

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xelevia 25 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält Sitagliptinphosphat 1 H<sub>2</sub>O entsprechend 25 mg Sitagliptin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Runde, rosafarbene Filmtablette mit der Aufschrift „221“ auf einer Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist Xelevia indiziert zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:

Als **Monotherapie**:

- bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.

Als **orale Zweifachtherapie** in Kombination mit:

- Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.
- einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.
- einem Peroxisomal Proliferator-activated Receptor gamma(PPAR $\gamma$ )-Agonisten (d. h. einem Thiazolidindion), wenn die Anwendung eines PPAR $\gamma$ -Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem PPAR $\gamma$ -Agonisten den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Als **orale Dreifachtherapie** in Kombination mit:

- einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken.
- einem PPAR $\gamma$ -Agonisten und Metformin, wenn die Anwendung eines PPAR $\gamma$ -Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Xelevia ist auch zusätzlich zu Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

### Dosierung

Die Dosis beträgt 100 mg Sitagliptin einmal täglich. Bei Anwendung in Kombination mit Metformin und/oder einem PPAR $\gamma$ -Agonisten, sollte die Dosis von Metformin und/oder des PPAR $\gamma$ -Agonisten beibehalten und Xelevia gleichzeitig gegeben werden.

Wenn Xelevia mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Insulin kombiniert wird, kann eine niedrigere Dosis des Sulfonylharnstoffs oder Insulins in Betracht gezogen werden, um das Risiko für Hypoglykämien zu senken (siehe Abschnitt 4.4).

Wird eine Dosis Xelevia vergessen, sollte der Patient die Einnahme nachholen, sobald er sich daran erinnert. Es sollte jedoch keine doppelte Dosis am selben Tag eingenommen werden.

### Spezielle Patientengruppen

#### *Nierenfunktionsstörung*

Wenn die Einnahme von Sitagliptin in Kombination mit einem anderen Antidiabetikum in Betracht gezogen wird, sollten die Voraussetzungen für die Einnahme bzw. Anwendung einer solchen Kombination bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen überprüft werden.

Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate [GFR]  $\geq 60$  bis  $< 90$  ml/min) benötigen keine Dosisanpassung.

Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (GFR  $\geq 45$  bis  $< 60$  ml/min) benötigen keine Dosisanpassung.

Für Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (GFR  $\geq 30$  bis  $< 45$  ml/min) beträgt die Dosis von Xelevia 50 mg einmal täglich.

Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR  $\geq 15$  bis  $< 30$  ml/min) oder einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) (GFR  $< 15$  ml/min) einschließlich derer, die eine Häm- oder Peritonealdialyse benötigen, beträgt die Dosis von Xelevia 25 mg einmal täglich. Das Arzneimittel kann ohne Berücksichtigung der Dialysezeiten gegeben werden.

Da die Dosierung der jeweiligen Nierenfunktion anzupassen ist, wird empfohlen, diese vor der Einstellung auf Xelevia und in regelmäßigen Abständen danach zu untersuchen.

#### *Leberfunktionsstörung*

Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung benötigen keine Dosisanpassung. Xelevia wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung untersucht und Vorsicht ist geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Da Sitagliptin jedoch vorwiegend renal eliminiert wird, ist nicht zu erwarten, dass die Pharmakokinetik von Sitagliptin durch eine schwere Leberfunktionsstörung beeinflusst wird.

#### *Ältere Patienten*

Es ist keine altersabhängige Dosisanpassung erforderlich.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sitagliptin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Xelevia kann unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Allgemeine Hinweise

Xelevia sollte weder bei Typ-1-Diabetikern noch 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 Xelevia sowie andere potenziell eine Pankreatitis verursachende Arzneimittel abzusetzen; im Falle der Bestätigung einer akuten Pankreatitis, ist die Therapie mit Xelevia nicht wieder aufzunehmen. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Krankengeschichte ist Vorsicht geboten.

#### Hypoglykämien bei Kombination mit anderen Antidiabetika

In klinischen Studien zu Xelevia als Monotherapie und als Teil einer Kombinationstherapie mit Arzneimitteln, von denen es nicht bekannt ist, dass sie zu Hypoglykämien führen (d.h. Metformin und/oder ein PPAR $\gamma$ -Agonist) war die Häufigkeit der unter Sitagliptin berichteten Hypoglykämien ähnlich der unter Plazebo. Hypoglykämien wurden beobachtet, wenn Sitagliptin in Kombination mit Insulin oder einem Sulfonylharnstoff angewendet wurde. Daher kann eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffs oder Insulins in Betracht gezogen werden, um das Risiko für Hypoglykämien zu senken (siehe Abschnitt 4.2).

#### Nierenfunktionsstörung

Sitagliptin wird renal eliminiert. Um Plasmakonzentrationen von Sitagliptin zu erreichen, die denjenigen von Patienten mit normaler Nierenfunktion entsprechen, werden für Patienten mit einer GFR < 45 ml/min sowie für Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium, die Hämo- oder Peritonealdialyse benötigen, geringere Dosierungen empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Wenn die Einnahme von Sitagliptin in Kombination mit einem anderen Antidiabetikum in Betracht gezogen wird, sollten die Voraussetzungen für die Einnahme bzw. Anwendung einer solchen Kombination bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen überprüft werden.

#### Überempfindlichkeitsreaktionen

Nach Markteinführung wurde bei Patienten unter Sitagliptin über schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Diese Reaktionen schließen Anaphylaxie, Angioödem und exfoliative Hauterscheinungen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom mit ein. Das Auftreten dieser Reaktionen erfolgte innerhalb der ersten drei Monate nach Beginn der Behandlung, einigen Berichten zufolge nach der ersten Dosis. Falls ein Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion besteht, ist Xelevia abzusetzen. Andere mögliche Ursachen für das Ereignis sind abzuklären und eine alternative Diabetesbehandlung ist einzuleiten.

### Bullöses Pemphigoid

Nach Markteinführung wurde bei Patienten unter DPP-4-Inhibitoren einschließlich Sitagliptin über das Auftreten eines bullösen Pemphigoids berichtet. Falls ein Verdacht auf bullöses Pemphigoid besteht, ist Xelevia abzusetzen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Wirkung anderer Arzneimittel auf Sitagliptin

Die nachstehend beschriebenen klinischen Daten legen nahe, dass die Wahrscheinlichkeit von klinisch relevanten Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel gering ist.

