Ristfor 50 mg/850 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält Sitagliptinphosphat 1 H_2O entsprechend 50 mg Sitagliptin und 850 mg Metforminhydrochlorid.

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 erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus:

Ristfor 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.

Ristfor ist 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.

Ristfor ist als Dreifachtherapie in Kombination mit einem Peroxisomal Proliferator activated Receptor gamma (PPARγ)-Agonisten (d.h. einem Thiazolidindion) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen die jeweils höchste vertragene Dosis von Metformin und einem PPARγ-Agonisten nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken.

Ristfor ist auch zusätzlich zu Insulin (d.h. als Dreifachtherapie) indiziert als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis der blutzuckersenkenden Therapie mit Ristfor 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 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 Ristfor 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 sollte Sitagliptin in einer Dosierung von zweimal täglich 50 mg (100 mg Gesamttagesdosis) und eine Metformindosis, die etwa der bisherigen Dosis entspricht, enthalten. Falls Ristfor 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).

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

Die Dosierung sollte Sitagliptin in einer Dosierung von zweimal täglich 50 mg (100 mg Gesamttagesdosis) und eine Metformindosis, die etwa der bisherigen Dosis entspricht, enthalten.

Patienten, die durch eine Zweifachtherapie bestehend aus Insulin und der maximal vertragenen Dosis Metformin unzureichend eingestellt sind:

Die Dosierung sollte Sitagliptin in einer Dosis von zweimal täglich 50 mg (100 mg Gesamttagesdosis) enthalten und eine Metformindosis, die etwa der bisherigen entspricht. Wenn Ristfor in Kombination mit Insulin angewendet wird, kann eine niedrigere Insulindosis erforderlich sein, um das Risiko für Hypoglykämien zu senken (siehe Abschnitt 4.4).

Um die verschiedenen Dosen von Metformin zu erreichen, ist Ristfor in Stärken mit 50 mg Sitagliptin und jeweils 850 mg Metforminhydrochlorid oder 1.000 mg Metforminhydrochlorid erhältlich.

Alle Patienten sollten ihre empfohlene Diät mit einer angemessenen Verteilung der Kohlenhydratzufuhr während des Tages fortführen.

Spezielle Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CrCl] ≥ 60 ml/min) ist keine Do-

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

Leberfunktionsstörung

Ristfor darf nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Ältere Menschen

Da Metformin und Sitagliptin renal eliminiert werden, sollte Ristfor 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.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ristfor bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

Ristfor ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten 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
- intravaskuläre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln (siehe Abschnitt 4.4)
- akuten oder chronischen Erkrankungen, die eine Gewebehypoxie verursachen können, wie:
- Herz- oder Lungeninsuffizienz
- kürzlich stattgefundener Myokardinfarkt
- Schock
- Leberfunktionsstörung
- akuter Alkoholvergiftung, Alkoholismus
- Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeine Hinweise

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

Akute Pankreatitis

Die Anwendung von DPP-4 Inhibitoren wurde mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Die Patienten sollten informiert werden, dass anhaltende starke Bauchschmerzen das charakteristische Symptom einer akuten Pankreatitis sein können. Nach Absetzen von Sitagliptin wurde ein Abklingen der Pankreatitis beobachtet (mit oder ohne supportive Behandlung), aber es wurde auch über sehr seltene schwerwiegende Fälle nekrotisierender oder hämorrhagischer Pankreatitis und/oder Todesfälle berichtet. Bei Verdacht auf eine Pankreatitis sind Ristfor sowie andere potenziell eine Pankreatitis verursachende Arzneimittel abzusetzen; im Falle der Bestätigung einer akuten Pankreatitis ist die Therapie mit Ristfor nicht wieder aufzunehmen. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Krankengeschichte ist Vorsicht geboten.

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 Ristfor in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Insulin erhalten, kann das Risiko einer Hypoglykämie bestehen. Daher kann eine Dosisreduktion des Sulfonylharnstoffes oder Insulins notwendig sein.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Nach Markteinführung wurde von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen bei Patienten, die mit Sitagliptin behandelt wurden, berichtet, einschließlich anaphylaktischer Schock, Angioödem und exfoliative Hauterkrankungen wie Stevens-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 Ristfor abzusetzen, andere potentielle Ursachen für diese Reaktion sind abzuklären und eine alternative Diabetes-Behandlung ist einzuleiten (siehe Abschnitt 4.8).

