

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Janumet 50 mg/1000 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat sitagliptinefosfaatmonohydraat equivalent aan 50 mg sitagliptine (als fosfaatmonohydraat) en 1000 mg metforminehydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Capsulevormige, rode, filmomhulde tablet met aan één zijde '577'.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Voor volwassen patiënten met type 2-diabetes mellitus:

Janumet 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.

Janumet 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.

Janumet 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.

Janumet is ook geïndiceerd als toevoeging bij insuline (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 Janumet moet individueel worden ingesteld op geleide van het huidige medicatieschema, de werkzaamheid en de verdraagbaarheid, waarbij de maximale aanbevolen dagelijkse dosis van 100 mg sitagliptine niet overschreden mag worden.

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 Janumet met 50 mg sitagliptine (totaal 100 mg per dag) plus de dosis metformine die de patiënt al gebruikt.

Voor patiënten die overstappen van sitagliptine en metformine als aparte tabletten

Bij patiënten die overstappen van sitagliptine en metformine als aparte tabletten, wordt aangeraden om als aanvangsdosering dezelfde doses sitagliptine en metformine te kiezen 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 van Janumet 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 Janumet wordt gebruikt in combinatie met een sulfonylureumderivaat, kan het nodig zijn om de dosering van het sulfonylureumderivaat te verlagen om de kans op hypoglykemie te verminderen (zie rubriek 4.4).

Voor patiënten die onvoldoende gereguleerd zijn op een combinatiebehandeling met de maximale verdraagbare dosis van metformine en een PPAR $\gamma$ -agonist

De dosering van Janumet 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 van Janumet 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 Janumet gebruikt wordt in combinatie met insuline, kan een lagere dosis insuline nodig zijn om het risico op hypoglykemie te verminderen (zie rubriek 4.4).

Janumet 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 dieet met een goed over de dag verdeelde koolhydraatopname voortzetten. Patiënten met overgewicht moeten doorgaan met een energiebeperkt dieet.

Speciale populaties

*Nierfunctiestoornis*

Voor patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (creatinineklaring  $[CrCl] \geq 60$  ml/min) is geen dosisaanpassing nodig. Janumet mag niet worden gebruikt bij patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring  $< 60$  ml/min) (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

*Leverfunctiestoornis*

Janumet mag niet worden gebruikt bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

*Ouderen*

Bij oudere patiënten moet Janumet 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). Er zijn slechts beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar over sitagliptine bij patiënten ouder dan 75 jaar, zodat sitagliptine in deze groep met voorzichtigheid gebruikt moet worden.

### *Pediatri sche patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Janumet voor gebruik bij kinderen vanaf de geboorte en jongeren tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

Janumet moet tweemaal daags bij de maaltijd worden ingenomen om de gastro-intestinale bijwerkingen van metformine te verminderen.

### **4.3 Contra-indicaties**

Janumet is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen (zie rubrieken 4.4 en 4.8);
- diabetische ketoacidose, diabetisch precoma;
- matige en ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 60 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

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

#### Pancreatitis

Sinds het geneesmiddel op de markt is, zijn er spontane meldingen van bijwerkingen 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 Janumet en andere mogelijk suspecte geneesmiddelen worden stopgezet.

#### Lactaatacidose

Lactaatacidose is een zeer zeldzame maar ernstige stofwisselingscomplicatie (hoge mortaliteit indien niet onmiddellijk behandeld) die zich kan voordoen bij accumulatie van metformine. Gerapporteerde gevallen van lactaatacidose bij patiënten die met metformine werden behandeld, zijn primair vastgesteld bij diabetespatiënten met significant nierfalen. De incidentie van lactaatacidose kan en moet verlaagd worden door tevens andere geassocieerde risicofactoren te beoordelen zoals: slecht gereguleerde diabetes, ketose, langdurig vasten, overmatig alcoholgebruik, leverinsufficiëntie en alle aandoeningen die geassocieerd worden met hypoxie.

### *Diagnose*

Lactaatacidose wordt gekenmerkt door acidotische dyspneu, abdominale pijn en hypothermie, gevolgd door een comateuze toestand. De laboratoriumdiagnostiek steunt op: een verlaagde bloed-pH, een plasmalactaatspiegel van meer dan 5 mmol/l, een verhoogde *anion gap* en lactaat/pyruvaat ratio. Bij verdenking op metabole acidose moet de toediening van het geneesmiddel gestopt worden en dient de patiënt onmiddellijk in het ziekenhuis te worden opgenomen (zie rubriek 4.9).