*In-vitro*-Studien wiesen darauf hin, dass primär das Enzym CYP3A4, unter Beteiligung von CYP2C8, für die begrenzte Metabolisierung von Sitagliptin verantwortlich 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 Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) 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 Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium verändern. Der Einfluss potenter CYP3A4-Inhibitoren bei Nierenfunktionsstörungen wurde bisher nicht im Rahmen 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 Transport von Sitagliptin über OAT-3 wurde *in-vitro* durch Probenecid gehemmt, wobei das Risiko klinisch relevanter Wechselwirkungen jedoch als gering eingeschätzt wird. Die gleichzeitige Anwendung mit OAT-3-Inhibitoren wurde bisher nicht *in-vivo* untersucht.

*Metformin*: Die gemeinsame Anwendung mehrfacher, zweimal täglicher Dosen von 1.000 mg Metformin mit 50 mg Sitagliptin führte bei Typ-2-Diabetikern nicht zu relevanten Veränderungen der Pharmakokinetik von Sitagliptin.

*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.

### Die 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 erhöhte sich die Plasma-AUC von Digoxin um durchschnittlich 11 %, die Plasma- $C_{max}$  stieg um durchschnittlich 18 %. Für Digoxin wird keine Dosisanpassung empfohlen. Patienten mit einem Risiko 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 *in-vivo* ein schwacher Inhibitor von p-Glykoprotein sein.

## 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 gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko beim Menschen ist unbekannt. Aufgrund der fehlenden Humandaten sollte Xelevia während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Sitagliptin in die menschliche Muttermilch übergeht. In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass Sitagliptin in die Muttermilch übergeht. Daher sollte Xelevia während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

### 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

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

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

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Es wurden schwerwiegende Nebenwirkungen einschließlich Pankreatitis und Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Hypoglykämien wurden in der Kombination mit Sulfonylharnstoffen (4,7 %-13,8 %) und Insulin (9,6 %) berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind nachstehend (Tabelle 1) nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 1: Die Häufigkeit der Nebenwirkungen einer Sitagliptin Monotherapie aus plazebokontrollierten klinischen Studien und nach Markteinführung**

Nebenwirkung	Häufigkeit der Nebenwirkung
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen <sup>*†</sup>	Häufigkeit nicht bekannt
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Hypoglykämie <sup>†</sup>	Häufig

Nebenwirkung	Häufigkeit der Nebenwirkung
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Kopfschmerzen	Häufig
Schwindel	Gelegentlich
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>	
Interstitielle Lungenkrankheit*	Häufigkeit nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Obstipation	Gelegentlich
Erbrechen*	Häufigkeit nicht bekannt
Akute Pankreatitis*,†,‡	Häufigkeit nicht bekannt
Letale und nicht letale hämorrhagische und nekrotisierende Pankreatitis*,†	Häufigkeit nicht bekannt
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Pruritus*	Gelegentlich
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
Bullöses Pemphigoid*	Häufigkeit nicht bekannt
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Arthralgie*	Häufigkeit nicht bekannt
Myalgie*	Häufigkeit nicht bekannt
Rückenschmerzen*	Häufigkeit nicht bekannt
Arthropathie*	Häufigkeit nicht bekannt
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Nierenfunktionsstörungen*	Häufigkeit nicht bekannt
Akutes Nierenversagen*	Häufigkeit nicht bekannt

\* Nach Markteinführung identifizierte Nebenwirkungen.

† Siehe Abschnitt 4.4.

‡ Siehe unten: *TECOS Kardiovaskuläre Sicherheitsstudie*.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zusätzlich zu den oben beschriebenen arzneimittelbedingten Nebenwirkungen wurden Nebenwirkungen ungeachtet eines Kausalzusammenhangs mit der Medikation berichtet, wie beispielsweise Infektionen der oberen Atemwege und Nasopharyngitis. Diese traten bei mindestens 5 % der Patienten auf und waren bei Patienten unter Sitagliptin häufiger.

Weitere Nebenwirkungen, die ungeachtet eines Kausalzusammenhangs mit der Medikation berichtet wurden, wie beispielsweise Osteoarthritis und Schmerzen in den Gliedmaßen, traten bei Patienten unter Sitagliptin zwar häufiger auf, (mit einer Inzidenz von > 0,5 % häufiger unter Sitagliptin als in der Kontrollgruppe) blieben aber unter der 5 % Schwelle.

Einige Nebenwirkungen wurden häufiger in Studien über die Anwendung von Sitagliptin in Kombination mit anderen Antidiabetika beobachtet als in Studien über die Anwendung von Sitagliptin in Monotherapie. Dazu gehörten beispielsweise Hypoglykämien (sehr häufig in Kombination mit Sulfonylharnstoffen und Metformin), Influenza (häufig zusammen mit Insulin [mit oder ohne Metformin]), Übelkeit und Erbrechen (häufig zusammen mit Metformin), Flatulenz (häufig zusammen mit Metformin oder Pioglitazon), Obstipation (häufig in Kombination mit

Sulfonylharnstoffen und Metformin), periphere Ödeme (häufig zusammen mit Pioglitazon oder der Kombination von Pioglitazon und Metformin), Somnolenz und Diarrhö (gelegentlich in Kombination mit Metformin) sowie Mundtrockenheit (gelegentlich mit Insulin [mit oder ohne Metformin]).

#### *TECOS Kardiovaskuläre Sicherheitsstudie*

Die Studie zur Untersuchung kardiovaskulärer Endpunkte unter Sitagliptin (TECOS, *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with sitagliptin*) schloss in der „Intention-to-Treat Population“ 7.332 Patienten, die mit Sitagliptin 100 mg pro Tag behandelt wurden (oder 50 mg pro Tag, falls die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) zu Studienbeginn bei  $\geq 30$  und  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lag) sowie 7.339 Patienten, die mit Plazebo behandelt wurden, ein. Beide Behandlungen wurden zusätzlich zu einer Standardversorgung, die hinsichtlich HbA<sub>1c</sub>-Zielwert und kardiovaskulärer Risikofaktoren den lokalen Therapierichtlinien angepasst war, gegeben. Die Gesamtinzidenz schwerwiegender Nebenwirkungen war bei den Patienten unter Sitagliptin und den Patienten unter Plazebo ähnlich.

In der „Intention-to-Treat Population“ betrug die Inzidenz schwerer Hypoglykämien bei den Patienten, die bei Studieneinschluss Insulin und/oder Sulfonylharnstoff erhielten 2,7 % unter Behandlung mit Sitagliptin und 2,5 % unter Behandlung mit Plazebo. Bei den Patienten, die bei Studieneinschluss weder Insulin noch Sulfonylharnstoff erhielten, betrug die Inzidenz schwerer Hypoglykämien 1,0 % unter Behandlung mit Sitagliptin und 0,7 % unter Behandlung mit Plazebo. Die Inzidenz medizinisch bestätigter Ereignisse von Pankreatitis betrug 0,3 % unter Behandlung mit Sitagliptin und 0,2 % bei Patienten unter Plazebo.