Chirurgische Eingriffe

Da Ristfor Metforminhydrochlorid enthält, sollte die Behandlung 48 Stunden vor einer geplanten Operation mit einer Allgemein-, Spinal- oder Epiduralanästhesie unterbrochen werden. Die Therapie 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 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 Ristfor 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 die Behandlung 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 Ristfor wurden keine pharmakokinetischen Interaktionsstudien durchgeführt; allerdings liegen solche Studien für die einzelnen Wirkstoffe, Sitagliptin und Metformin, vor.

Aufgrund des Metforminbestandteils von Ristfor besteht ein erhöhtes Risiko für eine Laktatazidose bei akuter Alkoholintoxikation (insbesondere im Zusammenhang mit Fasten, Mangelernährung oder Leberfunktionsstörung) (siehe Abschnitt 4.4). Alkoholgenuss und alkoholhaltige Arzneimittel sind zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.3).

Arzneimittel mit kationischen Wirkstoffen, 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 gleichzeitig Arzneimittel mit kationischen Wirkstoffen, die über renale tubuläre Sekretion eliminiert werden, 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 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 in-vitro-Daten und klinischen Daten legen nahe, dass das Risiko für klinisch relevante Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel gering ist.
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 den organischen Anionentransporter 3 (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.
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.

Wirkung von Sitagliptin auf andere Arzneimittel

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.
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 könnte p-Glykoprotein *in-vivo* leicht hemmen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Sitagliptin bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität bei hohen Dosen von Sitagliptin gezeigt (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. Tierexperimentelle Studien mit Metformin zeigten keine schädlichen Effekte auf Schwangerschaft, embryonale oder fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe auch Abschnitt 5.3).
Ristfor sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Wenn eine Patientin einen Kinderwunsch hat oder schwanger wird, sollte die Behandlung unterbrochen werden und die Patientin so schnell wie möglich auf eine Therapie mit Insulin umgestellt werden.

Stillzeit

Es wurden keine Studien zu säugenden Tieren mit der Kombination der Wirkstoffe dieses Arzneimittels durchgeführt. In tierexperimentellen Studien, 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 Ristfor während der Stillzeit nicht eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Daten aus tierexperimentellen Studien legen keine schädlichen Auswirkungen einer Behandlung mit Sitagliptin auf die männliche und weibliche Fertilität nahe. Vergleichbare Daten beim Menschen liegen nicht

vor.

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

Ristfor hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch sollte man bei Fahrtätigkeit oder beim Bedienen von Maschinen beachten, dass über Schwindel und Schläfrigkeit unter Sitagliptin berichtet wurde.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass bei Einnahme von Ristfor in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin ein Risiko für eine Hypoglykämie besteht.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Mit Ristfor Tabletten wurden keine klinischen Therapiestudien durchgeführt. Es wurde jedoch die Bioäquivalenz von Ristfor mit gleichzeitiger Anwendung von Sitagliptin und Metformin nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.2). Es wurden schwerwiegende Nebenwirkungen einschließlich Pankreatitis und Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Hypoglykämien wurden in der Kombination mit Sulfonylharnstoffen (13,8%) und Insulin (10,9%) berichtet.

Sitagliptin und Metformin

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind nachfolgend gemäß der MedDRA-Terminologie nach Organklassen und der absoluten Häufigkeit (Tabelle 1) angegeben.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Häufigkeit der Nebenwirkungen von Sitagliptin und Metformin allein in plazebokontrollierten klinischen Studien und nach Markteinführung

