

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Velmetia 50 mg/850 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 50 mg Sitagliptin (als Phosphat 1 H₂O) und 850 mg Metforminhydrochlorid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Kapselförmige rosa Filmtablette mit der Prägung „515“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Für Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus:

Velmetia ist zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten indiziert, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin und Metformin behandelt werden.

Velmetia ist auch in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (z. B. als Dreifachtherapie) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosis der blutzuckersenkenden Therapie mit Velmetia sollte individuell auf Basis des bisherigen Therapieregimes des Patienten, je nach Wirksamkeit und Verträglichkeit festgelegt werden, ohne die empfohlene Tageshöchstdosis von 100 mg Sitagliptin zu überschreiten.

Patienten, die mit der Maximaldosis einer Metforminmonotherapie unzureichend eingestellt sind:

Die übliche Anfangsdosis von Velmetia sollte sich bei Patienten, deren Blutzucker mit Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert ist, aus Sitagliptin in einer Dosierung von zweimal täglich 50 mg (100 mg Gesamttagesdosis) sowie der bisherigen Metformindosierung ergeben.

Patienten, die von einer Kombination der jeweiligen Einzelwirkstoffe Sitagliptin und Metformin umgestellt werden:

Bei den Patienten, die bereits eine Kombination der jeweiligen einzelnen Wirkstoffe Sitagliptin und Metformin erhalten haben, sollte die Umstellung auf Velmetia initial mit den bisher eingenommenen Dosierungen von Sitagliptin und Metformin erfolgen.

Patienten, die mit einer Zweifachtherapie bestehend aus der vertragenen Maximaldosis Metformin und einem Sulfonylharnstoff unzureichend eingestellt sind:

Die Dosierung von Velmetia sollte Sitagliptin in einer Dosierung von zweimal täglich 50 mg (100 mg Gesamttagesdosis) und eine Metformindosis, die etwa der bisherigen Dosis entspricht, enthalten. Falls Velmetia in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff gegeben wird, kann eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffes erforderlich sein, um das Risiko für Hypoglykämien zu senken (siehe Abschnitt 4.4).

Um die verschiedenen Dosen von Metformin zu erreichen, ist Velmetia in Stärken mit 50 mg Sitagliptin und jeweils 850 mg Metforminhydrochlorid oder 1000 mg Metforminhydrochlorid erhältlich.

Alle Patienten sollten ihre Diät mit einer ausreichenden Kohlenhydratzufuhr während des Tages fortführen. Übergewichtige Patienten sollten ihre kalorienreduzierte Diät beibehalten.

Velmetia sollte zweimal täglich zu den Mahlzeiten eingenommen werden, um die mit Metformin assoziierten gastrointestinalen Nebenwirkungen zu reduzieren.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Velmetia sollte nicht bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Patienten mit Leberinsuffizienz

Velmetia sollte nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Ältere Menschen

Da Metformin und Sitagliptin renal eliminiert werden, sollte Velmetia mit zunehmendem Alter der Patienten mit vermehrter Vorsicht angewendet werden. Eine Überwachung der Nierenfunktion ist angezeigt, um eine mit Metformin assoziierte Laktatazidose zu verhindern, insbesondere bei älteren Menschen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Für Patienten über 75 Jahre sind nur begrenzte Daten zur Sicherheit von Sitagliptin verfügbar und daher ist es mit Vorsicht einzusetzen.

Pädiatrische Population

Velmetia wird aufgrund fehlender Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Population nicht für Kinder unter 18 Jahren empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Velmetia ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- ? Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)
- ? diabetischer Ketoazidose, diabetischem Präkoma
- ? mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) (siehe Abschnitt 4.4)
- ? akuten Erkrankungen, welche die Nierenfunktion beeinflussen können, wie:
 - ? Dehydratation
 - ? schweren Infektionen
 - ? Schock
 - ? intravasculäre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln (siehe Abschnitt 4.4)
- ? akuten oder chronischen Erkrankungen, die eine Gewebhypoxie verursachen können, wie:
 - ? Herz- oder Lungeninsuffizienz
 - ? kürzlich stattgefundenener Myokardinfarkt
 - ? Schock

- ? Leberfunktionsstörung
- ? akuter Alkoholvergiftung, Alkoholismus
- ? Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeine Hinweise

Velmetia sollte nicht bei Typ-1-Diabetikern eingesetzt werden und darf nicht zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden.

Laktatazidose

Laktatazidose ist eine sehr seltene, jedoch schwerwiegende metabolische Komplikation (hohe Mortalität bei nicht sofortiger Behandlung), zu der es aufgrund einer Akkumulation von Metformin kommen kann. Die Berichte über Fälle von Laktatazidose bei Patienten unter Metformin stammen vorwiegend von Diabetikern mit signifikanter Niereninsuffizienz. Die Inzidenz der Laktatazidose kann und sollte verringert werden, indem zusätzlich weitere damit assoziierte Risikofaktoren, wie z. B. schlecht eingestellter Diabetes mellitus, Ketose, langes Fasten, übermäßiger Alkoholgenuß, Leberinsuffizienz und alle mit Hypoxie assoziierten Erkrankungen beachtet werden.

Diagnose

Eine Laktatazidose ist gekennzeichnet durch eine azidotische Dyspnoe, Bauchschmerzen und Hypothermie, gefolgt von Koma. Diagnostische Laborwerte sind erniedrigter pH-Wert des Blutes, Plasma-Laktat-Spiegel über 5 mmol/l sowie eine Erhöhung der Anionenlücke und des Laktat/Pyruvat-Quotienten. Besteht ein Verdacht auf eine metabolische Azidose, sollte die Therapie mit dem Arzneimittel abgebrochen und der Patient umgehend in ein Krankenhaus eingewiesen werden (siehe Abschnitt 4.9).

Nierenfunktion

Es ist bekannt, dass Metformin und Sitagliptin hauptsächlich über die Niere ausgeschieden werden. Die Metformin-assoziierte Laktatazidose hängt vom Grad der Nierenfunktionsstörung ab, weswegen die Serum-Kreatinin-Konzentration regelmäßig wie folgt bestimmt werden sollte:

- ? mindestens einmal jährlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion
- ? mindestens zwei- bis viermal jährlich bei Patienten mit Serum-Kreatinin-Spiegeln am oberen Normwert oder darüber und bei älteren Patienten.

Bei älteren Patienten liegt häufig eine asymptomatische verminderte Nierenfunktion vor. Daher ist in Situationen, die zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen können, mit besonderer Vorsicht vorzugehen, z. B. wenn eine antihypertone oder eine diuretische Therapie eingeleitet wird oder wenn eine Behandlung mit einem entzündungshemmenden Arzneimittel (NSAR) begonnen wird.