#### 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 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 Phase-I-Studien mit multiplen Dosen wurden keine dosisabhängigen klinischen Nebenwirkungen unter Dosen von bis zu 600 mg pro Tag über Zeiträume bis zu 10 Tagen und 400 mg pro Tag über Zeiträume bis zu 28 Tagen unter Sitagliptin beobachtet.

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.

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.



## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP-4)-Inhibitoren, ATC-Code: A10BH01.

#### Wirkmechanismus

Xelevia gehört zu einer Substanzklasse oraler Antidiabetika, den sog. Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitoren, welche die Blutzuckerkontrolle bei Typ-2-Diabetikern wahrscheinlich dadurch verbessern, indem sie die Spiegel der aktiven Inkretinhormone anheben. Inkretinhormone, wie das Glucagon-like-Peptide-1 (GLP-1) und das Glucose-dependent insulinotropic Polypeptide (GIP), werden vom Darm über den Tag hinweg in die Blutbahn freigesetzt, und ihre Spiegel steigen als Reaktion auf eine Mahlzeit an. Die Inkretine sind Teil eines endogenen Systems, das bei der physiologischen Regulation der Glukosehomöostase eine Rolle spielt. Wenn die Blutglukosekonzentrationen normal oder erhöht sind, erhöhen GLP-1 und GIP die Insulinsynthese und -freisetzung aus den Beta-Zellen des Pankreas über intrazelluläre Signalwege unter Beteiligung von cyclo-AMP. In Tiermodellen zu Typ-2-Diabetes zeigte die Behandlung mit GLP-1 oder mit DPP-4-Inhibitoren eine Verbesserung der Sensibilität der Beta-Zellen gegenüber Glukose und regte die Insulinsynthese und -freisetzung an. Bei höheren Insulinspiegeln wird die Glukoseaufnahme in das Gewebe verstärkt. Zusätzlich senkt GLP-1 die Glucagonfreisetzung aus den Alpha-Zellen des Pankreas. Verringerte Glucagonkonzentrationen führen zusammen mit erhöhten Insulinspiegeln zu einer verminderten hepatischen Glukoseproduktion. Dies führt zur Senkung der Blutglukosespiegel. Die Wirkungen von GLP-1 und GIP sind glukoseabhängig, so dass bei niedrigen Blutglukosespiegeln weder eine Stimulation der Insulinfreisetzung noch die Unterdrückung der Glucagonfreisetzung durch GLP-1 beobachtet werden. Sowohl für GLP-1 als auch GIP gilt, dass bei Glukoseanstieg über den Normalwert die Insulinfreisetzung verstärkt angeregt wird. GLP-1 beeinträchtigt zudem die normale Glucagonreaktion auf Hypoglykämien nicht. Die Aktivität von GLP-1 und GIP wird durch das Enzym DPP-4 begrenzt, welches die Inkretine rasch zu inaktiven Produkten abbaut. Sitagliptin verhindert den durch DPP-4 bedingten Abbau der Inkretine und erhöht somit die Plasmakonzentrationen der aktiven Formen von GLP-1 und GIP. Indem Sitagliptin die Spiegel aktiver Inkretine erhöht, steigert es die Insulinfreisetzung und senkt die Glucagonspiegel jeweils glukoseabhängig. Bei Typ-2-Diabetikern mit Hyperglykämie führen diese Veränderungen der Insulin- und Glucagonspiegel zu einer Reduzierung des Hämoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) und niedrigeren Nüchtern- und postprandialen Blutzuckerwerten. Der glukoseabhängige Wirkmechanismus von Sitagliptin unterscheidet sich von dem der Sulfonylharnstoffe, welche auch bei niedrigen Glukosespiegeln die Insulinfreisetzung erhöhen, was bei Typ-2-Diabetikern und gesunden Personen zu Hypoglykämien führen kann. 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.

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 (siehe Tabelle 2).

Zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Monotherapie mit Sitagliptin wurden zwei Studien durchgeführt. Die Behandlung mit Sitagliptin in einer Dosis von 100 mg einmal täglich als Monotherapie führte in zwei Studien, einer 18-wöchigen und einer 24-wöchigen, zu signifikanten Verbesserungen des HbA<sub>1c</sub>, der Nüchternblutzuckerwerte (FPG [*fasting plasma glucose*]) und postprandialen Blutzuckerwerte (2 Stunden PPG [*post-prandial glucose*]) im Vergleich zu Placebo. Verbesserungen der Surrogatmarker der Beta-Zell-Funktion, darunter HOMA- $\beta$  (homeostatic model

assessment-β), Proinsulin/Insulin-Verhältnis und Messungen der Sensibilität der Beta-Zellen auf Basis des häufig erhobenen Glukose-Toleranztests, wurden beobachtet. Bei den Patienten unter Sitagliptin wurden Hypoglykämien in ähnlicher Häufigkeit wie unter Plazebo beobachtet. In keiner der Studien erhöhte sich das Körpergewicht unter Sitagliptin im Vergleich zu Studienbeginn, und im Vergleich zu einer geringen Gewichtsabnahme unter Plazebo.

In zwei 24-wöchigen Studien mit Sitagliptin als Add-on-Therapie, in einer Studie in Kombination mit Metformin und der anderen Studie in Kombination mit Pioglitazon, führte Sitagliptin 100 mg einmal täglich im Vergleich zu Plazebo zu signifikanten Verbesserungen der Blutzuckerkontrolle. Die Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert bei den Patienten unter Sitagliptin entsprach der bei den Patienten unter Plazebo. In diesen Studien wurden ähnliche Häufigkeiten von Hypoglykämien für Patienten unter Sitagliptin wie unter Plazebo berichtet.

Das Design einer 24-wöchigen plazebokontrollierten Studie diente der Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin (100 mg einmal täglich) in Verbindung mit Glimperid allein oder mit Glimperid in Kombination mit Metformin. Die zusätzliche Gabe von Sitagliptin zu Glimperid oder zu Glimperid mit Metformin führte zu signifikanten Verbesserungen der Blutzuckerkontrolle. Bei den Patienten unter Sitagliptin kam es zu einer leichten Gewichtszunahme im Vergleich zu den Patienten unter Plazebo.

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 der glykämischen 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.

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 Gabe von Sitagliptin zusätzlich zu Insulin führte zu signifikanten Verbesserungen der Blutzuckerkontrolle. Es kam in keiner der beiden Gruppen zu nennenswerten Gewichtsveränderungen im Vergleich zum Ausgangswert.

