietherapie studies\***

Studie	Gem. baseline HbA <sub>1c</sub> (%)	Gem. verandering t.o.v. baseline HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>†</sup>	Voor placebo gecorrigeerde gem. verandering in HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>†</sup> (95 % BI)
<b>Monotherapiestudies</b>			
Sitagliptine 100 mg 1 dd <sup>§</sup> (N= 193)	8,0	-0,5	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,4)
Sitagliptine 100 mg 1 dd <sup>  </sup> (N= 229)	8,0	-0,6	-0,8 <sup>‡</sup> (-1,0, -0,6)
<b>Combinatietherapiestudies</b>			

Sitagliptine 100 mg 1 dd toegevoegd aan eerder ingesteld metformine <sup>II</sup> (N=453)	8,0	-0,7	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,5)
Sitagliptine 100 mg 1 dd toegevoegd aan eerder ingesteld pioglitazon <sup>II</sup> (N=163)	8,1	-0,9	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9, -0,5)
Sitagliptine 100 mg 1dd toegevoegd aan eerder ingesteld glimepiride <sup>II</sup> (N=102)	8,4	-0,3	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,3)
Sitagliptine 100 mg 1dd toegevoegd aan eerder ingesteld glimepiride + metformine <sup>II</sup> (N=115)	8,3	-0,6	-0,9 <sup>‡</sup> (-1,1, -0,7)
Sitagliptine 100 mg 1dd toegevoegd aan eerder ingesteld pioglitazon + metformine <sup>#</sup> (N=152)	8,8	-1,2	-0,7 <sup>‡</sup> (-1,0, -0,5)
Aanvangsbehandeling 2 dd <sup>II</sup> : Sitagliptine 50 mg + metformine 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6 <sup>‡</sup> (-1,8, -1,3)
Aanvangsbehandeling 2dd <sup>II</sup> : Sitagliptine 50 mg + metformine 1000 mg (N=178)	8,8	-1,9	-2,1 <sup>‡</sup> (-2,3, -1,8)
Sitagliptine 100 mg 1dd toegevoegd aan eerder ingesteld insuline (+/- metformine) <sup>II</sup> (N=305)	8,7	-0,6 <sup>¶</sup>	-0,6 <sup>‡,¶</sup> (-0,7, -0,4)

\* *All Patients Treated Population* (een intention-to-treat-analyse).

<sup>†</sup> Kleinste-kwadraten-gemiddelden aangepast voor status eerdere antihyperglycemische therapie en baselinewaarde.

<sup>‡</sup> p<0,001 vs. placebo of placebo + combinatiebehandeling.

<sup>§</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) in week 18.

<sup>¶</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) in week 24.

<sup>#</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) in week 26.

<sup>¶</sup> 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 werd een 24-weken durende actieve (metformine-) gecontroleerde studie opgezet om de werkzaamheid en veiligheid te beoordelen van sitagliptine 100 mg éénmaal per dag (N=528) versus metformine (N=522) bij patiënten met onvoldoende glucoseregulatie via dieet en lichaamsbeweging en die geen antihyperglycemische behandeling kregen (minstens 4 maanden geen behandeling). De gemiddelde dosis metformine was ongeveer 1900 mg per dag. De afname in HbA<sub>1c</sub> t.o.v. gemiddelde uitgangswaarden van 7,2 % was -0,43 % voor sitagliptine en -0,57 % voor metformine (per protocolanalyse). De totale incidentie van gastro-intestinale bijwerkingen die geacht werden geneesmiddelgerelateerd te zijn bij patiënten die met sitagliptine werden behandeld was 2,7 % in vergelijking met 12,6 % bij met metformine behandelde patiënten. De incidentie van hypoglycemie was niet significant verschillend tussen de behandelingsgroepen (sitagliptine 1,3 %; metformine 1,9 %). Het lichaamsgewicht nam af in beide groepen t.o.v. de uitgangswaarde (sitagliptine -0,6 kg; metformine -1,9 kg).