Hypoglykämien

Bei Patienten, die Velmetia in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff erhalten, kann das Risiko einer Hypoglykämie bestehen. Daher kann eine Dosisreduktion des Sulfonylharnstoffes notwendig sein. Die Gabe von Velmetia in Kombination mit Insulin wurde nicht ausreichend untersucht.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Nach Markteinführung wurde von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen bei Patienten, die mit Sitagliptin behandelt wurden, berichtet, einschließlich anaphylaktischer Schock, Angioödem und exfoliative Hauterkrankungen wie Steven-Johnson Syndrom. Diese Reaktionen traten innerhalb der ersten 3 Monate nach Therapiebeginn mit Sitagliptin auf; einigen Berichten zufolge bereits nach der ersten Dosis. Falls eine Überempfindlichkeitsreaktion vermutet wird, ist Velmetia abzusetzen, andere potentielle Ursachen für diese Reaktion sind abzuklären und eine alternative Diabetes-Behandlung ist einzuleiten (siehe Abschnitt 4.8).

Chirurgische Eingriffe

Da Velmetia Metforminhydrochlorid enthält, sollte die Behandlung 48 Stunden vor einer geplanten Operation mit einer Allgemein-, Spinal- oder Epiduralanästhesie unterbrochen werden. Die Therapie mit Velmetia sollte im Allgemeinen erst 48 Stunden danach sowie nach einer Untersuchung der Nierenfunktion mit normalem Befund wieder aufgenommen werden.

Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel

Die intravaskuläre Gabe jodhaltiger Kontrastmittel bei Röntgenuntersuchungen kann zu Niereninsuffizienz führen, die bei Patienten unter Metformin mit einer Laktatazidose in Verbindung gebracht wurde. Daher sollte die Behandlung mit Velmetia vor oder zum Zeitpunkt der Untersuchung unterbrochen und erst 48 Stunden danach sowie nach einer Untersuchung der Nierenfunktion mit normalem Befund wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Veränderung im klinischen Zustand von Patienten, deren Typ-2-Diabetes mellitus bisher unter Kontrolle war:

Wenn ein Patient mit Typ-2-Diabetes mellitus, der unter Velmetia bereits gut eingestellt war, abnorme Laborwerte oder klinische Erkrankungen entwickelt (insbesondere unklare oder schlecht zu definierende Krankheiten), sollte er umgehend auf eine Ketoazidose oder Laktatazidose untersucht werden. Dazu sind die Serum-Elektrolyte, Ketone, der Blutzucker sowie, falls angezeigt, der pH-Wert des Bluts, der Laktat-, Pyruvat- und Metformin-Spiegel zu bestimmen. Sobald eine Azidose vorliegt in jeglicher Form, muss Velmetia sofort abgesetzt werden und andere entsprechende korrektive Maßnahmen sind zu ergreifen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gemeinsame Anwendung mehrfacher Dosen von Sitagliptin (50 mg zweimal täglich) und Metformin (1.000 mg zweimal täglich) führte bei Typ-2-Diabetikern nicht zu relevanten Veränderungen der Pharmakokinetik von Sitagliptin oder Metformin.

Mit Velmetia wurden keine pharmakokinetischen Interaktionsstudien durchgeführt; allerdings liegen solche Studien für die einzelnen Wirkstoffe von Velmetia, Sitagliptin und Metformin, vor.

Aufgrund des Metforminbestandteils von Velmetia besteht ein erhöhtes Risiko für eine Laktatazidose bei akuter Alkoholintoxikation, insbesondere im Zusammenhang mit Fasten, Mangelernährung oder Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4). Alkoholgenuss und alkoholhaltige Arzneimittel sind zu vermeiden.

Kationische Wirkstoffe, die vorwiegend renal durch tubuläre Sekretion eliminiert werden (z. B. Cimetidin) können mit Metformin durch Konkurrenz bezüglich gemeinsamer renaler tubulärer Transportsysteme interagieren. Eine Studie mit sieben gesunden Probanden zeigte, dass 400 mg Cimetidin zweimal täglich gegeben die systemische Exposition von Metformin (AUC) um 50 % und die C_{max} um 81 % erhöhten. Daher sollten eine engmaschige Kontrolle des Blutzuckers, eine Dosisanpassung innerhalb des empfohlenen Dosierungsbereichs und Veränderungen der diabetischen Behandlung in Betracht gezogen werden, wenn kationische, über renale tubuläre Sekretion eliminierte Arzneimittel gleichzeitig gegeben werden.

Die intravaskuläre Gabe jodhaltiger Kontrastmittel bei Röntgenuntersuchungen kann zu Niereninsuffizienz mit folgender Metforminakkumulation und einem Risiko einer Laktatazidose führen. Daher sollte die Behandlung mit Velmetia vor oder zum Zeitpunkt der Untersuchung unterbrochen und erst 48 Stunden danach sowie nach einer Untersuchung der Nierenfunktion mit normalem Befund wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kombinationen, bei denen Vorsicht geboten ist

Glukokortikoide (systemisch und topisch gegeben), Beta-2-Agonisten und Diuretika besitzen eine intrinsische hyperglykämische Wirkung. Der Patient sollte darüber informiert sein und sein Blutzucker

sollte häufiger kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn der Behandlung mit solchen Arzneimitteln. Falls erforderlich, sollte die Dosis des Antidiabetikums während der Therapie mit dem zusätzlichen Arzneimittel sowie bei dessen Absetzen angepasst werden.

ACE-Hemmer können den Blutzuckerspiegel senken. Falls erforderlich, sollte die Dosis des Antidiabetikums während der Therapie mit dem zusätzlichen Arzneimittel sowie bei dessen Absetzen angepasst werden.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Sitagliptin

Die nachstehend beschriebenen klinischen Daten legen nahe, dass das Risiko für klinisch relevante Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel gering ist.

Ciclosporin: Eine Studie untersuchte die Wirkung von Ciclosporin, einem starken P-Glykoprotein-Inhibitor, auf die Pharmakokinetik von Sitagliptin. Die gemeinsame Anwendung einer oralen Einzeldosis von 100 mg Sitagliptin und einer oralen Einzeldosis von 600 mg Ciclosporin vergrößerte die AUC von Sitagliptin um ca. 29 % und seine C_{\max} um ca. 68 %. Diesen Veränderungen der Pharmakokinetik von Sitagliptin wurde keine klinische Relevanz beigemessen. Die renale Clearance von Sitagliptin wurde nicht in relevantem Ausmaß beeinflusst. Daher sollten mit anderen P-Glykoprotein-Inhibitoren keine relevanten Wechselwirkungen zu erwarten sein.

In-vitro-Studien wiesen darauf hin, dass primär CYP3A4, unter Beteiligung von CYP2C8, das für die begrenzte Metabolisierung von Sitagliptin verantwortliche Enzym ist. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion spielt die Metabolisierung, einschließlich der über CYP3A4, nur eine geringe Rolle für die Clearance von Sitagliptin. Die Metabolisierung könnte jedoch bei schwerer oder terminaler Niereninsuffizienz eine wichtigere Rolle bei der Ausscheidung von Sitagliptin spielen. Daher ist es möglich, dass potente CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Clarithromycin) die Pharmakokinetik von Sitagliptin bei Patienten mit schwerer oder terminaler Niereninsuffizienz verändern. Der Einfluss potenter CYP3A4-Inhibitoren bei Niereninsuffizienz wurde noch nicht in einer klinischen Studie untersucht.