In einer 24-wöchigen, plazebokontrollierten, faktoriellen Studie zur initialen Kombinationstherapie mit Sitagliptin und Metformin wurden unter 50 mg Sitagliptin zweimal täglich in Kombination mit Metformin (500 mg oder 1.000 mg zweimal täglich) signifikante Verbesserungen der Parameter der Blutzuckerkontrolle im Vergleich zur jeweiligen Monotherapie beobachtet. Die Gewichtsabnahme unter der Kombinationstherapie mit Sitagliptin und Metformin war vergleichbar der unter Metformin allein oder unter Plazebo; bei den Patienten unter Sitagliptin allein blieb das Gewicht unverändert. Die Häufigkeit von Hypoglykämien war in allen Behandlungsgruppen ähnlich.

**Tabelle 2: HbA<sub>1c</sub>-Werte in plazebokontrollierten Monotherapie- und Kombinationstherapie-Studien\***

Studie	Mittlerer Ausgangswert des HbA <sub>1c</sub> (%)	Mittlere Veränderung des HbA <sub>1c</sub> (%) vom Ausgangswert †	Plazebo-korrigierte mittlere Veränderung des HbA <sub>1c</sub> (%) † (95% KI)
<b>Monotherapie-Studien</b>			
Sitagliptin 100 mg einmal täglich <sup>§</sup> (n=193)	8,0	-0,5	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,4)

Studie	Mittlerer Ausgangswert des HbA <sub>1c</sub> (%)	Mittlere Veränderung des HbA <sub>1c</sub> (%) vom Ausgangswert †	Plazebo-korrigierte mittlere Veränderung des HbA <sub>1c</sub> (%) † (95% KI)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich <sup>  </sup> (n=229)	8,0	-0,6	-0,8 <sup>‡</sup> (-1,0, -0,6)
<b>Kombinationstherapie-Studien</b>			
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer laufenden Metformin-Therapie <sup>  </sup> (n=453)	8,0	-0,7	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,5)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer laufenden Pioglitazon-Therapie <sup>  </sup> (n=163)	8,1	-0,9	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9, -0,5)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer laufenden Glimepirid-Therapie <sup>  </sup> (n=102)	8,4	-0,3	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,3)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer laufenden Therapie mit Glimepirid + Metformin <sup>  </sup> (n=115)	8,3	-0,6	-0,9 <sup>‡</sup> (-1,1, -0,7)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer laufenden Therapie mit Pioglitazon + Metformin <sup>#</sup> (n=152)	8,8	-1,2	-0,7 <sup>‡</sup> (-1,0, -0,5)
Initialtherapie (zweimal täglich) <sup>  </sup> : Sitagliptin 50 mg + Metformin 500 mg (n=183)	8,8	-1,4	-1,6 <sup>‡</sup> (-1,8, -1,3)
Initialtherapie (zweimal täglich) <sup>  </sup> : Sitagliptin 50 mg + Metformin 1000 mg (n=178)	8,8	-1,9	-2,1 <sup>‡</sup> (-2,3, -1,8)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer laufenden Insulintherapie (+/- Metformin) <sup>  </sup> : (n=305)	8,7	-0,6 <sup>¶</sup>	-0,6 <sup>‡,¶</sup> (-0,7, -0,4)

\* Population aller behandelten Patienten (eine Intent-to-treat Analyse).

† Die Mittelwerte wurden anhand vorheriger antidiabetischer Therapie und Ausgangswerten adjustiert.

‡ p<0,001 im Vergleich zu Plazebo oder zu Plazebo + Kombinationsbehandlung.

§ HbA<sub>1c</sub> (%) in Woche 18.

|| HbA<sub>1c</sub> (%) in Woche 24

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

¶ Least Square Mean = Mittelwerte, adjustiert für die Einnahme von Metformin bei Visite 1 (ja/nein), der Insulin-Anwendung bei Visite 1 (Mischinsulin vs. ungemischtes Insulin intermediär oder langwirkend) und Ausgangswerten. Der Interaktionstest, stratifiziert nach der Behandlung (Metformin- und Insulin-Anwendung), war nicht signifikant (p > 0,10).

Das Design einer 24-wöchigen aktiv-kontrollierten (Kontrollsubstanz Metformin) Studie diente der Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit von 100 mg Sitagliptin einmal täglich (n=528) im Vergleich zu Metformin (n=522) bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle durch Diät und Bewegung, die keine antihyperglykämische Therapie erhielten (mindestens 4 Monate ohne Therapie). Die mittlere Dosis von Metformin betrug ca. 1.900 mg pro Tag. Die Senkungen des HbA<sub>1c</sub>-

Wertes vom Ausgangswert 7,2 % betragen -0,43 % unter Sitagliptin und -0,57 % unter Metformin (nach per-Protokollanalyse). Die Gesamthäufigkeit der gastrointestinalen Nebenwirkungen, die dem Arzneimittel zugeschrieben wurden, betrug 2,7 % bei Patienten unter Sitagliptin im Vergleich zu 12,6 % bei Patienten unter Metformin. Die Hypoglykämiehäufigkeit war in den Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich (Sitagliptin 1,3 %, Metformin 1,9 %). Das Körpergewicht sank im Vergleich zu den Ausgangswerten in beiden Gruppen (Sitagliptin -0,6 kg, Metformin -1,9 kg).

In einer Vergleichsstudie zu 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<sub>1c</sub>-Wertes. 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, während es bei den mit Glipizid behandelten Patienten zu einer signifikanten Gewichtszunahme kam (-1,5 kg vs. +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. Der HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert lag bei 8,74 % 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. In Woche 24 wurde die tägliche Insulindosis bei Patienten unter Sitagliptin um 19 IU/Tag und bei Patienten unter Plazebo um 24 IU/Tag erhöht. Die Reduktion des HbA<sub>1c</sub> bei Patienten unter Sitagliptin und Insulin (mit oder ohne Metformin) betrug -1,31 % im Vergleich zu -0,87 % bei Patienten unter Plazebo und Insulin (mit oder ohne Metformin), was einer Differenz von -0,45 % [95 % KI: -0,60; -0,29] entsprach. Die Inzidenz von Hypoglykämien betrug 25,2 % bei Patienten unter Sitagliptin und Insulin (mit oder ohne Metformin) und 36,8 % bei Patienten unter Plazebo und Insulin (mit oder ohne Metformin). Der Unterschied kam hauptsächlich durch den höheren Prozentsatz von Patienten mit drei oder mehr Hypoglykämie-Episoden (9,4 % vs. 19,1 %) in der Plazebogruppe zustande. Es gab keinen Unterschied in der Inzidenz schwerer Hypoglykämien.