In een studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van de toevoeging van sitagliptine 100 mg éénmaal per dag of glipizide (een sulfonyleureumderivaat) werd vergeleken bij patiënten met onvoldoende glycemische controle op monotherapie met metformine, was sitagliptine vergelijkbaar met glipizide wat betreft het verlagen van HbA<sub>1c</sub>. De gemiddelde dosis glipizide die in de vergelijkingsgroep werd gebruikt, was 10 mg per dag, waarbij ongeveer 40% van de patiënten tijdens de hele studie een dosis glipizide van ≤ 5 mg/dag nodig had. In de sitagliptinegroep stopten echter

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 deze studie werd de pro-insuline/insulineratio, een marker van de efficiëntie van de insulinesynthese en -afgifte, verbeterd bij behandeling met sitagliptine en verslechterd met glipizide. De incidentie van hypoglycemie in de sitagliptinegroep (4,9 %) was significant lager dan die in de glipizide groep (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 éénmaal per dag) toegevoegd aan insuline glargine met of zonder metformine (minstens 1500 mg) tijdens een intensivering van de insulinetherapie. De baseline HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> voor patiënten behandeld met sitagliptine en insuline (met of zonder metformine) was -1,31 % vergeleken met -0,87 % voor 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 hypoglycemie was 25,2 % voor 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 placebo groep dat 3 of meer episoden van hypoglycemie ondervond (9,4 versus 19,1 %). Er was geen verschil in de incidentie van ernstige hypoglycemie.

Bij patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis werd een studie verricht waarin sitagliptine 25 of 50 mg éénmaal per dag werd vergeleken met glipizide 2,5 tot 20 mg/dag. Aan deze studie namen 423 patiënten met een chronische nierfunctiestoornis deel (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid < 50 ml/min). Na 54 weken was de gemiddelde verlaging t.o.v. de baseline in HbA<sub>1c</sub> -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 éénmaal per dag over het algemeen vergelijkbaar met die welke zijn waargenomen in andere monotherapiestudies bij patiënten met een normale nierfunctie. De incidentie van hypoglycemie in de sitagliptinegroep (6,2 %) was significant lager dan in de glipizidegroep (17,0 %). Er was ook een significant verschil tussen de groepen met betrekking tot verandering in lichaamsgewicht t.o.v. baseline (sitagliptine -0,6 kg; glipizide +1,2 kg).

In een andere studie werd sitagliptine 25 mg éénmaal per dag vergeleken met glipizide 2,5 tot 20 mg/dag bij 129 patiënten met ESRD die gedialyseerd werden. Na 54 weken was de gemiddelde afname t.o.v. baseline in HbA<sub>1c</sub> -0,72 % met sitagliptine en -0,87 % met glipizide. In deze studie waren de werkzaamheid en het veiligheidsprofiel van sitagliptine 25 mg éénmaal per dag over het algemeen vergelijkbaar met die welke zijn waargenomen in andere monotherapiestudies bij patiënten met een normale nierfunctie. De incidentie van hypoglycemie was niet significant verschillend tussen de behandelingsgroepen (sitagliptine 6,3 %; glipizide 10,8 %).

In een ander onderzoek bij 91 patiënten met type 2 diabetes en chronische nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 50 ml/min) waren de veiligheid en verdraagbaarheid van de behandeling met sitagliptine 25 of 50 mg éénmaal per dag over het algemeen vergelijkbaar met placebo. Daarnaast waren na 12 weken de gemiddelde verlagingen in HbA<sub>1c</sub> (sitagliptine -0,59 %; placebo -0,18 %) en FPG (sitagliptine -1,42 mmol/l; placebo -0,17 mmol/l) 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 gerandomiseerde studie uitgevoerd bij 14 671 patiënten in de 'intention-to-treat'-populatie met een HbA<sub>1c</sub> van  $\geq 6,5$  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  $\geq 30$  en < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> was) of met placebo (7339) als aanvulling op de regionale standaardzorg voor HbA<sub>1c</sub> en cardiovasculaire risicofactoren. Patiënten met een eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mochten niet aan het onderzoek deelnemen. In de onderzoekspopulatie waren 2004 patiënten met een leeftijd  $\geq 75$  jaar en 3324 patiënten met een nierfunctiestoornis (eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Tijdens het onderzoek was het totale geschatte gemiddelde (SD) verschil in HbA<sub>1c</sub> tussen de sitagliptinegroep en 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-up periode 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 type 2 diabetes (tabel 3).