In-vitro-Studien zum Transport zeigten, dass Sitagliptin ein Substrat für P-Glykoprotein und OAT-3 ist. Der OAT-3 vermittelte Transport von Sitagliptin wurde *in vitro* durch Probenecid gehemmt; das Risiko klinisch relevanter Wechselwirkungen wird jedoch als gering eingeschätzt. Die gleichzeitige Anwendung mit OAT-3-Inhibitoren wurde noch nicht *in vivo* untersucht.

Wirkung von Sitagliptin auf andere Arzneimittel

In-vitro-Daten legen nahe, dass Sitagliptin CYP450-Isoenzyme weder hemmt noch induziert. Sitagliptin hatte in klinischen Studien keinen relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Metformin, Glibenclamid, Simvastatin, Rosiglitazon, Warfarin oder oralen Kontrazeptiva, was *in vivo* zeigt, dass Sitagliptin eine geringe Neigung zu Wechselwirkungen mit Substraten von CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 und organischen Kationentransportern (organic cationic transporter OCT) hat. Sitagliptin hatte eine geringe Wirkung auf die Plasmakonzentrationen von Digoxin und könnte P-Glykoprotein *in vivo* leicht hemmen.

Digoxin: Sitagliptin hatte eine geringe Wirkung auf die Plasmakonzentrationen von Digoxin. Nach der Gabe von 0,25 mg Digoxin mit 100 mg Sitagliptin pro Tag über 10 Tage vergrößerte sich die Plasma-AUC von Digoxin um durchschnittlich 11 %, die Plasma- C_{\max} stieg um durchschnittlich 18 %. Für Digoxin wird keine Dosisanpassung empfohlen. Risiko-Patienten für eine Digoxin-Toxizität sollten jedoch unter einer gemeinsamen Behandlung mit Sitagliptin und Digoxin entsprechend überwacht werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Sitagliptin bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben Hinweise auf reproduktionstoxische Effekte bei hohen Dosen von Sitagliptin (siehe Abschnitt 5.3).

Die begrenzten Daten, die vorliegen, lassen vermuten, dass die Anwendung von Metformin bei schwangeren Frauen nicht mit einem erhöhten Risiko für angeborene Missbildungen assoziiert ist. Tierstudien mit Metformin zeigten keine schädlichen Effekte auf Schwangerschaft, embryonale oder fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe auch Abschnitt 5.3).

Velmetia sollte in der Schwangerschaft nicht eingenommen werden. Wenn eine Patientin einen Kinderwunsch hat oder schwanger wird, sollte die Behandlung mit Velmetia unterbrochen werden und so schnell wie möglich auf eine Therapie mit Insulin umgestellt werden.

Es wurden keine Studien zu säugenden Tieren mit der Kombination der Wirkstoffe von Velmetia durchgeführt. In Tierstudien, die zu den einzelnen Wirkstoffen durchgeführt wurden, wurde jedoch gezeigt, dass sowohl Sitagliptin als auch Metformin in die Milch säugender Ratten übergehen. Metformin geht in kleinen Mengen in die menschliche Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob Sitagliptin in die menschliche Muttermilch übergeht. Daher darf Velmetia während der Stillzeit nicht eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen mit Velmetia durchgeführt. Jedoch sollte man bei Fahrtätigkeit oder beim Bedienen von Maschinen beachten, dass über Schwindel und Schläfrigkeit unter Sitagliptin berichtet wurde.

Den Patienten sollte auch bewusst sein, dass bei Einnahme von Velmetia in Kombination mit anderen Sulfonylharnstoffen ein Risiko für eine Hypoglykämie besteht.

4.8 Nebenwirkungen

Mit Velmetia Tabletten wurden keine klinischen Therapiestudien durchgeführt. Es wurde jedoch die Bioäquivalenz von Velmetia mit gleichzeitiger Anwendung von Sitagliptin und Metformin nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.2).

Sitagliptin und Metformin

Arzneimittelbedingte Nebenwirkungen, die bei Patienten unter Kombination von Sitagliptin und Metformin in Doppelblindstudien häufiger auftraten als unter Plazebo (> 0,2 % und Unterschied > 1 Patient) auftraten, sind nachfolgend nach dem Organklassensystem und der absoluten Häufigkeit gemäß der MedDRA Häufigkeitsdefinitionen (Tabelle 1) angegeben.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt: sehr häufig (?/10), häufig (?/100, <1/10), gelegentlich (?/1.000, <1/100), selten (?/10.000, <1/1.000); sehr selten (<1/10.000).

Tabelle 1: Häufigkeit der Nebenwirkungen in plazebokontrollierten doppelblinden Studien

Nebenwirkung	Häufigkeit der Nebenwirkung unter der Behandlung	
	Sitagliptin mit Metformin ¹	Sitagliptin mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff ²

Nebenwirkung	Häufigkeit der Nebenwirkung unter der Behandlung	
	Sitagliptin mit Metformin ¹	Sitagliptin mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff ²
Untersuchungen		
erniedrigte Blutglukosewerte	Gelegentlich	
Erkrankungen des Nervensystems		
Schläfrigkeit	Gelegentlich	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Diarrhö	Gelegentlich	
Übelkeit	Häufig	
Obstipation		Häufig
Oberbauchschmerzen	Gelegentlich	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Hypoglykämie*		Sehr häufig

* In klinischen Studien mit Sitagliptin als Monotherapie und Sitagliptin als Teil der Kombinationstherapie mit Metformin waren die Häufigkeiten der unter Sitagliptin berichteten Hypoglykämien mit Sitagliptin mit der in der Placebogruppe vergleichbar.

¹ In dieser 24-wöchigen placebokontrollierten Studie, in der 100 mg Sitagliptin einmal täglich zusätzlich zu einer laufenden Metformintherapie gegeben wurde, betrug die Häufigkeit von arzneimittelbedingten Nebenwirkungen 9,3 % unter Sitagliptin/Metformin im Vergleich zu 10,1 % unter Placebo/Metformin.

In einer weiteren einjährigen Studie wurde die zusätzliche Gabe von 100 mg Sitagliptin einmal täglich zu einer laufenden Metformintherapie mit der zusätzlichen Gabe eines Sulfonylharnstoffes zu Metformin verglichen. Dabei kam es bei 14,5 % der Patienten unter Sitagliptin/Metformin und bei 30,3 % der Patienten unter Sulfonylharnstoff/Metformin zu arzneimittelbedingten Nebenwirkungen.