### Nierfunctie

Van metformine en sitagliptine is bekend dat zij voor een belangrijk deel door de nieren worden uitgescheiden. De kans op metforminegerelateerde lactaatacidose neemt toe met de mate van nierinsufficiëntie; daarom moeten de serumcreatininespiegels regelmatig bepaald worden:

- minstens één keer per jaar bij patiënten met een normale nierfunctie
- minstens twee tot vier keer per jaar bij patiënten met serumcreatininespiegels op of boven de bovengrens van normaal en bij oudere patiënten.

Bij oudere patiënten komt een verminderde nierfunctie vaak voor en is deze asymptomatisch. Bijzondere voorzichtigheid is geboden in situaties waarin de kans op een vermindering van de nierfunctie bestaat, bijvoorbeeld aan het begin van een antihypertensieve behandeling, een behandeling met diuretica of bij aanvang van een behandeling met niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's).

### Hypoglykemie

Bij combinatie van Janumet met een sulfonylureumderivaat of met insuline bestaat de kans op hypoglykemie. 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-Johnson-syndroom. 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 Janumet 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).

### Chirurgische ingrepen

Omdat Janumet metforminehydrochloride bevat, moet de behandeling 48 uur voor een electieve chirurgische ingreep onder algehele, onder spinale of epidurale anesthesie onderbroken worden. Janumet mag als regel niet eerder hervat worden dan 48 uur na de operatie en alleen als de nierfunctie opnieuw gecontroleerd en normaal bevonden is.

### Toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen

Intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen voor radiologisch onderzoek kan leiden tot nierfalen dat in verband is gebracht met lactaatacidose bij patiënten die met metformine behandeld worden. Daarom moet de behandeling met Janumet voor of op het moment van het onderzoek onderbroken worden en niet eerder dan 48 uur na het onderzoek worden hervat, en alleen als de nierfunctie opnieuw gecontroleerd en normaal bevonden is (zie rubriek 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 Janumet 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 met Janumet direct gestaakt worden en moet de patiënt gericht behandeld worden.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Een combinatie van multiële doses sitagliptine (50 mg 2 dd) en metformine (1000 mg 2 dd) 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 Janumet verricht maar wel met de werkzame bestanddelen van Janumet, sitagliptine en metformine, apart.

Bij acute alcoholintoxicatie is er door het werkzame bestanddeel metformine van Janumet een verhoogde kans op lactaatacidose (vooral na vasten, ondervoeding of leverinsufficiëntie) (zie rubriek 4.4). Het gebruik van alcohol in combinatie met alcoholhoudende geneesmiddelen moet vermeden worden (zie rubriek 4.3).

Kationische geneesmiddelen die worden geëlimineerd via renale tubulaire secretie (bijv. cimetidine), kunnen de werking van metformine beïnvloeden door competitie voor de gemeenschappelijke renale tubulaire transportsystemen. In een onderzoek bij zeven normale gezonde vrijwilligers werd aangetoond dat cimetidine 400 mg 2 dd een verhoging gaf van de systemische blootstelling aan metformine (AUC) met 50 % en van de  $C_{max}$  met 81 %. Daarom moeten nauwkeurige controle van de bloedglucoseregulatie, aanpassing van de dosering binnen de aanbevolen grenzen en veranderingen in de diabetesbehandeling worden overwogen bij combinatiebehandeling met kationische geneesmiddelen die geëlimineerd worden via renale tubulaire secretie.

Intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen voor radiologisch onderzoek kan leiden tot nierfalen met accumulatie van metformine en een risico op lactaatacidose. Daarom moet de behandeling met Janumet vóór of op het moment van het onderzoek stopgezet worden en niet eerder dan 48 uur na het onderzoek worden hervat, en alleen als de nierfunctie opnieuw gecontroleerd en normaal bevonden is (zie rubriek 4.4).

#### Combinaties die bijzondere voorzorgsmaatregelen vereisen

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 combinatie 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 ketaconazol, itraconazol, ritonavir, claritromycine) bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of ESRD de farmacokinetiek van sitagliptine kunnen veranderen. De effecten van krachtige CYP3A4-remmers in de setting van een nierfunctiestoornis zijn niet in klinisch onderzoek bestudeerd.

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

*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

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

*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.

## 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).

Janumet dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt. Als een patiënte zwanger wil worden of als zij zwanger wordt, moet de behandeling met Janumet worden gestaakt; in dat geval moet zo spoedig mogelijk worden overgegaan op insuline.

