# SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sitaglazamet 50 mg/850 mg filmomhulde tabletten
Sitaglazamet 50 mg/1000 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

*Sitaglazamet 50 mg/850 mg filmomhulde tabletten*
Elke filmomhulde tablet bevat sitagliptinehydrochloridemonohydraat equivalent aan 50 mg sitagliptine en 850 mg metforminehydrochloride.

*Sitaglazamet 50 mg/1000 mg filmomhulde tabletten*
Elke filmomhulde tablet bevat sitagliptinehydrochloridemonohydraat equivalent aan 50 mg sitagliptine en 1000 mg metforminehydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

*Sitaglazamet 50 mg/850 mg filmomhulde tabletten*
Een roze, capsulevormige, biconvexe, filmomhulde tablet van 20,2 mm (± 0,2 mm) op 9,9 mm (± 0,2 mm) met "585" gegraveerd op één zijde en breukstreep op de andere zijde.

*Sitaglazamet 50 mg/1000 mg filmomhulde tabletten*
Een rode, capsulevormige, biconvexe, filmomhulde tablet van 21,4 mm (± 0,2 mm) op 10,4 mm (± 0,2 mm) met "5100" gegraveerd op één zijde en breukstreep op de andere zijde.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Voor volwassen patiënten met type 2-diabetes mellitus:

Sitagliptine/metformine is geïndiceerd, als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging, voor verbetering van de bloedglucoseregulatie bij patiënten die niet optimaal gereguleerd zijn met de maximale verdraagbare dosis van metformine alleen of patiënten die al behandeld worden met een combinatie van sitagliptine en metformine.

Sitaglazamet is geïndiceerd in combinatie met een sulfonylureumderivaat (een drievoudige combinatiebehandeling), als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging, bij patiënten die niet optimaal gereguleerd zijn met de maximale verdraagbare dosis van metformine en een sulfonylureumderivaat.

Sitaglazamet is geïndiceerd als drievoudige combinatiebehandeling met een *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR$_\gamma$)-agonist (een thiazolidinedion), als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging, bij patiënten die niet optimaal gereguleerd zijn met de maximale verdraagbare dosis van metformine en een PPAR$_\gamma$-agonist.

Sitaglazamet is ook geïndiceerd als toevoeging bij insuline (een drievoudige combinatiebehandeling), als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging, voor verbetering van de bloedglucoseregulatie bij patiënten die niet optimaal gereguleerd zijn met stabiele doses insuline en metformine alleen.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosis van de bloedglucoseverlagende therapie met Sitaglazamet moet individueel worden ingesteld op basis van het huidige medicatieschema, de werkzaamheid en de verdraagbaarheid, waarbij de maximale aanbevolen dagelijkse dosis van 100 mg sitagliptine niet overschreden mag worden.

***Volwassenen met een normale nierfunctie (GFR ≥ 90 ml/min)***

Voor patiënten die onvoldoende gereguleerd zijn met de maximale verdraagbare dosis van metformine als monotherapie
Voor patiënten die onvoldoende gereguleerd zijn met metformine alleen, is de gebruikelijke aanvangsdosering tweemaal daags 50 mg sitagliptine (totaal 100 mg per dag) plus de dosis metformine die de patiënt al gebruikt.

Voor patiënten die overstappen van gelijktijdige toediening van sitagliptine en metformine als aparte tabletten
Bij patiënten die overstappen van gelijktijdige toediening van sitagliptine en metformine als aparte tabletten, wordt aangeraden om als aanvangsdosering dezelfde doses te kiezen als de doses sitagliptine en metformine die de patiënt al gebruikt.

Voor patiënten die onvoldoende gereguleerd zijn op een combinatiebehandeling met de maximale verdraagbare dosis van metformine en een sulfonylureumderivaat
De dosering moet sitagliptine leveren in een dosis van 50 mg tweemaal daags (totaal 100 mg per dag) en een dosis metformine die ongeveer gelijk is aan de dosis die al wordt gebruikt. Als Sitaglazamet wordt gebruikt in combinatie met een sulfonylureumderivaat, kan het nodig zijn om de dosering van het sulfonylureumderivaat te verlagen om het risico op hypoglycemie te verminderen (zie rubriek 4.4).

Voor patiënten die onvoldoende gereguleerd zijn op een combinatiebehandeling met de maximale verdraagbare dosis van metformine en een PPARγ-agonist
De dosering moet sitagliptine leveren in een dosis van 50 mg tweemaal daags (totaal 100 mg per dag) en een dosis metformine die ongeveer gelijk is aan de dosis die al wordt gebruikt.

Voor patiënten die onvoldoende gereguleerd zijn op een combinatiebehandeling met insuline en de maximale verdraagbare dosis van metformine
De dosering moet sitagliptine leveren in een dosis van 50 mg tweemaal daags (totaal 100 mg per dag) en een dosis metformine die ongeveer gelijk is aan de dosis die al wordt gebruikt. Als Sitaglazamet gebruikt wordt in combinatie met insuline, kan een lagere dosis insuline nodig zijn om het risico op hypoglycemie te verminderen (zie rubriek 4.4).

Sitaglazamet is verkrijgbaar in sterkten van 50 mg sitagliptine met 850 mg metforminehydrochloride of 1000 mg metforminehydrochloride, zodat de dosering van metformine gevarieerd kan worden.

De patiënten moeten hun aanbevolen dieet met een goede, over de dag verdeelde koolhydraatinname voortzetten.