In gepoolten, bis zu einjährigen Studien zum Vergleich der zusätzlichen Gabe von Sitagliptin zu Metformin mit der zusätzlichen Gabe eines Sulfonylharnstoffes zu Metformin wurden folgende arzneimittelbedingte Nebenwirkungen häufiger unter 100 mg Sitagliptin als unter dem Sulfonylharnstoff (> 0,2 % und Unterschied > 1 Patient) berichtet: Appetitlosigkeit (Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; Häufigkeit: gelegentlich) und Gewichtsabnahme (Untersuchungen; Häufigkeit: gelegentlich)

² In dieser 24-wöchigen, placebokontrollierten Studie wurden 100 mg Sitagliptin einmal täglich zusätzlich zu einer laufenden Kombinationstherapie bestehend aus Glimepirid und Metformin gegeben. Die Gesamtinzidenz von arzneimittelbedingten Nebenwirkungen betrug bei Patienten, die zusätzlich Sitagliptin zu der laufenden Kombinationstherapie mit Glimepirid und Metformin erhielten, 18,1 % im Vergleich zu 7,1 % bei den Patienten, die zusätzlich Placebo zu der laufenden Kombinationstherapie mit Glimepirid und Metformin erhielten.

In einer 24-wöchigen Studie zur Initialtherapie mit einer Kombination von Sitagliptin und Metformin (Sitagliptin/Metformin 50 mg/500 mg oder 50 mg/1000 mg) zweimal täglich gegeben betrug die Gesamtinzidenz arzneimittelbedingter Nebenwirkungen unter der Kombination Sitagliptin/Metformin 14,0 % im Vergleich zu 9,7 % bei Patienten unter Placebo. Die Gesamtinzidenz von arzneimittelbedingten Nebenwirkungen bei Patienten unter der Kombination Sitagliptin/Metformin war ähnlich der unter der Monotherapie mit Metformin (jeweils 14,0 %) und höher als unter der Monotherapie mit Sitagliptin (6,7 %), wobei sich der Unterschied zur Monotherapie mit Sitagliptin vor allem auf die gastrointestinalen Nebenwirkungen bezog.

Weitere Informationen zu den einzelnen Wirkstoffbestandteilen der festen Kombination

Sitagliptin

Weiterhin traten in bis zu 24-wöchigen Monotherapiestudien unter 100 mg Sitagliptin einmal täglich im Vergleich zu Placebo folgende arzneimittelbedingte Nebenwirkungen häufiger unter Sitagliptin als unter Placebo auf (> 0,2 % und Unterschied > 1 Patient): Kopfschmerzen, Hypoglykämien, Obstipation und Schwindel.

Zusätzlich zu den oben beschriebenen arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignissen traten ungeachtet eines Kausalzusammenhangs mit dem Arzneimittel bei mindestens 5 % der Patienten und numerisch häufiger bei den mit Sitagliptin behandelten Patienten Infektionen der oberen Atemwege und Nasopharyngitis auf. Zu den zusätzlichen unerwünschten Ereignissen, die häufiger unter Sitagliptin berichtet wurden (die 5-%-Schwelle wurde nicht erreicht, die Häufigkeit unter Sitagliptin lag jedoch ? 0,5 % über der der Kontrollgruppe), zählten Osteoarthritis und Schmerzen in den Extremitäten.

In den meisten, aber nicht allen klinischen Studien wurde ein geringer Anstieg der Leukozyten aufgrund einer Zunahme der neutrophilen Granulozyten beobachtet (ca. 200 Zellen/Mikroliter Unterschied zu Placebo; mittlere Ausgangsleukozytenzahl ca. 6.600 Zellen/Mikroliter). Diese Veränderung der Laborparameter wird nicht als klinisch relevant erachtet.

Unter der Therapie mit Sitagliptin wurden keine klinisch relevanten Veränderungen der Vitalparameter oder des EKGs (einschließlich QTc-Intervall) beobachtet.

Daten nach Markteinführung

Nach Markteinführung wurden folgende zusätzliche Nebenwirkungen mit Velmetia oder Sitagliptin, einem Wirkstoff von Velmetia, berichtet (Häufigkeit nicht bekannt): Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, Angioödem, Hautausschlag, Urtikaria und exfoliative Hauterkrankungen einschließlich Steven-Johnson-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4).

Metformin

Daten aus klinischen Studien und nach Markteinführung

Tabelle 2 zeigt Nebenwirkungen nach dem Organklassensystem und der Häufigkeit. Die Häufigkeiten basieren auf den verfügbaren Informationen aus der Produktioninformation von Metformin in der EU.

Tabelle 2: Häufigkeit der Nebenwirkungen von Metformin aus Daten von klinischen Studien und nach Markteinführung

Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	
Metallischer Geschmack	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gastrointestinale Symptome ^a	Sehr häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Urtikaria, Erythem, Pruritus	Sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Laktatazidose	Sehr selten
Vitamin-B12-Mangel ^b	Sehr selten

Nebenwirkung	Häufigkeit
Leber- und Gallenerkrankungen	
Leberfunktionsstörungen, Hepatitis	Sehr selten

^a Gastrointestinale Symptome, wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Bauchschmerzen und Appetitverlust, treten sehr häufig zu Beginn der Therapie auf und bilden sich in den meisten Fällen spontan zurück.

^b Unter Langzeitbehandlung mit Metformin wurde über eine Verminderung der Vitamin-B12-Resorption berichtet, die sehr selten zu einem klinisch relevanten Vitamin-B12-Mangel (z. B. megaloblastäre Anämie) führen kann.

4.9 Überdosierung

Zu einer Überdosierung mit Velmetia stehen keine Daten zur Verfügung.

Im Rahmen kontrollierter klinischer Studien mit gesunden Probanden wurden Einzeldosen von bis zu 800 mg Sitagliptin im Allgemeinen gut vertragen. Minimale QTc-Verlängerungen, die nicht als klinisch relevant erachtet wurden, wurden in einer Studie unter einer Dosis von 800 mg Sitagliptin beobachtet. Es gibt keine Erfahrungen mit Dosen über 800 mg bei Menschen. In Dosisfindungsstudien der Phase I wurden keine dosisabhängigen klinischen Nebenwirkungen von Sitagliptin bei Dosierungen bis zu 600 mg täglich für 10 Tage und 400 mg täglich für bis zu 28 Tage beobachtet.

Bei starker Überdosierung von Metformin (oder gleichzeitig bestehenden Risikofaktoren für eine Laktatazidose) kann es zu einer Laktatazidose kommen, einem medizinischen Notfall, der stationär behandelt werden muss. Die wirksamste Methode zur Entfernung von Laktat und Metformin ist die Hämodialyse.

Sitagliptin ist in geringem Umfang dialysierbar. In klinischen Studien wurden ca. 13,5 % einer Dosis während einer 3-4-stündigen Hämodialyse entfernt. Eine verlängerte Dialyse kann in Betracht gezogen werden, wenn dies klinisch angebracht ist. Es ist nicht bekannt, ob Sitagliptin durch Peritonealdialyse zu entfernen ist.