Eine Studie, die mit Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung durchgeführt wurde, diente zum Vergleich von Sitagliptin in Dosierungen von 25 oder 50 mg einmal täglich mit Glipizid in Dosierungen von 2,5 bis 20 mg/Tag. Diese Studie schloss 423 Patienten mit chronischer Nierenfunktionsstörung ein (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 50 ml/min). Nach 54 Wochen ergab sich unter Sitagliptin eine mittlere Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Wertes von -0,76 % und unter Glipizid eine mittlere Reduktion von -0,64 % vom Ausgangswert (Per-Protokoll-Analyse). In dieser Studie entsprachen Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Sitagliptin in Dosierungen von 25 oder 50 mg einmal täglich im Allgemeinen dem in anderen Monotherapiestudien bei Patienten mit normaler Nierenfunktion beobachteten Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil. Die Häufigkeit von Hypoglykämien in der Gruppe unter Sitagliptin war signifikant niedriger (6,2 %) als in der Gruppe unter Glipizid (17,0 %). Zwischen den Gruppen ergab sich auch bezüglich der Änderung des Körpergewichts vom Ausgangswert eine signifikante Differenz (Sitagliptin -0,6 kg; Glipizid +1,2 kg).

In einer anderen Studie mit 129 dialysepflichtigen Patienten mit Nierenfunktionsstörung im Endstadium (ESRD) wurde 25 mg Sitagliptin einmal täglich mit 2,5 bis 20 mg/Tag Glipizid verglichen.

Nach 54 Wochen ergab sich unter Sitagliptin eine mittlere Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Wertes von -0,72 % und unter Glipizid eine mittlere Reduktion von -0,87 % vom Ausgangswert.

In dieser Studie entsprachen Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von 25 mg Sitagliptin einmal täglich im Allgemeinen dem in anderen Monotherapiestudien bei Patienten mit normaler Nierenfunktion beobachteten Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil. Die Häufigkeit von Hypoglykämien war zwischen beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich (Sitagliptin 6,3 %; Glipizid 10,8 %)

Eine weitere Studie mit 91 Patienten mit Diabetes Typ 2 und chronischer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) zeigte, dass die Sicherheit und die Verträglichkeit einer Behandlung mit 25 oder 50 mg Sitagliptin einmal täglich im Allgemeinen der Sicherheit und Verträglichkeit einer Behandlung mit Plazebo vergleichbar war. Darüber hinaus ähnelten nach 12 Wochen die durchschnittlichen Absenkungen der HbA<sub>1c</sub>-Werte (Sitagliptin -0,59 %; Plazebo -0,18 %) und der Nüchtern-Blutglukosekonzentration (FPG) (Sitagliptin -25,5 mg/dl; Plazebo -3,0 mg/dl) den Werten, die in anderen Monotherapiestudien bei Patienten mit normaler Nierenfunktion beobachtet wurden (siehe Abschnitt 5.2).

Die TECOS-Studie war eine randomisierte Studie mit 14.671 Patienten in der „Intention-to treat Population“ mit einem HbA<sub>1c</sub>-Wert von ≥ 6,5 bis 8,0 % und manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die zusätzlich zur Standardversorgung, die hinsichtlich HbA<sub>1c</sub>-Zielwert und kardiovaskulärer Risikofaktoren den lokalen Therapierichtlinien angepasst war, entweder mit Sitagliptin 100 mg pro Tag (7.332 Patienten) (oder 50 mg pro Tag, falls die eGFR zu Studienbeginn bei ≥ 30 und < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lag) oder mit Plazebo (7.339 Patienten) behandelt wurden. Patienten mit einer eGFR von < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Die Studienpopulation schloss 2.004 Patienten ≥ 75 Jahre und 3.324 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ein.

Im Verlauf der Studie betrug die geschätzte mittlere Gesamtdifferenz (SD, Standardabweichung) der HbA<sub>1c</sub>-Werte zwischen der Sitagliptin- und der Plazebogruppe 0,29 % (0,01), 95 % KI (-0,32; -0,27); p < 0,001.

Der primäre kardiovaskuläre Endpunkt setzte sich zusammen aus erstmaligem Auftreten von kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall oder Krankenhauseinweisung aufgrund instabiler Angina pectoris. Sekundäre kardiovaskuläre Endpunkte umfassten das erstmalige Auftreten von kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall; das erstmalige Auftreten eines der Einzel-Komponenten des primären kombinierten Endpunktes; Mortalität jeglicher Ursache und Krankenhauseinweisung aufgrund von Herzinsuffizienz.

Nach einem medianen Follow-up von 3 Jahren zeigte sich, dass bei Patienten mit Typ-2-Diabetes die Gabe von Sitagliptin zusätzlich zur üblichen Standardversorgung das Risiko schwerer kardiovaskulärer Ereignisse oder das Risiko einer Krankenhauseinweisung aufgrund von Herzinsuffizienz im Vergleich zur üblichen Standardversorgung ohne Gabe von Sitagliptin nicht erhöhte (siehe Tabelle 3).

**Tabelle 3: Inzidenzraten der kombinierten kardiovaskulären Endpunkte sowie wesentlicher sekundärer Endpunkte**

	Sitagliptin 100 mg		Plazebo		Hazard Ratio (95 % KI)	p-Wert <sup>†</sup>
	n (%)	Inzidenzrate pro 100 Patientenjahre*	n (%)	Inzidenzrate pro 100 Patientenjahre*		
<b>Analyse der Intention-to-Treat Population</b>						
<b>Anzahl der Patienten</b>	7.332		7.339			
<b>Primärer kombinierter Endpunkt</b> (Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall oder Krankenhauseinweisung aufgrund instabiler Angina pectoris)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	< 0,001

	Sitagliptin 100 mg		Plazebo		Hazard Ratio (95 % KI)	p-Wert <sup>†</sup>
	n (%)	Inzidenzrate pro 100 Patientenjahre*	n (%)	Inzidenzrate pro 100 Patientenjahre*		
<b>Sekundärer kombinierter Endpunkt</b> (Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	< 0,001
<b>Sekundärer Endpunkt</b>						
Kardiovaskulärer Tod	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Myokardinfarkt gesamt (tödlich und nicht-tödlich)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Schlaganfall gesamt (tödlich und nicht-tödlich)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Krankenhauseinweisung aufgrund instabiler Angina pectoris	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Tod jeglicher Ursache	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Krankenhauseinweisung aufgrund von Herzinsuffizienz <sup>‡</sup>	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

\* Die Inzidenzrate pro 100 Patientenjahre wird berechnet als  $100 \times (\text{Gesamtanzahl der Patienten mit } \geq 1 \text{ Ereignis innerhalb des in Frage kommenden Expositionszeitraums pro Gesamt-Patientenjahre des Nachbeobachtungszeitraums})$ .