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

	Sitagliptine 100 mg		Placebo		Hazard ratio (95% BI)	p-waarde <sup>†</sup>
	N (%)	Incidentiecijfers per 100 patiëntjaren*	N (%)	Incidentiecijfers per 100 patiëntjaren*		
<b>Analyse in de 'intention-to-treat'-populatie</b>						
<b>Aantal patiënten</b>	<b>7332</b>		<b>7339</b>			
<b>Primair samengesteld eindpunt</b> (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
<b>Secundair samengesteld eindpunt</b> (cardiovasculaire dood, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
<b>Secundaire uitkomst</b>						
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 <sup>‡</sup>	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  $100 \times$  (totaal aantal patiënten met  $\geq 1$  voorval tijdens in aanmerking komende blootstellingsperiode per totaal aantal patiëntjaren van follow-up periode).

<sup>†</sup> 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 hazard ratio lager is dan 1,3. Voor alle andere eindpunten komen de p-waarden overeen met een test voor verschillen in hazardcijfers.

<sup>‡</sup> 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 éénmaal per dag te evalueren bij pediatrische patiënten (10 tot en met 17 jaar) met type 2 diabetes die ten minste 12 weken geen antihyperglycemische behandeling hadden gekregen (met HbA1c 6,5% tot 10%) of die ten minste 12 weken een stabiele dosis insuline gebruikten (met HbA1c 7% tot 10%). Patiënten werden gerandomiseerd naar sitagliptine 100 mg éénmaal per dag of placebo met een duur van 20 weken.

Het gemiddelde HbA1c bij aanvang was 7,5%. Behandeling met sitagliptine 100 mg zorgde niet voor een significante verbetering in HbA1c na 20 weken. De afname in HbA1c 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  $\mu\text{M}\cdot\text{u}$ , 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  $C_{24\text{uur}}$  ( $C_{max}$  nam meer dan dosisproportioneel toe en  $C_{24\text{uur}}$  nam minder dan dosisproportioneel toe).

### Distributie

Het gemiddelde verdelingsvolume in steady state na een éénmalige 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  $^{14}\text{C}$  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 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 CYP isozymen CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 of 2B6, en geen inductor is van CYP3A4 en CYP1A2.

### Eliminatie

Na een toediening van een orale, met  $^{14}\text{C}$  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  $T_{1/2}$  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 plaats via renale excretie 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 (IC<sub>50</sub>=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 het 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 werd een open-labelonderzoek met éénmalige doses verricht om de farmacokinetiek van een verminderde dosis sitagliptine (50 mg) te beoordelen bij patiënten met wisselende mate van chronische nierinsufficiëntie 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 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- uur durende 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 een 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 aangepast te worden. Er is geen klinische ervaring bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh score > 9). 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 plasmaconcentraties 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 studies 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 werd 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 weken durende 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 duiden, 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 bevonden 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 een 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.

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 (E 460)  
Calciumwaterstoffosfaat (E 341(ii))  
Natriumzetmeel glycolaat, type A  
Magnesiumstearaat (E 470b)

#### Filmomhulling:

Polyvinylalcohol (E 1203)  
Titaniumdioxide (E171)  
Macrogol (E 1521)

Talk (E553b)  
Geel ijzeroxide (E172)  
Rood ijzeroxide (E172)  
Zwart ijzeroxide (E172) (enkel voor 50 mg)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

24 maanden.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30 °C.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Ondoorzichtige blisterverpakkingen (PVC/PE/PVDC - Aluminium of OPA/Alu/PVC - Aluminium), geperforeerde of niet-geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen.

### Voor 25, 50 en 100 mg filmomhulde tabletten

Verpakkingen van 10, 14, 20, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 70, 80, 84, 90, 98 of 100 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**

Maddox Pharma Swiss B.V.  
Wilhelminapark 17  
2342 AD Oegstgeest  
Nederland

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

25 mg: RVG 128972  
50 mg : RVG 128973  
100 mg: RVG 128974

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 februari 2023

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**