Im Fall einer Überdosierung sollten die üblichen, supportiven Maßnahmen ergriffen werden, z. B. nicht resorbierte Substanz aus dem Gastrointestinaltrakt entfernen, den Patienten klinisch überwachen (einschließlich der Erstellung eines EKGs) und evtl. erforderliche unterstützende Behandlungen einleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kombinationen mit oralen Antidiabetika
ATC-Code: A10BD07

Velmetia enthält eine Kombination zweier Antidiabetika mit komplementären Wirkmechanismen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Typ-2-Diabetikern: Sitagliptinphosphat, ein Dipeptidyl-Peptidase 4 (DPP-4-)Inhibitor und Metforminhydrochlorid, ein Vertreter der Substanzklasse der Biguanide.

Sitagliptin

Sitagliptinphosphat ist ein oral wirksamer, potenter und hoch selektiver Inhibitor des Enzyms Dipeptidyl-Peptidase 4 (DPP-4) zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus. Die DPP-4 Inhibitoren sind eine Substanzklasse, die als Inkretinverstärker wirken. Durch die Hemmung von DPP-4 erhöht Sitagliptin die Spiegel von zwei bekannten aktiven Inkretinhormonen: Glucagon-like-Peptid 1 (GLP-1) und Glucose-dependent insulinotropic Polypeptid (GIP). Die Inkretine sind Teil eines endogenen

Systems, das bei der physiologischen Regulation der Glukosehomöostase eine Rolle spielt. Wenn die Blutzuckerspiegel normal oder erhöht sind, erhöhen GLP-1 und GIP die Insulinsynthese und -freisetzung aus den Beta-Zellen des Pankreas. Zusätzlich senkt GLP-1 die Glucagonfreisetzung aus den Alpha-Zellen des Pankreas und führt so zu einer verminderten hepatischen Glukoseproduktion. Wenn die Blutzuckerspiegel niedrig sind, ist die Insulinfreisetzung nicht erhöht und die Glucagonsekretion wird nicht unterdrückt. Sitagliptin ist ein potenter und hoch selektiver Inhibitor des DPP-4-Enzyms und hemmt in therapeutischen Konzentrationen nicht die eng verwandten Enzyme DPP-8 oder DPP-9. Sitagliptin hat eine andere chemische Struktur und eine andere pharmakologische Wirkung als GLP-1-Analoga, Insulin, Sulfonylharnstoffe oder Metglitinide, Biguanide, PPAR- γ -(Peroxisomen Proliferator aktivierter Rezeptor gamma)-Agonisten, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren und Amylin-Analoga.

Insgesamt verbesserte Sitagliptin in Kombination mit Metformin (als Initial- oder Zusatztherapie) und in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin die Blutzuckerkontrolle. Dies ergab die klinisch relevante Erniedrigung von HbA_{1c}, gemessen am Studienendpunkt gegenüber den Ausgangswerten (siehe Tabelle 3).

In klinischen Studien führte die Monotherapie mit Sitagliptin zu einer Verbesserung der Blutzuckerkontrolle mit einer signifikanten Erniedrigung von HbA_{1c}, Nüchternblutzuckerwerten und postprandialen Blutzuckerwerten. Eine Reduktion der Nüchternblutzuckerwerte (fasting plasma glucose FPG) wurde nach 3 Wochen, dem Zeitpunkt der ersten FPG-Messung, beobachtet. Bei den Patienten unter Sitagliptin wurden Hypoglykämien in ähnlicher Häufigkeit wie unter Plazebo beobachtet. Im Vergleich zum Ausgangswert erhöhte sich das Körpergewicht unter Sitagliptin nicht. Verbesserungen der Surrogatmarker der Beta-Zell-Funktion, einschließlich HOMA- β (homeostasis model assessment- β), das Verhältnis von Proinsulin zu Insulin und Messungen der Beta-Zell-Sensibilität auf Basis des häufig, mittels standardisierter Mahlzeit erhobenen Glukose-Toleranz-Tests wurden beobachtet.

Studien mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin

In einer 24-wöchigen plazebo-kontrollierten klinischen Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der zusätzlichen Gabe von 100 mg Sitagliptin einmal täglich zu einer bestehenden Therapie mit Metformin verbesserte Sitagliptin signifikant die glykämischen Parameter im Vergleich zu Plazebo. Die Gewichtsveränderungen bei Patienten, die mit Sitagliptin behandelt wurden, waren vergleichbar zur Plazebogruppe. In dieser Studie wurde eine vergleichbare Inzidenz von Hypoglykämien bei Patienten, die mit Sitagliptin oder Plazebo behandelt wurden, berichtet.

In einer 24-wöchigen, plazebokontrollierten faktoriellen Studie zur Initialtherapie mit der Kombination 50 mg Sitagliptin zweimal täglich und Metformin (500 mg oder 1000 mg zweimal täglich) kam es zu einer signifikanten Verbesserung der glykämischen Parameter im Vergleich zur Monotherapie. Die Gewichtsabnahme unter der Kombination Sitagliptin/Metformin war ähnlich wie unter Metformin allein oder unter Plazebo; unter Sitagliptin allein veränderte sich das Gewicht nicht im Vergleich zum Ausgangswert. Die Inzidenz von Hypoglykämien war in allen Behandlungsgruppen vergleichbar.

Studie mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff

Das Design einer 24-wöchigen plazebokontrollierten Studie diente der Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin (100 mg einmal täglich) bei zusätzlicher Gabe zu Glimperid (allein oder in Kombination mit Metformin). Die Kombination von Sitagliptin, Glimperid und Metformin führte zu einer signifikanten Verbesserung der glykämischen Parameter. Bei den Patienten unter Sitagliptin kam es zu einer leichten Gewichtszunahme (+1,1 kg) im Vergleich zu den Patienten unter Plazebo.

Tabelle 3: HbA_{1c} Ergebnisse in der plazebo-kontrollierten Studie mit Sitagliptin und Metformin*

Studie	Ausgangswert HbA _{1c} (%)	Mittlere Veränderung des HbA _{1c} (%) vom Ausgangswert in 24 [†] Wochen	Plazebo- mittlere korrigierte Veränderung des HbA _{1c} (%) vom Ausgangswert in 24 [†] Wochen (95% CI)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer bestehenden Metformin-Therapie (n=453)	8,0	-0,7	-0,7 [‡] (-0,8, -0,5)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer bestehenden Glimepirid/Metformin Therapie (n=115)	8,3	-0,6	-0,9 [‡] (-1,1, -0,7)
Initialtherapie (zweimal täglich): Sitagliptin 50 mg + Metformin 500 mg (n=183)	8,8	- 1,4	-1,6 [‡] (-1,8, -1,3)
Initialtherapie (zweimal täglich): Sitagliptin 50 mg + Metformin 1000 mg (n=178)	8,8	-1,9	-2,1 [‡] (-2,3, -1,8)