<sup>†</sup> Basiert auf einem Cox-Modell mit Stratifizierung nach Region. Bei den kombinierten Endpunkten beziehen sich die p-Werte auf eine Testung auf Nicht-Unterlegenheit zum Beleg einer Hazard Ratio von weniger als 1,3. Bei allen anderen Endpunkten beziehen sich die p-Werte auf einen Test auf Unterschiede bezüglich der Hazard Ratios.

<sup>‡</sup> Die Analyse der Krankenhauseinweisungen aufgrund von Herzinsuffizienz wurde hinsichtlich Herzinsuffizienz in der Anamnese bei Studieneinschluss adjustiert.

### Kinder und Jugendliche

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

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Nach oraler Gabe einer 100-mg-Dosis an gesunde Probanden wurde Sitagliptin schnell resorbiert, wobei die Spitzenplasmakonzentrationen (mediane  $T_{\max}$ ) 1-4 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 Xelevia unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

Die Plasma-AUC von Sitagliptin stieg proportional mit der Dosis an. Für die  $C_{\max}$  und die  $C_{24 \text{ h}}$  wurde keine Dosisproportionalität festgestellt (die  $C_{\max}$  stieg mehr, die  $C_{24 \text{ h}}$  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 [<sup>14</sup>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 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 [<sup>14</sup>C]markierten oralen Sitagliptin-Dosis an gesunde Probanden wurden ca. 100 % der verabreichten 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<sub>50</sub> = 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 Nierenfunktionsstörung mit gesunden Probanden als Kontrolle verglichen. Die Studie untersuchte Patienten mit leichten, mäßigen und schweren Nierenfunktionsstörungen, sowie dialysepflichtige Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD). Darüber hinaus wurden die Auswirkungen der Nierenfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Sitagliptin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und leichter, mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (einschließlich ESRD) mittels populations-pharmakokinetischer Analysen untersucht.

Im Vergleich zu der Kontrollgruppe gesunder Probanden kam es bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (GFR  $\geq$  60 bis  $<$  90 ml/min) zu einem ca. 1,2-fachen und bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (GFR  $\geq$  45 bis  $<$  60 ml/min) zu einem ca. 1,6-fachen Anstieg der Plasma-AUC von Sitagliptin. Da Anstiege dieser Größenordnung klinisch nicht relevant sind, ist eine Dosisanpassung bei diesen Patienten nicht erforderlich.

Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (GFR  $\geq$  30 bis  $<$  45 ml/min) kam es zu einem ca. 2-fachen Anstieg, bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR  $<$  30 ml/min) einschließlich dialysepflichtiger Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium kam es zu einem ca. 4-fachen Anstieg der Plasma-AUC von Sitagliptin. Sitagliptin wurde durch Hämodialyse in geringem Umfang entfernt (13,5 % durch 3-4-stündige Hämodialyse, die 4 Stunden nach Einnahme begonnen wurde). Um Sitagliptin-Plasmakonzentrationen zu erreichen, die denjenigen von Patienten

mit normaler Nierenfunktion entsprechen, werden für Patienten mit einer GFR < 45 ml/min geringere Dosierungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

#### *Leberfunktionsstörung*

Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score  $\leq 9$ ) benötigen keine Dosisanpassung. Es gibt keine klinischen Erfahrungen mit Xelevia 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.

#### *Kinder und Jugendliche*

Es wurden keine Studien mit Xelevia 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.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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 (Schwellenwert) dem 19-Fachen der humantherapeutischen Expositionsdosis entsprach. Bei Ratten wurden Fehlbildungen der Schneidezähne bei der 67-fachen klinischen Expositionsdosis 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 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 bei 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).

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose (E 460)  
Calciumhydrogenphosphat (E 341)  
Croscarmellose-Natrium (E 468)  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (E 470b)  
Natriumstearyl fumarat (Ph. Eur.)

#### Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol)  
Macrogol (3350)  
Talkum (E 553b)  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)  
Eisen(III)-oxid (E 172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Opake Blisterpackungen (PVC/PE/PVDC und Aluminium). Packungen zu 14, 28, 30, 56, 84, 90 oder 98 Filmtabletten sowie 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 beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/382/001  
EU/1/07/382/002  
EU/1/07/382/003  
EU/1/07/382/004  
EU/1/07/382/005  
EU/1/07/382/006  
EU/1/07/382/019  
EU/1/07/382/020

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. März 2007  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Januar 2012

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xelevia 50 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält Sitagliptinphosphat 1 H<sub>2</sub>O entsprechend 50 mg Sitagliptin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Runde, hellbeige Filmtablette mit der Aufschrift „112“ auf einer Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist Xelevia indiziert zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:

Als **Monotherapie**:

- bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.

Als **orale Zweifachtherapie** in Kombination mit:

- Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.
- einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.
- einem Peroxisomal Proliferator-activated Receptor gamma(PPAR $\gamma$ )-Agonisten (d. h. einem Thiazolidindion), wenn die Anwendung eines PPAR $\gamma$ -Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem PPAR $\gamma$ -Agonisten den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Als **orale Dreifachtherapie** in Kombination mit:

- einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken.
- einem PPAR $\gamma$ -Agonisten und Metformin, wenn die Anwendung eines PPAR $\gamma$ -Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Xelevia ist auch zusätzlich zu Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

### Dosierung

Die Dosis beträgt 100 mg Sitagliptin einmal täglich. Bei Anwendung in Kombination mit Metformin und/oder einem PPAR $\gamma$ -Agonisten, sollte die Dosis von Metformin und/oder des PPAR $\gamma$ -Agonisten beibehalten und Xelevia gleichzeitig gegeben werden.

Wenn Xelevia mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Insulin kombiniert wird, kann eine niedrigere Dosis des Sulfonylharnstoffs oder Insulins in Betracht gezogen werden, um das Risiko für Hypoglykämien zu senken (siehe Abschnitt 4.4).

Wird eine Dosis Xelevia vergessen, sollte der Patient die Einnahme nachholen, sobald er sich daran erinnert. Es sollte jedoch keine doppelte Dosis am selben Tag eingenommen werden.

### Spezielle Patientengruppen

#### *Nierenfunktionsstörung*

Wenn die Einnahme von Sitagliptin in Kombination mit einem anderen Antidiabetikum in Betracht gezogen wird, sollten die Voraussetzungen für die Einnahme bzw. Anwendung einer solchen Kombination bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen überprüft werden.

Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate [GFR]  $\geq 60$  bis  $< 90$  ml/min) benötigen keine Dosisanpassung.

Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (GFR  $\geq 45$  bis  $< 60$  ml/min) benötigen keine Dosisanpassung.