### Borstvoeding

Er is geen onderzoek verricht met een combinatie van de werkzame bestanddelen van Janumet bij zogende dieren. In onderzoek met de werkzame bestanddelen 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. Janumet 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

Janumet 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 slaperigheid gemeld zijn.

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

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Ernstige bijwerkingen, waaronder pancreatitis en overgevoeligheidsreacties, zijn gemeld.

Hypoglykemie is gemeld in combinatie met sulfonyleureumderivaten (13,8 %) en insuline (10,9 %).

### Sitagliptine en metformine

#### *Tabel met bijwerkingen*

Bijwerkingen worden hieronder vermeld als de MedDRA-voorkeursterm per systeem/orgaanklasse en absolute frequentie (tabel 1). De frequenties zijn gedefinieerd 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 met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 1. De frequentie van bijwerkingen, vastgesteld in placebogecontroleerd klinisch onderzoek en postmarketingervaring**

Bijwerking	Frequentie van bijwerkingen per behandeling			
	Sitagliptine met metformine	Sitagliptine met metformine en een sulfonyleureum-derivaat	Sitagliptine met metformine en een PPAR $\gamma$ -agonist (pioglitazon)	Sitagliptine met metformine en insuline
<b>Tijdpunt</b>	<b>24 weken</b>	<b>24 weken</b>	<b>26 weken</b>	<b>24 weken</b>
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>				
overgevoeligheidsreacties waaronder anafylaxie <sup>*,†</sup>	Niet bekend			
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>				
hypoglykemie <sup>†</sup>	Vaak	Zeer vaak	Vaak	Zeer vaak

Bijwerking	Frequentie van bijwerkingen per behandeling			
	Sitagliptine met metformine	Sitagliptine met metformine en een sulfonylureum-derivaat	Sitagliptine met metformine en een PPAR $\gamma$ -agonist (pioglitazon)	Sitagliptine met metformine en insuline
Tijdpunt	24 weken	24 weken	26 weken	24 weken
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>				
hoofdpijn				Soms
slaperigheid	Soms			
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>				
interstitiële longziekte*	Niet bekend			
<b>Maag-darmstelselaandoeningen</b>				
diarree	Soms			
misselijkheid	Vaak			
flatulentie	Vaak			
obstipatie	Soms	Vaak		
pijn in de bovenbuik	Soms			
braken	Vaak	Niet bekend*	Niet bekend*	Niet bekend*
droge mond				Soms
acute pancreatitis <sup>*,†</sup>	Niet bekend			
fatale en niet-fatale hemorragische en necrotiserende pancreatitis <sup>*,†</sup>	Niet bekend			
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>				
angio-oedeem <sup>*,†</sup>	Niet bekend			
uitslag <sup>*,†</sup>	Niet bekend			
urticaria <sup>*,†</sup>	Niet bekend			
cutane vasculitis <sup>*,†</sup>	Niet bekend			
exfoliatieve huidaandoeningen waaronder het Stevens-Johnson-syndroom <sup>*,†</sup>	Niet bekend			
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>				
artralgie*	Niet bekend			
myalgie*	Niet bekend			
pijn in extremiteiten*	Niet bekend			
rugpijn*	Niet bekend			
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>				
verminderde nierfunctie*	Niet bekend			
acuut nierfalen*	Niet bekend			



Bijwerking	Frequentie van bijwerkingen per behandeling			
	Sitagliptine met metformine	Sitagliptine met metformine en een sulfonylureum-derivaat	Sitagliptine met metformine en een PPAR $\gamma$ -agonist (pioglitazon)	Sitagliptine met metformine en insuline
Tijdpunt	24 weken	24 weken	26 weken	24 weken
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>				
perifeer oedeem			Vaak	
<b>Onderzoeken</b>				
verlaagde bloedglucose	Soms			

\*Bijwerkingen werden vastgesteld door middel van postmarketingsurveillance.

† Zie rubriek 4.4

#### Aanvullende informatie over de individuele werkzame bestanddelen van de vaste dosiscombinatie Sitagliptine

In studies met sitagliptine 100 mg eenmaal daags als monotherapie in vergelijking met placebo, werden de volgende bijwerkingen gemeld: hoofdpijn, hypoglykemie, 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: bovensteluchtweginfecties en nasofaryngitis. Daarnaast werden osteoartritis en pijn in de ledematen gemeld met de frequentie ‘soms’ (> 0,5 % vaker bij sitagliptinegebruikers dan in de controlegroep).