Nebenwirkung	***Häufigkeit der Nebenwirkung***
Erkrankungen des Immunsystems	
Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen*,†	Häufigkeit nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Hypoglykämie†	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	
Somnolenz	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	
Interstitielle Lungenkrankheit*	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Diarrhö	Gelegentlich
Übelkeit	Häufig
Flatulenz	Häufig
Obstipation	Gelegentlich
Schmerzen im Oberbauch	Gelegentlich
Erbrechen	Häufig
Akute Pankreatitis*,†	Häufigkeit nicht bekannt
Letale und nicht letale hämorrhagische und nekrotisierende Pankreatitis*,†	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Angioödem*,†	Häufigkeit nicht bekannt
Hautausschlag*,†	Häufigkeit nicht bekannt
Urtikaria*,†	Häufigkeit nicht bekannt
Kutane Vaskulitis*,†	Häufigkeit nicht bekannt
Exfoliative Hauterkrankungen einschließlich Stevens-Johnson- Syndrom*,†	Häufigkeit nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Arthralgie*	Häufigkeit nicht bekannt
Myalgie*	Häufigkeit nicht bekannt
Schmerzen in den Extremitäten*	Häufigkeit nicht bekannt
Rückenschmerzen*	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Nierenfunktionsstörungen*	Häufigkeit nicht bekannt
Akutes Nierenversagen*	Häufigkeit nicht bekannt

* Nach Markteinführung identifizierte Nebenwirkungen.

† Siehe Abschnitt 4.4.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Einige Nebenwirkungen wurden häufiger in Studien über die Anwendung von Sitagliptin und Metformin in Kombination mit anderen Antidiabetika als in Studien über eine Anwendung von Sitagliptin und Metformin allein beobachtet. Dazu gehörten beispielsweise Hypoglykämien (Häufigkeit: sehr häufig zusammen mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin), Obstipation (häufig mit Sulfonylharnstoffen), periphere Ödeme (häufig mit Pioglitazon), sowie Kopfschmerzen und Mundtrockenheit (gelegentlich mit Insulin).

Sitagliptin

In Monotherapiestudien unter 100 mg Sitagliptin einmal täglich im Vergleich zu Plazebo wurden folgende Nebenwirkungen berichtet: Kopfschmerzen, Hypoglykämie, Obstipation und Schwindel.

Unter diesen Patienten traten ungeachtet eines Kausalzusammenhangs mit dem Arzneimittel bei mindestens 5% der Patienten Infektionen der oberen Atemwege und Nasopharyngitis auf. Darüber hinaus wurde gelegentlich über Osteoarthrose und Schmerzen in den Extremitäten berichtet (die Häufigkeit unter Sitagliptin lag > 0,5% über der in der Kontrollgruppe).

Metformin

Gastrointestinale Symptome wurden sehr häufig in klinischen Studien und nach Markteinführung bei Metformin berichtet. Gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Schmerzen im Oberbauch und Appetitverlust treten am häufigsten zu Behandlungsbeginn auf und bilden sich in den meisten Fällen spontan zurück. Weitere Nebenwirkungen in Zusammenhang mit Metformin umfassen metallischen Geschmack (häufig); Laktatazidose, Leberfunktionsstörungen, Hepatitis, Urtikaria, Erythem und Pruritus (sehr selten). Langzeitbehandlung mit Metformin wurde mit einer Verminderung der Vitamin-B_{12}-Resoprtion in Verbindung gebracht, die sehr selten zu einem klinisch relevanten Vitamin-B_{12}-Mangel (z. B. *megaloblastäre Anämie*) führen kann. Die Häufigkeiten basieren auf den verfügbaren Informationen aus der Produktinformation von Metformin in der EU.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Rahmen kontrollierter klinischer Studien mit gesunden Probanden wurden Einzeldosen von bis zu 800 mg Sitagliptin im Allgemeinen gegeben. 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 aus klinischen Studien. In Dosisfindungsstudien der Phase I wurden keine dosisabhängigen klinischen Nebenwirkungen von Sitagliptin bei Dosierungen bis zu 600 mg täglich über Zeiträume bis zu 10 Tagen und 400 mg täglich über Zeiträume bis zu 28 Tagen 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.