Speciale populaties

*Nierfunctiestoornis*
Voor patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (glomerulaire filtratiesnelheid [GFR] ≥ 60 ml/min) is geen dosisaanpassing nodig. Voor aanvang van de behandeling met metformine-bevattende geneesmiddelen dient een GFR te worden bepaald, en ten minste jaarlijks daarna. Bij patiënten met een verhoogd risico op verdere progressie van nierfunctiestoornissen en bij ouderen dient de nierfunctie vaker te worden bepaald, bijv. iedere 3-6 maanden.

De maximale dagelijkse dosis metformine dient bij voorkeur te worden verdeeld over 2-3 doses per dag. Factoren die het risico op lactaatacidose kunnen verhogen (zie rubriek 4.4) dienen te worden beoordeeld voordat aanvang met metformine overwogen wordt bij patiënten met GFR < 60 ml/min.

Als er geen geschikte sterkte van Sitaglazamet beschikbaar is, dienen de individuele bestanddelen gebruikt te worden in plaats van de vaste dosiscombinatie.

| **GFR ml/min** | **Metformine** | **Sitagliptine** |
|---|---|---|
| *60 – 89* | *Maximale dagelijkse dosis is 3000 mg. Dosisreductie kan worden overwogen in relatie tot afnemende nierfunctie.* | *Maximale dagelijkse dosis is 100 mg.* |
| *45 – 59* | *Maximale dagelijkse dosis is 2000 mg. De startdosis is niet meer dan de helft van de maximale dosis.* | *Maximale dagelijkse dosis is 100 mg.* |
| *30 – 44* | *Maximale dagelijkse dosis is 1000 mg. De startdosis is niet meer dan de helft van de maximale dosis.* | *Maximale dagelijkse dosis is 50 mg.* |
| *< 30* | *Metformine is gecontra-indiceerd.* | *Maximale dosis is 25 mg.* |

*Leverfunctiestoornis*
Sitaglazamet moet niet worden gebruikt bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

*Ouderen*
Bij oudere patiënten moet Sitaglazamet voorzichtig worden gebruikt omdat metformine en sitagliptine door de nieren worden uitgescheiden. Met name in deze groep is controle van de nierfunctie noodzakelijk om metforminegerelateerde lactaatacidose te helpen voorkomen (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

*Pediatrische patiënten*
Sitaglazamet 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. Sitaglazamet is niet onderzocht bij kinderen jonger dan 10 jaar.

Wijze van toediening

Sitaglazamet moet tweemaal per dag bij de maaltijd worden ingenomen om de gastro-intestinale bijwerkingen van metformine te verminderen.

## 4.3 Contra-indicaties

Sitaglazamet is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen

- alle vormen van acute metabole acidose (zoals lactaatacidose, diabetische ketoacidose);
- diabetisch precoma;
- ernstig nierfalen (GFR < 30 ml/min) (zie rubriek 4.4);
- acute aandoeningen waarbij een risico van verandering van de nierfunctie bestaat, zoals:
    - dehydratie,
    - ernstige infectie,
    - shock,
    - intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen (zie rubriek 4.4);
- acute of chronische aandoeningen die weefselhypoxie kunnen veroorzaken, zoals:
    - hartfalen of respiratoire insufficiëntie,
    - recent myocardinfarct,
    - shock;
- leverfunctiestoornis;
- acute alcoholvergiftiging, alcoholisme;
- borstvoeding.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen
Sitaglazamet mag niet worden gebruikt bij patiënten met type 1-diabetes en mag niet worden gebruikt voor de behandeling van diabetische ketoacidose.

Acute pancreatitis
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 Sitaglazamet en andere mogelijke verdachte geneesmiddelen worden stopgezet; als acute pancreatitis wordt bevestigd, mag Sitaglazamet niet worden hervat. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis.

Lactaatacidose
Lactaatacidose, een zeer zeldzame, maar ernstige metabole complicatie, treedt het vaakst op bij acute verslechtering van de nierfunctie of cardiorespiratoire ziekte of sepsis. Accumulatie van metformine treedt op bij acute verslechtering van de nierfunctie en verhoogt het risico op lactaatacidose.

In het geval van dehydratie (ernstig braken, diarree, koorts of verminderde vochtinname) dient metformine tijdelijk gestaakt te worden en wordt de patiënt aanbevolen contact op te nemen met een zorgverlener.

Geneesmiddelen die de nierfunctie acuut kunnen verstoren (zoals antihypertensiva, diuretica en NSAID's) dienen met voorzichtigheid gestart te worden bij patiënten die met metformine behandeld worden. Andere risicofactoren voor lactaatacidose zijn overmatig alcoholgebruik, leverinsufficiëntie, slecht gereguleerde diabetes, ketose, langdurig vasten en aandoeningen die geassocieerd worden met hypoxie, evenals gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die tot lactaatacidose kunnen leiden (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Patiënten en/of verzorgers dienen geïnformeerd te worden over het risico op lactaatacidose. Lactaatacidose wordt gekenmerkt door acidotische dyspneu, buikpijn, spierkrampen, astenie en hypothermie gevolgd door coma. Bij mogelijke symptomen dient de patiënt te stoppen met het innemen van metformine en direct medische hulp te zoeken. Diagnostische laboratoriumbevindingen zijn een verlaagde bloed-pH (< 7,35), een verhoogde plasmalactaatspiegel (> 5 mmol/l) en een verhoogde 'anion gap' en lactaat/pyruvaatverhouding.

Patiënten met een bekende of vermoede mitochondriale ziekte:

Bij patiënten van wie bekend is dat ze een mitochondriale ziekte hebben, zoals het MELAS-syndroom (mitochondriale encefalopathie met lactaatacidose en beroerteachtige episodes) en van moederszijde ge.rfde diabetes en doofheid (maternal inherited diabetes and deafness, MIDD), wordt metformine niet aanbevolen vanwege het risico op exacerbatie van lactaatacidose en neurologische complicaties die kunnen leiden tot verergering van de ziekte.