Für Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (GFR  $\geq 30$  bis  $< 45$  ml/min) beträgt die Dosis von Xelevia 50 mg einmal täglich.

Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR  $\geq 15$  bis  $< 30$  ml/min) oder einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) (GFR  $< 15$  ml/min) einschließlich derer, die eine Häm- oder Peritonealdialyse benötigen, beträgt die Dosis von Xelevia 25 mg einmal täglich. Das Arzneimittel kann ohne Berücksichtigung der Dialysezeiten gegeben werden.

Da die Dosierung der jeweiligen Nierenfunktion anzupassen ist, wird empfohlen, diese vor der Einstellung auf Xelevia und in regelmäßigen Abständen danach zu untersuchen.

#### *Leberfunktionsstörung*

Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung benötigen keine Dosisanpassung. Xelevia wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung untersucht und Vorsicht ist geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Da Sitagliptin jedoch vorwiegend renal eliminiert wird, ist nicht zu erwarten, dass die Pharmakokinetik von Sitagliptin durch eine schwere Leberfunktionsstörung beeinflusst wird.

#### *Ältere Patienten*

Es ist keine altersabhängige Dosisanpassung erforderlich.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sitagliptin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Xelevia kann unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Allgemeine Hinweise

Xelevia sollte weder bei Typ-1-Diabetikern noch 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 Xelevia sowie andere potenziell eine Pankreatitis verursachende Arzneimittel abzusetzen; im Falle der Bestätigung einer akuten Pankreatitis, ist die Therapie mit Xelevia nicht wieder aufzunehmen. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Krankengeschichte ist Vorsicht geboten.

#### Hypoglykämien bei Kombination mit anderen Antidiabetika

In klinischen Studien zu Xelevia als Monotherapie und als Teil einer Kombinationstherapie mit Arzneimitteln, von denen es nicht bekannt ist, dass sie zu Hypoglykämien führen (d.h. Metformin und/oder ein PPAR $\gamma$ -Agonist) war die Häufigkeit der unter Sitagliptin berichteten Hypoglykämien ähnlich der unter Plazebo. Hypoglykämien wurden beobachtet, wenn Sitagliptin in Kombination mit Insulin oder einem Sulfonylharnstoff angewendet wurde. Daher kann eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffs oder Insulins in Betracht gezogen werden, um das Risiko für Hypoglykämien zu senken (siehe Abschnitt 4.2).

#### Nierenfunktionsstörung

Sitagliptin wird renal eliminiert. Um Plasmakonzentrationen von Sitagliptin zu erreichen, die denjenigen von Patienten mit normaler Nierenfunktion entsprechen, werden für Patienten mit einer GFR < 45 ml/min sowie für Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium, die Hämo- oder Peritonealdialyse benötigen, geringere Dosierungen empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Wenn die Einnahme von Sitagliptin in Kombination mit einem anderen Antidiabetikum in Betracht gezogen wird, sollten die Voraussetzungen für die Einnahme bzw. Anwendung einer solchen Kombination bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen überprüft werden.

#### Überempfindlichkeitsreaktionen

Nach Markteinführung wurde bei Patienten unter Sitagliptin über schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Diese Reaktionen schließen Anaphylaxie, Angioödem und exfoliative Hauterscheinungen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom mit ein. Das Auftreten dieser Reaktionen erfolgte innerhalb der ersten drei Monate nach Beginn der Behandlung, einigen Berichten zufolge nach der ersten Dosis. Falls ein Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion besteht, ist Xelevia abzusetzen. Andere mögliche Ursachen für das Ereignis sind abzuklären und eine alternative Diabetesbehandlung ist einzuleiten.

### Bullöses Pemphigoid

Nach Markteinführung wurde bei Patienten unter DPP-4-Inhibitoren einschließlich Sitagliptin über das Auftreten eines bullösen Pemphigoids berichtet. Falls ein Verdacht auf bullöses Pemphigoid besteht, ist Xelevia abzusetzen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Wirkung anderer Arzneimittel auf Sitagliptin

Die nachstehend beschriebenen klinischen Daten legen nahe, dass die Wahrscheinlichkeit von klinisch relevanten Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel gering ist.

*In-vitro*-Studien wiesen darauf hin, dass primär das Enzym CYP3A4, unter Beteiligung von CYP2C8, für die begrenzte Metabolisierung von Sitagliptin verantwortlich 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 Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) 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 Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium verändern. Der Einfluss potenter CYP3A4-Inhibitoren bei Nierenfunktionsstörungen wurde bisher nicht im Rahmen 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 Transport von Sitagliptin über OAT-3 wurde *in-vitro* durch Probenecid gehemmt, wobei das Risiko klinisch relevanter Wechselwirkungen jedoch als gering eingeschätzt wird. Die gleichzeitige Anwendung mit OAT-3-Inhibitoren wurde bisher nicht *in-vivo* untersucht.

*Metformin*: Die gemeinsame Anwendung mehrfacher, zweimal täglicher Dosen von 1.000 mg Metformin mit 50 mg Sitagliptin führte bei Typ-2-Diabetikern nicht zu relevanten Veränderungen der Pharmakokinetik von Sitagliptin.

*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.

### Die 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 erhöhte sich die Plasma-AUC von Digoxin um durchschnittlich 11 %, die Plasma- $C_{max}$  stieg um durchschnittlich 18 %. Für Digoxin wird keine Dosisanpassung empfohlen. Patienten mit einem Risiko 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 *in-vivo* ein schwacher Inhibitor von p-Glykoprotein sein.

## 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 gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko beim Menschen ist unbekannt. Aufgrund der fehlenden Humandaten sollte Xelevia während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Sitagliptin in die menschliche Muttermilch übergeht. In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass Sitagliptin in die Muttermilch übergeht. Daher sollte Xelevia während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

### 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

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

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

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Es wurden schwerwiegende Nebenwirkungen einschließlich Pankreatitis und Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Hypoglykämien wurden in der Kombination mit Sulfonylharnstoffen (4,7 %-13,8 %) und Insulin (9,6 %) berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind nachstehend (Tabelle 1) nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 1: Die Häufigkeit der Nebenwirkungen einer Sitagliptin Monotherapie aus plazebokontrollierten klinischen Studien und nach Markteinführung**

Nebenwirkung	Häufigkeit der Nebenwirkung
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen <sup>*†</sup>	Häufigkeit nicht bekannt
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Hypoglykämie <sup>†</sup>	Häufig

Nebenwirkung	Häufigkeit der Nebenwirkung
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Kopfschmerzen	Häufig
Schwindel	Gelegentlich
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>	
Interstitielle Lungenkrankheit*	Häufigkeit nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Obstipation	Gelegentlich
Erbrechen*	Häufigkeit nicht bekannt
Akute Pankreatitis*,†,‡	Häufigkeit nicht bekannt
Letale und nicht letale hämorrhagische und nekrotisierende Pankreatitis*,†	Häufigkeit nicht bekannt
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Pruritus*	Gelegentlich
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
Bullöses Pemphigoid*	Häufigkeit nicht bekannt
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Arthralgie*	Häufigkeit nicht bekannt
Myalgie*	Häufigkeit nicht bekannt
Rückenschmerzen*	Häufigkeit nicht bekannt
Arthropathie*	Häufigkeit nicht bekannt
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Nierenfunktionsstörungen*	Häufigkeit nicht bekannt
Akutes Nierenversagen*	Häufigkeit nicht bekannt

\* Nach Markteinführung identifizierte Nebenwirkungen.