*Alle behandelten Patientengruppen (*Intent-to-treat-Analyse*)

[†] *Least square means*/adjustierte Mittelwerte: vorher angepasst an eine antihyperglykämische Therapie und den Ausgangswert

[‡] p<0,001 im Vergleich zu Plazebo oder zu Plazebo in Kombinationstherapie

In einer 52-wöchigen Studie zum Vergleich von Wirksamkeit und Sicherheit einer zusätzlichen Gabe von 100 mg Sitagliptin einmal täglich oder von Glipizid (einem Sulfonylharnstoff) bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metforminmonotherapie erzielte Sitagliptin ähnliche Ergebnisse wie Glipizid in der Senkung des HbA_{1c}-Wertes (-0,7 % mittlere Veränderung des HbA_{1c} nach 52 Wochen bei einem HbA_{1c}-Ausgangswert von ca. 7,5 % in beiden Gruppen). Die durchschnittliche Glipiziddosis der Vergleichsgruppe betrug 10 mg/Tag, wobei ca. 40 % der Patienten eine Glipiziddosis von = 5 mg/Tag während der Studie benötigten. Jedoch brachen mehr Patienten unter Sitagliptin aufgrund mangelnder Wirksamkeit ab als unter Glipizid. Bei den mit Sitagliptin behandelten Patienten kam es zu einer signifikanten Gewichtsabnahme ab Studienbeginn (-1,5 kg), während es bei den mit Glipizid behandelten Patienten zu einer signifikanten Gewichtszunahme kam (+1,1 kg). In dieser Studie verbesserte sich das Verhältnis von Proinsulin zu Insulin, einem Marker für die Effizienz der Insulinsynthese und -freisetzung, unter der Behandlung mit Sitagliptin, verschlechterte sich aber unter der Behandlung mit Glipizid. Die Häufigkeit von Patienten mit Hypoglykämien war in der Sitagliptin-Gruppe (4,9 %) signifikant geringer als in der Glipizid-Gruppe (32,0 %).

Metformin

Metformin ist ein Biguanid mit blutzuckersenkender Wirkung und bewirkt eine Senkung sowohl des basalen als auch des postprandialen Blutzuckerspiegels. Es stimuliert nicht die Insulinsekretion und führt daher nicht zu Hypoglykämie.

Die Wirkung von Metformin beruht wahrscheinlich auf 3 Mechanismen:

- Senkung der Glukoseproduktion in der Leber durch Hemmung der Glukoneogenese und der Glykogenolyse

- Erhöhung der Insulinempfindlichkeit in der Muskulatur und damit Verbesserung der peripheren Glukoseaufnahme und -verwertung
- Verzögerung der intestinalen Glukoseabsorption.

Metformin stimuliert die intrazelluläre Glykogensynthese durch seine Wirkung auf die Glykogensynthase. Metformin erhöht die Transportkapazität von spezifischen membranständigen Glukosetransportern (GLUT-1 und GLUT-4).

Beim Menschen besitzt Metformin, unabhängig von seiner Wirkung auf den Blutzuckerspiegel, eine günstige Wirkung auf den Fettstoffwechsel. Dies wurde in therapeutischer Dosierung in kontrollierten mittel- und langfristigen klinischen Studien nachgewiesen. Metformin führt zu einer Senkung des Gesamtcholesterins, des LDL-Cholesterins und der Triglyzeride.

In einer prospektiven randomisierten Studie (UKPDS) wurde der langfristige Nutzen einer intensiven Blutzuckerkontrolle bei Typ 2-Diabetikern nachgewiesen. Bei der Analyse der Ergebnisse für übergewichtige Patienten, die nach dem Versagen von diätetischen Maßnahmen allein mit Metforminhydrochlorid behandelt wurden, kam man zu den folgenden Ergebnissen:

- signifikante Senkung des absoluten Risikos aller diabetesbedingten Komplikationen in der Metformin-Gruppe (29,8 Ereignisse/1.000 Patientenjahre) gegenüber Diät allein (43,3 Ereignisse/1.000 Patientenjahre), $p=0,0023$ sowie gegenüber den mit Sulfonylharnstoffen und mit Insulin allein behandelten Gruppen (40,1 Ereignisse/1.000 Patientenjahre), $p=0,0034$
- signifikante Senkung des absoluten Risikos für jegliche diabetesbedingte Mortalität: Metformin 7,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre gegenüber Diät allein 12,7 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, $p=0,017$
- signifikante Senkung des absoluten Risikos für Gesamtmortalität: Metformin 13,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre gegenüber Diät allein 20,6 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p=0,011$) und gegenüber den mit Sulfonylharnstoffen und mit Insulin allein behandelten Gruppen 18,9 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p=0,021$)
- signifikante Senkung des absoluten Risikos für Myokardinfarkt: Metformin 11 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, Diät allein 18 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p=0,01$)

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Velmetia

Eine Bioäquivalenzstudie an gesunden Probanden zeigte die Bioäquivalenz der Velmetia Kombinationstabletten (Sitagliptin/Metforminhydrochlorid) mit Sitagliptinphosphat und Metforminhydrochlorid bei gleichzeitiger Gabe als Einzeltabletten.

Nachfolgend werden die pharmakokinetischen Eigenschaften der einzelnen Wirkstoffe von Velmetia beschrieben.

Sitagliptin

Resorption

Nach oraler Gabe einer 100-mg-Dosis an gesunde Probanden wurde Sitagliptin schnell resorbiert, wobei die Spitzenplasmakonzentrationen (mediane T_{max}) 1 bis 4 Stunden nach Einnahme der Dosis auftraten; die mittlere Plasma-AUC von Sitagliptin betrug $8,52 \mu\text{M} \cdot \text{h}$, die C_{max} 950 nM.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Sitagliptin beträgt ca. 87 %. Da die gleichzeitige Aufnahme einer fettreichen Mahlzeit keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Sitagliptin hatte, kann Sitagliptin unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

Die Plasma-AUC von Sitagliptin stieg proportional mit der Dosis an. Für die C_{max} und die C_{24h} wurde keine Dosisproportionalität festgestellt (die C_{max} stieg mehr, die C_{24h} weniger als dosisproportional an).

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen im Steady State nach intravenöser Gabe einer Einzeldosis von 100 mg Sitagliptin an gesunde Probanden beträgt ca. 198 Liter. Der Anteil reversibel an Plasmaproteine gebundenen Sitagliptins ist gering (38 %).

Metabolismus

Sitagliptin wird vorwiegend unverändert im Urin eliminiert, seine Metabolisierung spielt eine untergeordnete Rolle. Ca. 79 % von Sitagliptin werden unverändert im Urin ausgeschieden.