Bij tekenen en symptomen die het MELAS-syndroom of MIDD doen vermoeden na inname van metformine, moet de behandeling met metformine onmiddellijk worden gestaakt en moet onmiddellijk een diagnostische evaluatie plaatsvinden.

Nierfunctie
De GFR dient te worden bepaald voor aanvang van de behandeling en regelmatig daarna, zie rubriek 4.2. Sitaglazamet is gecontra-indiceerd bij patiënten met een GFR < 30 ml/min en dient tijdelijk gestaakt te worden bij omstandigheden die de nierfunctie mogelijk kunnen veranderen (zie rubriek 4.3)

Hypoglycemie
Bij combinatie van Sitaglazamet met een sulfonylureumderivaat of met insuline bestaat de kans op hypoglycemie. Het kan daarom nodig zijn om de dosering van het sulfonylureumderivaat of de insuline te verlagen.

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 sitagliptine, met enkele meldingen na de eerste dosis. Als een overgevoeligheidsreactie wordt vermoed, moet het gebruik van Sitaglazamet worden gestopt, moeten andere mogelijke oorzaken van het voorval worden beoordeeld en een alternatieve behandeling voor de diabetes moet worden gestart (zie rubriek 4.8).

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

Chirurgische ingrepen
Sitaglazamet moet tijdens een chirurgische ingreep onder algehele, spinale of epidurale anesthesie worden stopgezet. De behandeling mag niet eerder dan 48 uur na chirurgie of hervatting van orale voeding hervat worden, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is beoordeeld en stabiel is bevonden.

Toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen
Intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen kan leiden tot contrastgeïnduceerde nefropathie, met accumulatie van metformine en een verhoogd risico op lactaatacidose als gevolg. Sitaglazamet dient gestaakt te worden voorafgaand aan of op het moment van het beeldvormend onderzoek en niet te worden hervat tot ten minste 48 uur daarna, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is geëvalueerd en stabiel is bevonden (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Verandering van de klinische status bij patiënten met eerder goed gereguleerde type 2-diabetes
Een patiënt met type 2-diabetes die eerder goed gereguleerd was met Sitaglazamet en die afwijkende laboratoriumwaarden of klinische ziekteverschijnselen krijgt (vooral vage, weinig gedefinieerde klachten) moet direct worden onderzocht op aanwijzingen voor ketoacidose of lactaatacidose. Bij dit onderzoek moeten de volgende waarden worden bepaald: serumelektrolyten en ketonen, bloedglucose

en op indicatie de pH van het bloed, lactaat-, pyruvaat- en metforminespiegels. Bij elke vorm van acidose moet de behandeling direct gestaakt worden en moet de patiënt gericht behandeld worden.

Vitamine B12-deficiëntie
Metformine kan serumspiegels van vitamine B12 verlagen. Hoe hoger de dosis metformine en hoe langer de behandelingsduur, hoe hoger het risico op lage spiegels van vitamine B12. Ook patiënten met bekende risicofactoren voor vitamine B12-deficiëntie hebben een verhoogde kans hierop. Controleer de serumspiegels van vitamine B12 wanneer vitamine B12-deficiëntie wordt vermoed (zoals anemie of neuropathie). Periodieke controle van vitamine B12 kan nodig zijn bij patiënten met risicofactoren voor vitamine B12-deficiëntie. Ga door met de behandeling met metformine zolang het getolereerd wordt, niet gecontra-indiceerd is en een geschikte behandeling voor vitamine B12-deficiëntie wordt gegeven, overeenkomstig de klinische richtlijnen.

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

Een combinatie van multipele doses sitagliptine (50 mg tweemaal per dag) en metformine (1000 mg tweemaal per dag) gaf bij patiënten met type 2-diabetes geen duidelijke verandering van de farmacokinetiek van sitagliptine of metformine.

Er is geen farmacokinetisch onderzoek naar geneesmiddelinteracties met Sitaglazamet verricht, maar wel met de werkzame stoffen, sitagliptine en metformine, apart.

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Alcohol
Alcoholintoxicatie is geassocieerd met een verhoogd risico op lactaatacidose, met name in het geval van vasten, ondervoeding of leverinsufficiëntie.

Jodiumhoudende contrastmiddelen
Sitaglazamet moet voorafgaand aan of op het moment van het beeldvormend onderzoek stopgezet worden en mag pas ten minste 48 uur erna hervat worden, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is beoordeeld en stabiel bevonden (zie rubrieken 4.3 en 4.4)

Combinaties die bijzondere voorzorgsmaatregelen vereisen
Sommige geneesmiddelen kunnen de nierfunctie negatief beïnvloeden, wat het risico op lactaatacidose kan verhogen, bijv. NSAID's, inclusief selectieve cyclo-oxygenase (COX)-II remmers, ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten en diuretica, met name lisdiuretica. Wanneer dergelijke middelen gestart worden in combinatie met metformine, is zorgvuldige monitoring van de nierfunctie noodzakelijk.

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die interfereren met de gemeenschappelijke renale tubulaire transportsystemen die betrokken zijn bij de renale eliminatie van metformine (bijv. organische kationische transporter-2 [OCT2] / remmers van multidrug- en toxine-extrusie [MATE] zoals ranolazine, vandetanib, dolutegravir en cimetidine) kan de systemische blootstelling aan metformine verhogen en kan het risico op lactaatacidose verhogen. Overweeg de voordelen en risico's van gelijktijdig gebruik. Nauwkeurige controle van de bloedglucoseregulatie, aanpassing van de dosering binnen de aanbevolen grenzen en veranderingen in de diabetesbehandeling moeten worden overwogen wanneer dergelijke middelen gelijktijdig worden toegediend.