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: Antidiabetika, Kombinationen von oralen Antidiabetika

ATC-Code: A10BD07

Ristfor 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

Wirkmechanismus

Sitagliptinphosphat ist ein oral wirksamer, potenter und hoch selektiver Inhibitor des Dipeptidyl- Peptidase-4-(DPP-4)-Enzyms 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 verminder-

ten 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 Meglitinide, Biguanide, PPAR-γ- (Peroxisomen Proliferator aktivierter Rezeptor gamma) Agonisten, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren und Amylin-Analoga.
In einer zweitägigen Studie mit gesunden Probanden erhöhte Sitagliptin allein die aktiven GLP-1- Konzentrationen, während Metformin allein die aktiven und Gesamt-GLP-1-Konzentrationen in ähnlichem Ausmaß erhöhte. Die Koadministration von Sitagliptin und Metformin hatte eine additive Wirkung auf die aktiven GLP-1-Konzentrationen. Sitagliptin erhöhte die aktiven GIP- Konzentrationen, nicht aber Metformin.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Insgesamt verbesserte Sitagliptin die Blutzuckerkontrolle, wenn es als Monotherapie oder in einer Kombinationsbehandlung angewendet wurde.
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 plazebokontrollierten 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 Veränderungen des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert 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 1.000 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 Glimepirid (allein oder in Kombination mit Metformin). Die Kombination von Sitagliptin, Glimepirid 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.

Studie mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin und einem PPARγ-Agonisten

Das Design einer 26-wöchigen plazebokontrollierten Studie diente der Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin (100 mg einmal täglich) in Verbindung mit der Kombination Pioglitazon und Metformin. Die zusätzliche Gabe von Sitagliptin zu Pioglitazon und Metformin führte zu signifikanten Verbesserungen glykämischer Parameter. Bei den Patienten unter Sitagliptin kam es zu ähnlichen Veränderungen des Ausgangsgewichts wie unter Plazebo. Die Inzidenz von Hypoglykämien bei den Patienten unter Sitagliptin war ebenfalls der unter Plazebo ähnlich.

Studie mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin und Insulin

Eine 24-wöchige plazebokontrollierte Studie wurde konzipiert, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin (100 mg einmal täglich) zusätzlich zu Insulin (eine stabile Dosis über mindestens 10 Wochen) mit oder ohne Metformin (mindestens 1.500 mg) zu bewerten. Bei Patienten, die Mischinsulin erhielten, betrug die mittlere Tagesdosis 70,9 I.E./Tag. Bei Patienten, die intermediär oder langwirkendes Insulin erhielten, betrug die mittlere Tagesdosis 44,3 I.E./Tag. Die Daten von 73% der Patienten, die ebenfalls Metformin einnahmen, sind in Tabelle 2 dargestellt. Die Gabe von Sitagliptin zusätzlich zu Insulin führte zu signifikanten Verbesserungen der Blutparameter. Es kam in keiner der beiden Gruppen zu nennenswerten Gewichtsveränderungen im Vergleich zum Ausgangswert.

Tabelle 2: HbA_{1c}-Ergebnisse in der plazebokontrollierten Studien mit Sitagliptin und Metformin*

Studie	***Mittlerer Ausgangswert HbA_{1c} (%)***	***Mittlere Veränderung des HbA_{1c} (%) vom Ausgangswert***	***Plazebo- korrigierte mittlere Veränderung des HbA_{1c} (%)(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)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer laufenden Therapie mit Pioglitazon¶ + Metformin (n=152)	8,8	-1,2†	-0,7†,‡ (-1,0, -0,5)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer laufenden Therapie mit Insulin und Metformin%: (n=223)	8,7	-0,7§	-0,5§,‡ (-0,7;-0,4)
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 1.000 mg (n=178)	8,8	-1,9†	-2,1†,‡ (-2,3, -1,8)

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

† Least square mean/adjustierte Mittelwerte: vorher angepasst an eine antihyperglykämische Therapie und den Ausgangswert

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

" HbA_{1c} (%) in Woche 24.

¶ HbA_{1c} (%) in Woche 26.

§ Least Square Mean = Mittelwerte, adjustiert für die Insulin-Anwendung bei Visite 1 (Mischinsulin vs. ungemischtes Insulin [intermediär oder langwirksam]) und Ausgangswerten.

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%).