Nach einer [¹⁴C]markierten oralen Sitagliptin-Dosis wurden ca. 16 % der Radioaktivität als Metaboliten von Sitagliptin ausgeschieden. Sechs Metaboliten wurden in Spuren gefunden, die jedoch nicht zu der DPP-4-inhibitorischen Aktivität von Sitagliptin im Plasma beitragen dürften. *In-vitro*-Studien wiesen darauf hin, dass CYP3A4, mit Beteiligung von CYP2C8, das hauptverantwortliche Enzym für die begrenzte Metabolisierung von Sitagliptin ist.

In-vitro-Daten zeigten, dass Sitagliptin kein Inhibitor der CYP-Isoenzyme CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 oder 2B6 und kein Induktor von CYP3A4 und CYP1A2 ist.

Elimination

Nach Gabe einer [¹⁴C]markierten oralen Sitagliptin-Dosis an gesunde Probanden wurden ca. 100 % der angewendeten Radioaktivität in den Fäzes (13 %) oder im Urin (87 %) innerhalb einer Woche nach Gabe der Dosis ausgeschieden. Die Halbwertszeit ($t_{1/2}$) einer oralen 100-mg-Dosis Sitagliptin betrug ca. 12,4 Stunden. Sitagliptin akkumuliert kaum bei wiederholter Gabe. Die renale Clearance betrug ca. 350 ml/min.

Sitagliptin wird überwiegend renal mit Hilfe aktiver tubulärer Sekretion ausgeschieden. Sitagliptin ist beim Menschen ein Substrat für den organischen Anionentransporter 3 (human organic anionic transporter-3, hOAT-3), der an der renalen Elimination von Sitagliptin beteiligt sein könnte. Die klinische Bedeutung von hOAT-3 für den Sitagliptin-Transport ist noch unbekannt. Sitagliptin ist auch ein Substrat des P-Glykoprotein, welches ebenfalls an der Vermittlung der renalen Elimination von Sitagliptin beteiligt sein könnte. Jedoch verminderte Ciclosporin, ein P-Glykoprotein-Inhibitor, die renale Clearance von Sitagliptin nicht. Sitagliptin ist kein Substrat für den OCT-2, OAT-1 oder PEPT-1/2 vermittelten Transport. Sitagliptin hemmte *in vitro* bei therapeutisch relevanten Plasmakonzentrationen weder den OAT-3 ($IC_{50} = 160 \mu M$), noch den P-Glykoprotein (bis zu $250 \mu M$) vermittelten Transport. In einer klinischen Studie hatte Sitagliptin eine geringe Wirkung auf die Plasmakonzentrationen von Digoxin, was darauf hinweist, dass Sitagliptin P-Glykoprotein leicht hemmen könnte.

Besondere Patientengruppen

Die Pharmakokinetik von Sitagliptin war bei gesunden Probanden und Typ-2-Diabetikern im Allgemeinen ähnlich.

Niereninsuffizienz

Die Pharmakokinetik von Sitagliptin wurde in einer offenen Studie mit einer reduzierten Einzeldosis von Sitagliptin (50 mg) untersucht. Es wurden Patienten in verschiedenen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz mit gesunden Probanden als Kontrolle verglichen. Die Studie untersuchte Patienten mit Niereninsuffizienz, die auf der Basis der Kreatinin-Clearance klassifiziert wurden: Patienten mit leichter (50 bis < 80 ml/min), mäßiger (30 bis < 50 ml/min) und schwerer (< 30 ml/min) Niereninsuffizienz sowie dialysepflichtige Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz.

Bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz kam es im Vergleich zu einer Kontrollgruppe gesunder Probanden nicht zu klinisch relevanten Anstiegen der Plasmakonzentration von Sitagliptin. Bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz wurde im Vergleich zu gesunden Probanden ein ca. 2-facher Anstieg der Plasma-AUC von Sitagliptin beobachtet, bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz und dialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz ein ca. 4-facher Anstieg. Sitagliptin wurde durch Hämodialyse in geringem Umfang entfernt (13,5 % durch 3-4-stündige Hämodialyse, die 4

Stunden nach Einnahme begonnen wurde). Die Anwendung von Sitagliptin wird nicht für Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz, einschließlich Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz, empfohlen, da die Erfahrungen bei diesen Patienten zu begrenzt sind (siehe Abschnitt 4.2).

Leberinsuffizienz

Für Sitagliptin ist bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score = 9) keine Dosisanpassung nötig. Es gibt keine klinischen Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score > 9). Da Sitagliptin jedoch überwiegend renal eliminiert wird, geht man davon aus, dass eine schwere Leberinsuffizienz die Pharmakokinetik von Sitagliptin nicht beeinflussen wird.

Ältere Patienten

Das Alter der Patienten erfordert keine Dosisanpassung. In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse der Phase-I- und Phase-II-Studiendaten hatte Alter keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Sitagliptin. Bei älteren Personen (65 bis 80 Jahre) waren die Plasmakonzentrationen von Sitagliptin ca. 19 % höher als bei jüngeren Personen.

Pädiatrische Patienten

Es wurden keine Studien mit Sitagliptin bei pädiatrischen Patienten durchgeführt.

Weitere Patientengruppen

Es ist keine Dosisanpassung nach Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit oder Body Mass Index (BMI) erforderlich. Diese Eigenschaften hatten in einer kombinierten Analyse der pharmakokinetischen Phase-I-Studiendaten und einer pharmakokinetischen Populationsanalyse der Phase-I- und Phase-II-Studiendaten keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Sitagliptin.

Metformin

Resorption

Nach einer oralen Dosis Metformin wird die T_{max} nach 2,5 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit einer 500 mg Metformintablette beträgt bei gesunden Probanden ca. 50 - 60 %. Nach einer oralen Dosis beträgt der nicht absorbierte und über den Fäzes ausgeschiedene Anteil 20 - 30 %.

Nach oraler Gabe ist die Resorption von Metformin unvollständig und zeigt Sättigungscharakter. Man nimmt an, dass die Pharmakokinetik der Metforminresorption nicht linear ist. Bei der empfohlenen Dosierung und den gebräuchlichen Dosierungsintervallen von Metformin werden die Steady-State-Plasmakonzentrationen innerhalb von 24 - 48 Stunden erreicht und betragen im Allgemeinen weniger als 1 µg/ml. In kontrollierten klinischen Studien überstiegen die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) von Metformin selbst bei maximaler Dosierung nicht 4 µg/ml.

Durch Nahrung wird die Resorption von Metformin verringert und leicht verzögert. Nach Gabe einer Dosis von 850 mg zeigte sich eine um 40 % geringere maximale Plasmakonzentration, eine Senkung der AUC um 25 % und eine Verlängerung der Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration um 35 Minuten. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

Verteilung

Die Bindung an Plasmaproteine ist zu vernachlässigen. Metformin geht in die Erythrozyten über. Die maximale Konzentration im Vollblut ist geringer als im Plasma und stellt sich ungefähr zur selben Zeit ein. Die Erythrozyten stellen wahrscheinlich ein sekundäres Verteilungskompartiment dar. Das mittlere Verteilungsvolumen (V_d) schwankte zwischen 63 - 276 l.