Glucocorticoïden (systemische en lokale behandeling), bèta-2-agonisten en diuretica hebben een

intrinsieke bloedglucoseverhogende werking. De patiënt moet hierover worden geïnformeerd en de bloedglucosespiegel moet vaker gecontroleerd worden, vooral bij het begin van de behandeling met deze geneesmiddelen. Indien noodzakelijk, moet de dosering van de bloedglucoseverlagende medicatie worden aangepast tijdens en bij beëindiging van de behandeling met het andere geneesmiddel.

ACE-remmers kunnen de bloedglucosespiegels verlagen. Indien noodzakelijk, moet de dosering van de bloedglucoseverlagende medicatie worden aangepast tijdens en bij beëindiging van de behandeling met het andere geneesmiddel.

Effecten van andere geneesmiddelen op sitagliptine
De hieronder beschreven *in vitro*- en klinische gegevens suggereren dat de kans op klinisch significante interacties bij gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen laag is.

*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 de setting van een ernstige nierfunctiestoornis of eindstadium nierfalen (ESRD). Daarom is het mogelijk dat krachtige CYP3A4-remmers (zoals ketaconazole, itraconazole, 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.

*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 van 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, rosiglitazone, 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 sitagliptine reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Er zijn beperkte gegevens die doen vermoeden dat gebruik van metformine bij zwangere vrouwen niet gepaard gaat met een verhoogd risico op congenitale misvormingen. Uit dieronderzoek met metformine is geen schadelijk effect gebleken tijdens de zwangerschap, de embryonale of foetale ontwikkeling, de bevalling of postnatale ontwikkeling (zie ook rubriek 5.3).

Sitaglazamet dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt. Als een patiënte zwanger wil worden of als zij zwanger wordt, moet de behandeling worden gestaakt en dient de patiënt zo spoedig mogelijk over te gaan op behandeling met insuline.

Borstvoeding

Er is geen onderzoek verricht met een combinatie van de werkzame stoffen van dit geneesmiddel bij zogende dieren. In onderzoek met de werkzame stoffen apart bleken zowel sitagliptine als metformine uitgescheiden te worden in de melk van zogende ratten. Metformine wordt bij mensen in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Het is niet bekend of sitagliptine bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. Sitaglazamet dient daarom niet te worden gebruikt bij vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.3)

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

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

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

## 4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
Er is geen therapeutisch klinisch onderzoek verricht met tabletten Sitaglazamet, maar de bio-equivalentie van Sitaglazamet met een combinatie van sitagliptine en metformine is aangetoond (zie rubriek 5.2).

Ernstige bijwerkingen, waaronder pancreatitis en overgevoeligheidsreacties, zijn gemeld. Hypoglycemie is gemeld in combinatie met sulfonylureumderivaten (13,8 %) en insuline (10,9 %).

Tabel met bijwerkingen
*Sitagliptine en metformine*
Bijwerkingen worden hieronder vermeld als de MedDRA-voorkeursterm per systeem/orgaanklasse en absolute frequentie (tabel 1). 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, vastgesteld in placebogecontroleerd klinisch onderzoek met sitagliptine en metformine alleen, en postmarketingervaring.**

| Bijwerking | Frequentie van bijwerking |
|---|---|
| | |
| **Bloed- en lymfestelselaandoeningen** | |
| trombocytopenie | Zelden |
| | |
| **Immuunsysteemaandoeningen** | |
| overgevoeligheidsreacties waaronder anafylaxie[*,†] | Frequentie niet bekend |
| | |
| **Voedings- en stofwisselingsstoornissen** | |
| hypoglycemie[†] | Vaak |
| vitamine B12-afname/-deficiëntie[†] | Vaak |
| | |
| **Zenuwstelselaandoeningen** | |
| somnolentie | Soms |
| | |
| **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen** | |
| interstitiële longziekte[*] | Frequentie niet bekend |
| | |
| **Maag-darmstelselaandoeningen** | |
| diarree | Soms |
| misselijkheid | Vaak |
| flatulentie | Vaak |
| obstipatie | Soms |
| pijn in de bovenbuik | Soms |
| braken | Vaak |
| 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 |
| pijn in extremiteiten[*] | Frequentie niet bekend |
| rugpijn[*] | Frequentie niet bekend |
| artropathie[*] | 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
Sommige bijwerkingen werden vaker waargenomen in studies met het gecombineerde gebruik van sitagliptine en metformine met andere antidiabetica dan in studies met sitagliptine en metformine alleen. Dit zijn onder andere hypoglycemie (frequentie zeer vaak met sulfonylureumderivaten of insuline), obstipatie (vaak met sulfonylureumderivaten), perifeer oedeem (vaak met pioglitazon) en hoofdpijn en droge mond (soms met insuline).

*Sitagliptine*
In studies met sitagliptine 100 mg éénmaal daags als monotherapie in vergelijking met placebo, werden de volgende bijwerkingen gemeld: hoofdpijn, hypoglycemie, obstipatie en duizeligheid.

Bij deze patiënten werden de volgende bijwerkingen die niet direct in verband konden worden gebracht met het geneesmiddel, gemeld bij ten minste 5 % van de patiënten: bovenste luchtweginfecties en nasofaryngitis. Daarnaast werden osteoartritis en pijn in de ledematen gemeld met de frequentie 'soms' (> 0,5 % vaker bij sitagliptinegebruikers dan in de controlegroep).