Zur Untersuchung der insulinsparenden Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin (100 mg einmal täglich) als Zugabe zu Insulin glargin mit oder ohne Metformin (mindestens 1.500 mg) während einer Intensivierung der Insulinbehandlung wurde eine 24-wöchige plazebokontrollierte Studie mit 660 Patienten angelegt. Bei den Patienten unter Metformin lag der HbA_{1c}-Ausgangswert bei 8,70% und die Insulinausgangsdosis bei 37 IU/Tag. Die Patienten wurden angewiesen ihre Insulin glargin Dosis entsprechend ihrer Nüchternblutglukosewerte (Blutglukosebestimmung nach Stich in die Fingerbeere) zu titrieren. Bei den Patienten unter Metformin wurde in Woche 24 die tägliche Insulindosis bei den Patienten mit Sitagliptin um 19 IU/Tag erhöht und bei den Patienten mit Plazebo um 24 IU/Tag. Die Reduktion des HbA1c bei Patienten unter Sitagliptin, Metformin und Insulin betrug -1,35% im Vergleich zu -0,90% bei Patienten unter Plazebo, Metformin und Insulin, was einer Differenz von -0,45% [95% KI: -0,62; -0,29] entsprach. Die Inzidenz von Hypoglykämien betrug bei den Patienten unter Sitagliptin, Metformin und Insulin 24,9% im Vergleich zu 37,8% bei den Patienten unter Plazebo, Metformin und Insulin. Der Unterschied kam hauptsächlich durch den höheren Prozentsatz von Patienten mit drei oder mehr Hypoglykämie-Episoden (9,2% vs. 19,8%) in der Plazebogruppe zustande. Es gab keinen Unterschied in der Inzidenz schwerer Hypoglykämien.

Metformin

Wirkmechanismus

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).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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)

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ristfor eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen mit Typ-2-Diabetes mellitus gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ristfor

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

Nachfolgend werden die pharmakokinetischen Eigenschaften der einzelnen Wirkstoffe von Ristfor 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 µM • 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 $C_{24\ h}$ wurde keine Dosisproportionalität festgestellt (die C_{max} stieg mehr, die $C_{24\ h}$ 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 %).

Biotransformation

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

Nach einer [^{14}C]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 Metabolisie-

rung 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 [^{14}C]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 Halbwertzeit ($t_{½}$) 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-Glykoproteins, 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 (IC50 = 160 µM), noch den P-Glykoprotein (bis zu 250 µM) 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.

Nierenfunktionsstörung

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 Nierenfunktionsstörungen, 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) Nierenfunktionsstörung sowie dialysepflichtige Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz.
Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung kam es im Vergleich zu einer Kontrollgruppe gesunder Probanden nicht zu klinisch relevanten Anstiegen der Plasmakonzentration von Sitagliptin. Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung wurde im Vergleich zu gesunden Probanden ein ca. 2-facher Anstieg der Plasma-AUC von Sitagliptin beobachtet, bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung 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).

Leberfunktionsstörung

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

Eine Dosisanpassung nach Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit oder Body Mass Index (BMI) ist nicht 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 ma-

ximaler 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.

Biotransformation

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 Eliminationshalbwertzeit ungefähr 6,5 Stunden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion sinkt die renale Clearance proportional zur Kreatinin-Clearance, so dass die Eliminationshalbwertzeit verlängert wird und die Metforminkonzentration im Plasma steigt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit Ristfor 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 Expositionsdosis, die dem 58-Fachen der humantherapeutischen Exposition entsprach, wobei die No- Effect-Dosis (NOEL) dem 19-Fachen der humantherapeutischen Expositionsdosis entsprach. Bei Ratten wurden Fehlbildungen der Schneidezähne bei der 67-fachen klinischen Expositionsdosis beobachtet. Die No-Effect-Dosis (Schwellenwert) 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 Expositionsdosis entsprach. Zusätzlich wurde bei systemischer Exposition, deren Dosis der ca. 23-fachen humantherapeutischen klinischen Expositionsdosis entsprach, histologisch eine minimale bis geringfügige Degeneration der Skelettmuskulatur festgestellt. Die No-Effect-Dosis für diese Befunde lag beim 6-Fachen der humantherapeutischen klinischen Expositionsdosis.
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 Expositionsdosis. 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 materner 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 Reproduktionsto-

xizität 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

2 Jahre.

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, 60, 112, 168, 180, 196 Filmtabletten, Bündelpackungen mit 196 (2 Packungen mit je 98) und 168 (2 Packungen mit je 84) Filmtabletten. Packung zu 50 x 1 Filmtabletten in perforierten Blistern 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

EU/1/10/620/001-008, 017, 019-020

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

15. März 2010

10. Stand der Information

November 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.