Metabolismus

Metformin wird in unveränderter Form mit dem Urin ausgeschieden. Beim Menschen wurden bisher keine Metaboliten identifiziert.

Elimination

Die renale Clearance für Metformin beträgt > 400 ml/min, was darauf hinweist, dass Metformin durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion ausgeschieden wird. Nach einer oralen Dosis beträgt die terminale Eliminationshalbwertszeit ungefähr 6,5 Stunden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion sinkt die renale Clearance proportional zur Kreatinin-Clearance, so dass die Eliminationshalbwertszeit verlängert wird und die Metforminkonzentration im Plasma steigt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit Velmetia wurden keine Tierstudien durchgeführt.

In 16-wöchigen Studien, in denen Hunde Metformin allein oder eine Kombination von Metformin mit Sitagliptin erhielten, wurden keine weiteren schädigenden Wirkungen, die der Kombination zuzuschreiben waren, beobachtet. Die No-Effect-Dosis (NOEL) wurde in diesen Studien bei einer systemischen Sitagliptinexposition, die ca. 6mal höher lag als beim Menschen, und einer systemischen Metforminexposition, die ca. 2,5mal höher lag als beim Menschen, beobachtet.

Die folgenden Daten sind Ergebnisse aus Studien, die individuell mit Sitagliptin oder Metformin durchgeführt wurden.

Sitagliptin

Bei Nagern wurden Zeichen von Leber- und Nierentoxizität beobachtet bei einer systemischen Expositions-dosis, die dem 58-fachen der humantherapeutischen Exposition entsprach, wobei die No-Effect-Dosis (NOEL) dem 19-fachen der humantherapeutischen Expositions-dosis entsprach. Bei Ratten wurden Fehlbildungen der Schneidezähne bei der 67-fachen klinischen Expositions-dosis beobachtet. Die No-Effect-Dosis für diese in einer 14-wöchigen Rattenstudie erhobenen Befunde entsprach dem 58-fachen der humantherapeutischen Dosis. Die Relevanz dieser Ergebnisse für den Menschen ist nicht bekannt. Vorübergehende, auf die Behandlung zurückzuführende, physische Anzeichen, die auf neurotoxische Wirkungen hinweisen, darunter Atmung mit offenem Maul, vermehrter Speichelfluss, Emesis mit weißem Schaum, Ataxie, Zittern, verminderte Aktivität und/oder gekrümmte Haltung wurden bei Hunden bei einer Exposition beobachtet, die der 23-fachen klinischen Expositions-dosis entsprach. Zusätzlich wurde bei systemischer Exposition, deren Dosis der ca. 23-fachen humantherapeutischen klinischen Expositions-dosis entsprach, histologisch eine minimale bis geringfügige Degeneration der Skelettmuskulatur festgestellt. Die No-Effect-Dosis für diese Befunde lag beim 6-fachen der humantherapeutischen klinischen Expositions-dosis.

Sitagliptin zeigte in präklinischen Studien keine genotoxischen Wirkungen. Sitagliptin war bei Mäusen nicht kanzerogen. Bei Ratten kam es zu einem häufigeren Auftreten von Leberadenomen und -karzinomen bei der ca. 58-fachen humantherapeutischen Expositions-dosis. Da bei Ratten nachgewiesenermaßen eine hepatotoxische Wirkung mit der Induktion hepatischer Neoplasien einhergeht, ist diese erhöhte Inzidenz hepatischer Tumore bei Ratten vermutlich ein Sekundäreffekt der chronischen hepatischen Toxizität in dieser hohen Dosis. Aufgrund der hohen Sicherheitsspanne (19-faches der entsprechenden No-Effect-Dosis) wird diesen neoplastischen Veränderungen keine Relevanz beim Menschen zugemessen.

Nach Gabe von Sitagliptin vor und nach der Paarung wurden weder bei männlichen noch bei weiblichen Ratten unerwünschte Wirkungen auf die Fertilität festgestellt.

In einer prä-/postnatalen Entwicklungsstudie bei Ratten kam es unter Sitagliptin nicht zu unerwünschten Wirkungen.

Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten bei Expositionsdosen über dem 29-fachen der humantherapeutischen Exposition eine geringfügige, behandlungsbedingte Erhöhung der Inzidenz fetaler Missbildungen der Rippen (fehlende, unterentwickelte und gewellte Rippen) bei den Nachkommen der

Ratten. Zeichen maternaler Toxizität wurden bei Kaninchen bei Expositionsdosen über dem 29-fachen der humantherapeutischen Exposition gesehen. Aufgrund der hohen Sicherheitsspanne legen diese Ergebnisse kein relevantes Risiko für die menschliche Fortpflanzung nahe. Sitagliptin tritt in erheblichen Mengen in die Muttermilch säugender Ratten über (Verhältnis Muttermilch/Plasma: 4:1).

Metformin

Nach den präklinischen Daten besteht aufgrund der konventionellen Studien hinsichtlich pharmakologischer Sicherheit, Toxizität bei wiederholten Dosen, Genotoxizität, kanzerogenem Potenzial und Reproduktionstoxizität keine besondere Gefahr für den Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose (E 460)

Povidon K29/32 (E 1201)

Natriumdodecylsulfat

Natriumstearylfumarat

Tablettenüberzug:

Poly(vinylalkohol)

Macrogol 3350

Talkum (E 553b)

Titandioxid (E 171)

Eisen(III)-oxid (E 172)

Eisen(II,III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Opake Blisterpackungen (PVC/PE/PVDC und Aluminium). Packungen zu 14, 28, 56, 112, 168 oder 196 Filmtabletten. Packung zu 50 x 1 Filmtabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire, EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/456/001 (.. Tabletten)
EU/1/08/456/002 (.. Tabletten)
EU/1/08/456/003 (.. Tabletten)
EU/1/08/456/004 (.. Tabletten)
EU/1/08/456/005 (.. Tabletten)
EU/1/08/456/006 (.. Tabletten)
EU/1/08/456/007 (.. Tabletten)
EU/1/08/456/008 (.. Tabletten)
EU/1/08/456/009 (.. Tabletten)
EU/1/08/456/010 (.. Tabletten)
EU/1/08/456/011 (.. Tabletten)
EU/1/08/456/012 (.. Tabletten)
EU/1/08/456/013 (.. Tabletten)
EU/1/08/456/014 (.. Tabletten) (die Hälfte dieser Nummern fällt raus, da für andere Wirkstärken, aber noch nicht bekannt für welche!)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

(noch offen)

10. STAND DER INFORMATION

(noch offen)

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

Packung mit 56 Filmtabletten (N2)
Packung mit 196 Filmtabletten (N3)
Klinikpackung mit 28 Filmtabletten.

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesen Präparaten wenden sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Telefon: (030) 6707 - 0 (Zentrale)
Telefax: (030) 6707 - 2120
www.berlin-chemie.de