*Metformine*
Gastro-intestinale symptomen werden zeer vaak gemeld in klinische studies en bij postmarketing gebruik van metformine. Gastro-intestinale symptomen zoals misselijkheid, braken, diarree, abdominale pijn en verlies van eetlust komen het vaakst tijdens de start van de behandeling voor en verdwijnen in de meeste gevallen vanzelf. Bijkomende bijwerkingen die samenhangen met metformine zijn onder andere metaalsmaak (vaak), melkzuur-acidose, leverfunctiestoornissen, hepatitis, urticaria, erytheem en pruritus (zeer zelden). De frequentiecategorieën zijn gebaseerd op gegevens uit de Samenvatting van de Productkenmerken van metformine, beschikbaar in de EU.

Pediatrische patiënten
In klinische studies met Sitaglazamet bij pediatrische patiënten van 10 tot en met 17 jaar met type 2-diabetes mellitus was het bijwerkingenprofiel over het algemeen vergelijkbaar met dat bij volwassenen. Bij pediatrische patiënten die wel of niet ook insuline gebruikten, werd sitagliptine in verband gebracht met een verhoogd risico op hypoglycemie.

*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 $HbA_{1c}$ 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 hypoglycemie 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 hypoglycemie 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.

Een grote overdosering metformine (of daarnaast reeds bestaande risico's op lactaatacidose) kan leiden tot lactaatacidose, een medisch spoedgeval dat in het ziekenhuis behandeld moet worden. De meest effectieve methode om lactaat en metformine uit het bloed te verwijderen, is hemodialyse.

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

In geval van een overdosis 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.

# 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen bij diabetes, combinaties van orale bloedglucoseverlagende middelen, ATC-code: A10BD07

Sitaglazamet combineert 2 bloedglucoseverlagende geneesmiddelen met complementaire werkingsmechanismen om de bloedglucoseregulatie van patiënten met type 2-diabetes te verbeteren: sitagliptine hydrochloride monohydraat, een dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-remmer en metforminehydrochloride, een middel uit de biguanideklasse.

Sitagliptine
*Werkingsmechanisme*
Sitagliptine hydrochloride is een oraal actieve, krachtige en sterk selectieve remmer van het dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-enzym en wordt gebruikt voor de behandeling van type 2-diabetes. DPP-4-remmers versterken het incretine-effect. Door remming van het DPP-4-enzym verhoogt sitagliptine de concentraties van twee bekende, actieve incretinehormonen, namelijk *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) en *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP). De incretinen maken deel uit van een endogeen systeem dat een rol speelt bij de fysiologische regulering van de glucosehomeostase. Bij normale of verhoogde bloedglucosespiegels stimuleren GLP-1 en GIP de insulinesynthese en –afgifte door de bètacellen in de pancreas. GLP-1 onderdrukt ook de afscheiding van glucagon uit de alfacellen van de pancreas en daarmee de glucoseproductie in de lever. Bij lage bloedsuikergehaltes wordt de afgifte van insuline niet gestimuleerd en de afgifte van glucagon niet onderdrukt. Sitagliptine is een krachtige en sterk selectieve remmer van het enzym DPP-4, maar bij therapeutische concentraties worden de nauwverwante enzymen DPP-8 of DPP-9 niet geremd. Sitagliptine verschilt in chemische structuur en farmacologische werking van GLP-1-analogen, insuline, sulfonylureumderivaten of meglitiniden, biguaniden, peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$)-agonisten, alfaglucosidaseremmers en amyline-analogen.

In een tweedaags onderzoek bij gezonde proefpersonen verhoogde sitagliptine monotherapie 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.

In klinisch onderzoek gaf sitagliptine als monotherapie een verbetering van de bloedglucoseregulatie met significante verlaging van hemoglobine $A_{1c}$ ($HbA_{1c}$) en de nuchtere en postprandiale bloedglucosespiegels. Na 3 weken werd een verlaging van de nuchtere glucosespiegels in het plasma (FPG) waargenomen; dit was het eerste tijdpunt waarop FPG gemeten werd. De waargenomen incidentie van hypoglycemie was bij behandeling met sitagliptine even hoog als met placebo. Tijdens behandeling met sitagliptine nam het lichaamsgewicht niet toe ten opzichte van de uitgangswaarde. Er werd een verbetering waargenomen van de surrogaatmarkers voor de bètacelfunctie, zoals HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), de pro-insuline/insulineratio en parameters van de bètacelreactiviteit in de frequently-sampled meal tolerance test.

Studies over sitagliptine in combinatie met metformine
In een 24 weken durende, placebogecontroleerde klinische studie naar de werkzaamheid en veiligheid van toevoeging van sitagliptine 100 mg eenmaal daags aan de lopende metforminebehandeling, gaf sitagliptine een duidelijke verbetering van de glycemische parameters ten opzichte van placebo. De verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in lichaamsgewicht was voor de met sitagliptine behandelde patiënten ongeveer gelijk versus placebo. In deze studie was er voor de met sitagliptine of placebo behandelde patiënten een ongeveer gelijke incidentie van hypoglycemie.

In een 24 weken durend, placebogecontroleerd, factorieel onderzoek naar initiële behandeling gaf sitagliptine 50 mg tweemaal daags in combinatie met metformine (500 mg of 1000 mg tweemaal daags) significant meer verbetering van de glycemische parameters dan beide middelen als monotherapie. 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 hypoglycemie was in de behandelgroepen gelijk.