In meerdere klinische studies is een geringe toename in het aantal witte bloedcellen (WBC) waargenomen (ongeveer 200 cellen/ $\mu$ l verschil in WBC versus placebo; gemiddeld uitgangswaarde-WBC ongeveer 6600 cellen/ $\mu$ l) als gevolg van een verhoging in het aantal neutrofielen. Deze waarneming werd in de meeste maar niet alle studies gedaan. Deze verandering in laboratoriumparameters wordt niet klinisch relevant geacht.

#### *Metformine*

Tabel 2 geeft de bijwerkingen weer naar systeem-/orgaanklasse en frequentiecategorie. De frequentiecategorieën zijn gebaseerd op gegevens uit de Samenvatting van de Productkenmerken van metformine, beschikbaar in de EU.

**Tabel 2. De frequentie van bijwerkingen van metformine, vastgesteld in klinisch onderzoek en uit postmarketinggegevens**

Bijwerking	Frequentie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
lactatacidose	Zeer zelden
vitamine B12-deficiëntie <sup>a</sup>	Zeer zelden
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
metaalsmaak	Vaak
<b>Maag-darmstelselaandoeningen</b>	
maag-darmklachten <sup>b</sup>	Zeer vaak

Bijwerking	Frequentie
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
leverfunctiestoornissen, hepatitis	Zeer zelden
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
urticaria, erytheem, pruritus	Zeer zelden

<sup>a</sup> Langetermijnbehandeling met metformine wordt in verband gebracht met een afname van de absorptie van vitamine B12, wat in zeer zeldzame gevallen kan leiden tot klinisch significante vitamine B12-deficiëntie (bijv. megaloblastaire anemie).

<sup>b</sup> Maag-darmklachten als misselijkheid, braken, diarree, buikpijn en verlies van eetlust komen het meest voor in het begin van de behandeling en verdwijnen in de meeste gevallen spontaan.

#### 4.9 Overdosering

Tijdens gecontroleerd klinisch onderzoek bij gezonde proefpersonen werden eenmalige doses tot 800 mg sitagliptine over het algemeen goed verdragen. 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 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.

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. Langduriger 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 electrocardiogram 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

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

#### Sitagliptine

##### *Werkingsmechanisme*

Sitagliptinefosfaat 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, alfa-glucosidaseremmers 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.

In klinisch onderzoek gaf sitagliptine als monotherapie een verbetering van de bloedglucoseregulatie met significante verlaging van hemoglobine A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) 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 hypoglykemie 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- $\beta$  (Homeostasis Model Assessment- $\beta$ ), de pro-insuline/insulineratio en parameters van de bèta-celreactiviteit 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 1 dd aan de lopende metforminebehandeling, gaf sitagliptine een duidelijke verbetering van de glykemische 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 hypoglykemie.

In een 24 weken durend, placebogecontroleerd, factorieel onderzoek naar initiële behandeling gaf sitagliptine 50 mg 2 dd in combinatie met metformine (500 mg of 1000 mg 2 dd) significant meer verbetering van de glykemische 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 hypoglykemie was in de behandelgroepen gelijk.

#### Onderzoek van sitagliptine in combinatie met metformine en een sulfonylureumderivaat

Een 24 weken durend, placebogecontroleerd onderzoek werd opgezet voor beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van sitagliptine (100 mg 1 dd) als aanvulling op glimepiride (alleen of in combinatie met metformine). De toevoeging van sitagliptine aan glimepiride en metformine gaf significante verbeteringen van de glykemische 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 PPAR $\gamma$ -agonist

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

#### 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 1 dd) 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 3 toont gegevens over de 73 % van de patiënten die metformine gebruikten. De toevoeging van sitagliptine aan insuline gaf significante verbeteringen in de glykemische parameters. Er was in geen van beide groepen een verschil in lichaamsgewicht dat van belang was t.o.v. baseline.