Onderzoek van sitagliptine in combinatie met metformine en een sulfonylureumderivaat
Een 24 weken durend, placebogecontroleerd onderzoek werd opgezet voor de beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van sitagliptine (100 mg eenmaal daags) als aanvulling op glimepiride (alleen of in combinatie met metformine). De toevoeging van sitagliptine aan glimepiride en metformine gaf significante verbeteringen van de glycemische parameters. Met sitagliptine behandelde patiënten hadden in vergelijking met de patiënten die placebo kregen een bescheiden toename van het lichaamsgewicht (+ 1,1 kg).

Onderzoek van sitagliptine in combinatie met metformine en een PPARγ -agonist
Een placebogecontroleerd onderzoek van 26 weken was opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van sitagliptine (100 mg eenmaal daags) 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 werden behandeld.

Onderzoek met sitagliptine in combinatie met metformine en insuline
Een 24 weken durend placebogecontroleerd onderzoek was opgezet om de werkzaamheid en veiligheid te beoordelen van sitagliptine (100 mg eenmaal daags) toegevoegd aan insuline (bij een stabiele dosis gedurende 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. Tabel 2 toont gegevens over 73 % van de patiënten die metformine gebruikten. 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 t.o.v. baseline.

**Tabel 2: $HbA_{1c}$-resultaten in placebogecontroleerd onderzoek naar combinatiebehandeling met sitagliptine en metformine***

| Studie | Gemiddelde baseline-$HbA_{1c}$ (%) | Gemiddelde verandering t.o.v. baseline-$HbA_{1c}$ (%) | Placebo gecorrigeerde gem. verandering in $HbA_{1c}$ (%) (95 % BI) |
|---|---|---|---|
| Sitagliptine 100 mg 1 dd toegevoegd aan lopende metforminebehandeling[%] (N=453) | 8,0 | -0,7[†] | -0,7[†,‡] (-0,8, -0,5) |
| Sitagliptine 100 mg 1 dd toegevoegd aan lopende metformine- en glimepiridebehandeling[%] (N=115) | 8,3 | -0,6[†] | -0,9[†,‡] (-1,1, -0,7) |
| Sitagliptine 100 mg 1 dd toegevoegd aan lopende behandeling met pioglitazon + metformine[¶] (N=152) | 8,8 | -1,2[†] | -0,7[†,‡] (-1,0, -0,5) |
| Sitagliptine 100 mg 1 dd toegevoegd aan lopende behandeling met insuline + metformine [%] (N=223) | 8,7 | -0,7[§] | -0,5[§,‡] (-0,7, -0,4) |
| Initiële behandeling (2 dd) [%]: Sitagliptine 50 mg + metformine 500 mg (N=183) | 8,8 | -1,4[†] | -1,6[†,‡] (-1,8, -1,3) |
| Initiële behandeling (2 dd) [%]: Sitagliptine 50 mg + metformine 1000 mg (N=178) | 8,8 | -1,9[†] | -2,1[†,‡] (-2,3, -1,8) |

* All Patients Treated Population (een intention-to-treat-analyse).
† Kleinste-kwadraten-gemiddelden aangepast voor status eerdere antihyperglycemische therapie en baselinewaarde.
‡ p<0,001 vs. placebo of placebo + combinatiebehandeling.
[%] $Hb_{A1c}$ (%) in week 24.
¶ $Hb_{A1c}$ (%) in week 26.
§ Kleinste-kwadraten-gemiddelde aangepast voor insulinegebruik bij Bezoek 1 (voorgemengd vs. niet-voorgemengd [middellang- of langwerkend]), en baselinewaarde.

In een 52 weken durend onderzoek waarin de werkzaamheid en veiligheid van de toevoeging van sitagliptine 100 mg eenmaal per dag of glipizide (een sulfonylureumderivaat) werden vergeleken bij patiënten met onvoldoende glycemische controle op metformine monotherapie, was sitagliptine vergelijkbaar met glipizide voor wat betreft verlaging van $HbA_{1c}$ (-0,7 % gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in week 52, met een baseline-$HbA_{1c}$ van ongeveer 7,5 % in beide groepen). De gemiddelde dosis glipizide die in de vergelijkingsgroep 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 werkzaamheid dan

in de glipizidegroep. Met sitagliptine behandelde patiënten hadden een significante gemiddelde verlaging ten opzichte van de uitgangswaarde van het lichaamsgewicht (-1,5 kg) versus een significante gewichtstoename bij patiënten die glipizide kregen (+1,1 kg). In dit onderzoek werd de pro-insuline/insulineratio, een marker van de doeltreffendheid van de synthese en afgifte van insuline, bij behandeling met sitagliptine beter en met glipizide slechter. De incidentie van hypoglycemie in de groep met sitagliptine (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 eenmaal per dag) toegevoegd aan insuline glargine met of zonder metformine (minstens 1500 mg) tijdens een intensivering van de insulinetherapie. Onder de patiënten die metformine gebruikten was de baseline $HbA_{1c}$ 8,70 % 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. Bij de patiënten die metformine gebruikten was op week 24 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 $HbA_{1c}$ was voor patiënten behandeld met sitagliptine, metformine en insuline -1,35 % vergeleken met -0,90 % voor de patiënten die met placebo, metformine en insuline werden behandeld, een verschil van -0,45 % [95 % BI: -0,62, -0,29]. De incidentie van hypoglycemie was 24,9 % voor de patiënten op sitagliptine, metformine en insuline en 37,8 % voor patiënten op placebo, metformine en insuline. Het verschil werd grotendeels veroorzaakt door een hoger percentage patiënten in de placebogroep dat 3 of meer episoden van hypoglycemie ondervond (9,1 versus 19,8 %). Er was geen verschil in de incidentie van ernstige hypoglycemie.

Metformine

*Werkingsmechanisme*

Metformine is een biguanide met bloedglucoseverlagende effecten en verlaagt zowel basale als postprandiale plasmaglucosewaarden. Het stimuleert de insulineafscheiding niet en veroorzaakt dus geen hypoglycemie.

Metformine kan volgens drie mechanismen werken:

- vermindering van de productie van glucose in de lever door remming van de gluconeogenese en glycogenolyse;
- in de spieren, door matige verhoging van de insulinegevoeligheid, verbetering van de perifere glucoseopname en het glucoseverbruik.
- Vertraging van de absorptie van glucose in de darmen.

Metformine stimuleert de intracellulaire glycogeensynthese door inwerking op het glycogeensynthetase. Metformine verhoogt de transportcapaciteit van bepaalde typen membraanglucosetransporters (GLUT-1 en GLUT-4).

*Klinische werkzaamheid en veiligheid*

Bij de mens heeft metformine een gunstige invloed op de vetstofwisseling, onafhankelijk van de werking op de glycemie. Dit is voor therapeutische doseringen aangetoond in gecontroleerde klinische studies op middellange en lange termijn: metformine verlaagt totaalcholesterol, LDL-cholesterol en triglyceridenspiegels.

De prospectieve, gerandomiseerde (UKPDS) studie heeft het langetermijnvoordeel van intensieve bloedglucoseregulatie bij type 2-diabetes aangetoond. Analyse van de resultaten van patiënten met overgewicht behandeld met metformine na falen van alleen dieet toonde:

- een significante afname van het absolute risico van elke diabetesgerelateerde complicatie in de metforminegroep (29,8 voorvallen/1000 patiëntjaren) vergeleken met dieet alleen (43,3 voorvallen/1000 patiëntjaren), p=0,0023, en vergeleken met de groepen behandeld met sulfonylureumderivaten en insulinemonotherapie (40,1 voorvallen/1000 patiëntjaren), p=0,0034;

- een significante afname van het absolute risico van diabetesgerelateerde mortaliteit: metformine 7,5 voorvallen/1000 patiëntjaren, alleen dieet 12,7 voorvallen/1000 patiëntjaren, p=0,017;
- een significante afname van het absolute risico van totale mortaliteit: metformine 13,5 voorvallen/1000 patiëntjaren vergeleken met alleen dieet 20,6 voorvallen/1000 patiëntjaren (p=0,011), en vergeleken met de gecombineerde sulfonylureumderivaten- en insulinemonotherapiegroepen 18,9 voorvallen/1000 patiëntjaren (p=0,021);
- een significante afname van het absolute risico van myocardinfarct: metformine 11 voorvallen/1000 patiëntjaren, alleen dieet 18 voorvallen/1000 patiëntjaren (p=0,01).

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** | | **Hazardratio (95 %-BI)** | **p-waarde†** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N (%)** | **Incidentiecijfers per 100 patiëntjaren*** | **N (%)** | **Incidentiecijfers per 100 patiëntjaren*** | | |
| **Analyse in de 'intention-to-treat'-populatie** | | | | | | |
| **Aantal patiënten** | **7332** | | **7339** | | | |
| **Primair samengesteld eindpunt** (cardiovasculaire dood, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte of | 839 (11,4) | 4,1 | 851 (11,6) | 4,2 | 0,98 (0,89-1,08) | < 0,001 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ziekenhuisopname voor instabiele angina pectoris) | | | | | | |
| **Secundair samengesteld eindpunt** (cardiovasculaire dood, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte) | 745 (10,2) | 3,6 | 746 (10,2) | 3,6 | 0,99 (0,89-1,10) | < 0,001 |
| **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
Het Europees Geneesmidddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoeken met het referentiemiddel dat sitagliptine en metforminehydrochloride bevat in alle subgroepen van pediatrische patiënten met type 2-diabetes mellitus (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

De veiligheid en werkzaamheid van de toevoeging van sitagliptine bij pediatrische patiënten van 10 tot en met 17 jaar met type 2-diabetes en onvoldoende glycemische controle met metformine met of zonder insuline is onderzocht in twee studies gedurende 54 weken. De toevoeging van sitagliptine (toegediend als sitagliptine + metformine of sitagliptine + metformine verlengde afgifte (*extended release*, XR)) werd vergeleken met de toevoeging van placebo aan metformine of metformine XR.

Hoewel superioriteit van $HbA_{1c}$-verlaging werd aangetoond voor sitagliptine + metformine / sitagliptine + metformine XR ten opzichte van metformine in week 20 in de gepoolde analyse van deze twee studies, waren de resultaten van de individuele studies inconsistent. Bovendien werd in week 54 geen grotere werkzaamheid van sitagliptine + metformine / sitagliptine + metformine XR in

vergelijking met metformine waargenomen. Daarom mag Sitaglazamet niet worden gebruikt bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 10 tot en met 17 jaar vanwege onvoldoende werkzaamheid (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Sitaglazamet
Een bio-equivalentiestudie bij gezonde proefpersonen heeft aangetoond dat de combinatietabletten Sitaglazamet (sitagliptine/metforminehydrochloride) bio-equivalent zijn aan de combinatiebehandeling met sitagliptine fosfaat en metforminehydrochloride als aparte tabletten.

Hieronder worden de farmacokinetische eigenschappen van de individuele werkzame stoffen van Sitaglazamet beschreven.