**Tabel 3: HbA<sub>1c</sub>-resultaten in placebogecontroleerd onderzoek naar combinatiebehandeling met sitagliptine en metformine\***

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

Studie	Gemiddelde baseline-HbA <sub>1c</sub> (%)	Gemiddelde verandering t.o.v. baseline-HbA <sub>1c</sub> (%)	Placebo gecorrigeerde gem. verandering in HbA <sub>1c</sub> (%) (95 % BI)
Initiële behandeling (2 dd) <sup>†</sup> : Sitagliptine 50 mg + metformine 1000 mg (N=178)	8,8	-1,9 <sup>†</sup>	-2,1 <sup>†,‡</sup> (-2,3, -1,8)

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

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

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

<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 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 1 dd of glipizide (een sulfonylureumderivaat) werden vergeleken bij patiënten met onvoldoende glykemische controle op metformine monotherapie, was sitagliptine vergelijkbaar met glipizide voor wat betreft verlaging van het HbA<sub>1c</sub> (-0,7 % gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in week 52, met een baseline HbA<sub>1c</sub> van ongeveer 7,5 % in beide groepen). De gemiddelde dosis glipizide die in de comparatorgroep werd gebruikt was 10 mg/dag, waarbij ongeveer 40 % van de patiënten tijdens de hele studie een dosis glipizide van ≤ 5 mg/dag nodig had. Maar in de sitagliptinegroep stopten meer patiënten wegens gebrek aan 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 hypoglykemie in de groep met sitagliptine (4,9 %) was significant lager dan die in de glipizidegroep (32,0 %).

### Metformine

#### *Werkingsmechanisme*

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

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 glucosegebruik;
- vertraging van de absorptie van glucose in de darmen.

Metformine stimuleert de intracellulaire glycogeensynthese door inwerking op de 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 glykemie. Dit is voor therapeutische doseringen aangetoond in gecontroleerde klinische studies op de 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 sulfonyleureumderivaten 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 sulfonyleureumderivaten- 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 ( $p=0,01$ ).

#### *Pediatrische patiënten*

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoeken met Janumet in alle subgroepen van pediatrische patiënten met type 2-diabetes mellitus (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Janumet

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

Hieronder worden de farmacokinetische eigenschappen van de individuele werkzame bestanddelen van Janumet 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  $8,52 \mu M \cdot u$ , 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  $^{14}C$  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 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 <sup>14</sup>C 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<sub>1/2</sub> 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 (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 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 een nierfunctiestoornis, op basis van creatinineklaring aangeduid als licht (50 tot < 80 ml/min), matig (30 tot < 50 ml/min) en ernstig (< 30 ml/min), en patiënten met nierziekten in het eindstadium (ESRD) die hemodialyse ondergingen.

Patiënten met een lichte nierfunctiestoornis vertoonden geen klinisch significante verhoging van de plasmaconcentratie van sitagliptine in vergelijking met normale gezonde controlepersonen. Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis werd een ongeveer 2-voudige verhoging van de plasma-AUC van sitagliptine waargenomen, en bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis en patiënten met ESRD die hemodialyse ondergingen, werd in vergelijking met normale gezonde controlepersonen een ongeveer 4-voudige verhoging waargenomen. 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*

Er zijn bij pediatriese patiënten geen onderzoeken met sitagliptine verricht.

### *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 4 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 onbekend.

### *Distributie*

De plasma-eiwitbinding is te verwaarlozen. Metformine verdeelt zich in de erythrocyten. De piekconcentratie in het bloed is lager dan in het plasma en verschijnt ongeveer op hetzelfde moment. De erythrocyten 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 metabooliet 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 Janumet.



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 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 onbekend. Voorbijgaande, met de behandeling samenhangende fysieke tekenen, sommige waarvan 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 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

microkristallijne cellulose (E460)  
povidon K29/32 (E1201)  
natriumlaurylsulfaat  
natriumstearylfumaraat

#### Filmomhulling

poly(vinylalcohol)  
macrogol 3350  
talk (E553b)  
titaandioxide (E171)  
rood ijzeroxide (E172)  
zwart ijzeroxide (E172)

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ondoorzichtige doordrukstrips (PVC/PE/PVDC en aluminium).  
Verpakkingen van 14, 28, 56, 112, 168 en 196 filmomhulde tabletten, grootverpakkingen met 196 (2 verpakkingen van 98) en 168 (2 verpakkingen van 84) filmomhulde tabletten. Verpakking met 50 x 1 filmomhulde tabletten in geperforeerde eenheidsafleververpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/08/455/008

EU/1/08/455/009

EU/1/08/455/010

EU/1/08/455/011

EU/1/08/455/012

EU/1/08/455/013

EU/1/08/455/014

EU/1/08/455/016

EU/1/08/455/018

**9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 juli 2008

Datum van laatste verlenging: maart 2013

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

23 augustus 2013

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau(<http://www.ema.europa.eu>).