Sitagliptine
*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-iso-enzymen 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 één week na toediening met de feces (13 %) of urine (87 %) uitgescheiden. De klaarblijkelijke terminale $T_{½}$ 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 (hOAT3), dat

betrokken kan zijn bij de renale uitscheiding van sitagliptine. De klinische relevantie van hOAT3 in het transport van sitagliptine is niet vastgesteld. Sitagliptine is ook een substraat van p-glycoproteïne, dat ook 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 maten van chronische nierfunctiestoornis in vergelijking met normale gezonde controlepersonen. 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 uur durende hemodialysesessie die 4 uur na toediening begon).

*Leverfunctiestoornis*
Voor patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score ≤ 9) hoeft de dosering 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 van 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. 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.

Metformine
*Absorptie*
Na orale toediening heeft metformine een $T_{max}$ bereikt in 2,5 uur. De absolute biologische beschikbaarheid van metformine na toediening van een tablet van 500 mg is ongeveer 50 tot 60 % bij gezonde proefpersonen. Na orale toediening was de niet-geabsorbeerde fractie teruggevonden in de feces 20 tot 30 %.

Na orale toediening is de metformine-absorptie verzadigbaar en onvolledig. Aangenomen wordt dat de farmacokinetiek van de metformine-absorptie niet-lineair is. Bij de gebruikelijke dosering en het doseringsschema van metformine worden de steady state plasmaconcentraties binnen 24 tot 48 uur bereikt, deze zijn over het algemeen minder dan 1 µg/ml. Bij gecontroleerde klinische studies kwamen de maximale plasmaconcentraties van metformine ($C_{max}$) niet boven 5 µg/ml, zelfs niet bij de maximale dosering.

Voedsel veroorzaakt een vermindering en een lichte vertraging van de absorptie van metformine. Na toediening van een dosis van 850 mg werd een afname van de piekplasmaconcentratie met 40 % geconstateerd, een vermindering van 25 % van de AUC en een verlenging van 35 minuten tot de piekplasmaconcentratie. De klinische relevantie van de verlaging van deze parameters is niet bekend.

*Distributie*
De plasma-eiwitbinding is te verwaarlozen. Metformine verdeelt zich in de erytrocyten. De piekconcentratie in het bloed is lager dan in het plasma en verschijnt ongeveer op hetzelfde moment. De erytrocyten lijken een secundair distributiecompartiment te vertegenwoordigen. Het gemiddelde verdelingsvolume lag tussen 63 en 276 liter.

*Biotransformatie*
Metformine wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. Bij de mens is geen enkele metaboliet geïdentificeerd.

*Eliminatie*
De renale klaring van metformine is > 400 ml/min, dit geeft aan dat metformine wordt geëlimineerd door glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. Na orale toediening is de schijnbare terminale eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 6,5 uur. Bij een gestoorde nierfunctie is de renale klaring lager evenredig met de creatinineklaring, zo wordt de eliminatiehalfwaardetijd verlengd, hetgeen leidt tot verhoogde metforminespiegels in het plasma.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er is geen dieronderzoek verricht met Sitaglazamet.

In 16 weken durende onderzoeken waarbij honden werden behandeld met metformine alleen of een combinatie van metformine en sitagliptine, gaf de combinatie geen verhoging van de toxiciteit te zien. De NOEL (geen-effectniveau) in deze onderzoeken werd gezien bij een blootstelling aan sitagliptine die ongeveer 6 maal hoger was dan de blootstelling bij mensen en aan metformine die ongeveer 2,5 maal hoger was dan de blootstelling bij mensen.

De volgende gegevens zijn afkomstig uit studies met sitagliptine of metformine alleen.

Sitagliptine
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 weken durende onderzoek bij ratten 58-voudig. De relevantie van deze bevindingen voor mensen is niet bekend. Voorbijgaande, met de behandeling samenhangende fysieke tekenen, sommige waarvan 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 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 en 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).

Metformine
Uit preklinisch conventioneel onderzoek naar veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeenpotentieel en reproductietoxiciteit blijken geen bijzondere risico's voor de mens.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern
Povidone K30 (E1201)
Natriumlaurylsulfaat
Microkristallijne cellulose
Magnesium stearaat

Filmomhulling

*Voor 50 mg/850 mg tabletten*
Polyvinylalcohol (E1203)
Macrogol (E1521)
Talk (E553b)
Titanium dioxide (E171)
Rood ijzeroxide (E172)
Zwart ijzeroxide (E172)

*Voor 50 mg/1000 mg tabletten*
Polyvinylalcohol (E1203)
Macrogol (E1521)
Talk (E553b)
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)
Titanium dioxide (E171)

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

PVC/PE/PVDC – Aluminium blisters
24 maanden.

OPA/Alu/PVC – Aluminium blisters
24 maanden.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

PVC/PE/PVDC – Aluminium blisters
Bewaren beneden 25 °C.

OPA/Alu/PVC – Aluminium blisters
Bewaren beneden 25 °C.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PE/PVDC-Aluminium of OPA/Alu/PVC-aluminium, geperforeerde of niet-geperforeerde blisters.
Verpakkingen van 10, 14, 20, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 70, 80, 84, 90, 98, 100, 110, 112, 120, 126, 130, 140, 150, 154, 160, 168, 170, 180, 182, 196 filmomhulde tabletten.
Grootverpakkingen van 196 (2 verpakkingen van 98) en 168 (2 verpakkingen van 84) 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.
Sylviusweg 74
2333 BE Leiden
Nederland

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

50 mg/850 mg: RVG 128975
50 mg/1000 mg: RVG 128982

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 februari 2023

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijzgiging betreft rubriek 4.4: 12 december 2025.