† Siehe Abschnitt 4.4.

‡ Siehe unten: *TECOS Kardiovaskuläre Sicherheitsstudie*.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zusätzlich zu den oben beschriebenen arzneimittelbedingten Nebenwirkungen wurden Nebenwirkungen ungeachtet eines Kausalzusammenhangs mit der Medikation berichtet, wie beispielsweise Infektionen der oberen Atemwege und Nasopharyngitis. Diese traten bei mindestens 5 % der Patienten auf und waren bei Patienten unter Sitagliptin häufiger.

Weitere Nebenwirkungen, die ungeachtet eines Kausalzusammenhangs mit der Medikation berichtet wurden, wie beispielsweise Osteoarthritis und Schmerzen in den Gliedmaßen, traten bei Patienten unter Sitagliptin zwar häufiger auf, (mit einer Inzidenz von > 0,5 % häufiger unter Sitagliptin als in der Kontrollgruppe) blieben aber unter der 5 % Schwelle.

Einige Nebenwirkungen wurden häufiger in Studien über die Anwendung von Sitagliptin in Kombination mit anderen Antidiabetika beobachtet als in Studien über die Anwendung von Sitagliptin in Monotherapie. Dazu gehörten beispielsweise Hypoglykämien (sehr häufig in Kombination mit Sulfonylharnstoffen und Metformin), Influenza (häufig zusammen mit Insulin [mit oder ohne Metformin]), Übelkeit und Erbrechen (häufig zusammen mit Metformin), Flatulenz (häufig zusammen mit Metformin oder Pioglitazon), Obstipation (häufig in Kombination mit



Sulfonylharnstoffen und Metformin), periphere Ödeme (häufig zusammen mit Pioglitazon oder der Kombination von Pioglitazon und Metformin), Somnolenz und Diarrhö (gelegentlich in Kombination mit Metformin) sowie Mundtrockenheit (gelegentlich mit Insulin [mit oder ohne Metformin]).

#### *TECOS Kardiovaskuläre Sicherheitsstudie*

Die Studie zur Untersuchung kardiovaskulärer Endpunkte unter Sitagliptin (TECOS, *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with sitagliptin*) schloss in der „Intention-to-Treat Population“ 7.332 Patienten, die mit Sitagliptin 100 mg pro Tag behandelt wurden (oder 50 mg pro Tag, falls die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) zu Studienbeginn bei  $\geq 30$  und  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lag) sowie 7.339 Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, ein. Beide Behandlungen wurden zusätzlich zu einer Standardversorgung, die hinsichtlich HbA<sub>1c</sub>-Zielwert und kardiovaskulärer Risikofaktoren den lokalen Therapierichtlinien angepasst war, gegeben. Die Gesamtinzidenz schwerwiegender Nebenwirkungen war bei den Patienten unter Sitagliptin und den Patienten unter Placebo ähnlich.

In der „Intention-to-Treat Population“ betrug die Inzidenz schwerer Hypoglykämien bei den Patienten, die bei Studieneinschluss Insulin und/oder Sulfonylharnstoff erhielten 2,7 % unter Behandlung mit Sitagliptin und 2,5 % unter Behandlung mit Placebo. Bei den Patienten, die bei Studieneinschluss weder Insulin noch Sulfonylharnstoff erhielten, betrug die Inzidenz schwerer Hypoglykämien 1,0 % unter Behandlung mit Sitagliptin und 0,7 % unter Behandlung mit Placebo. Die Inzidenz medizinisch bestätigter Ereignisse von Pankreatitis betrug 0,3 % unter Behandlung mit Sitagliptin und 0,2 % bei Patienten unter Placebo.

#### 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 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 Phase-I-Studien mit multiplen Dosen wurden keine dosisabhängigen klinischen Nebenwirkungen unter Dosen von bis zu 600 mg pro Tag über Zeiträume bis zu 10 Tagen und 400 mg pro Tag über Zeiträume bis zu 28 Tagen unter Sitagliptin beobachtet.

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.

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.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP-4)-Inhibitoren, ATC-Code: A10BH01.

#### Wirkmechanismus

Xelevia gehört zu einer Substanzklasse oraler Antidiabetika, den sog. Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitoren, welche die Blutzuckerkontrolle bei Typ-2-Diabetikern wahrscheinlich dadurch verbessern, indem sie die Spiegel der aktiven Inkretinhormone anheben. Inkretinhormone, wie das Glucagon-like-Peptide-1 (GLP-1) und das Glucose-dependent insulinotropic Polypeptide (GIP), werden vom Darm über den Tag hinweg in die Blutbahn freigesetzt, und ihre Spiegel steigen als Reaktion auf eine Mahlzeit an. Die Inkretine sind Teil eines endogenen Systems, das bei der physiologischen Regulation der Glukosehomöostase eine Rolle spielt. Wenn die Blutglukosekonzentrationen normal oder erhöht sind, erhöhen GLP-1 und GIP die Insulinsynthese und -freisetzung aus den Beta-Zellen des Pankreas über intrazelluläre Signalwege unter Beteiligung von cyclo-AMP. In Tiermodellen zu Typ-2-Diabetes zeigte die Behandlung mit GLP-1 oder mit DPP-4-Inhibitoren eine Verbesserung der Sensibilität der Beta-Zellen gegenüber Glukose und regte die Insulinsynthese und -freisetzung an. Bei höheren Insulinspiegeln wird die Glukoseaufnahme in das Gewebe verstärkt. Zusätzlich senkt GLP-1 die Glucagonfreisetzung aus den Alpha-Zellen des Pankreas. Verringerte Glucagonkonzentrationen führen zusammen mit erhöhten Insulinspiegeln zu einer verminderten hepatischen Glukoseproduktion. Dies führt zur Senkung der Blutglukosespiegel. Die Wirkungen von GLP-1 und GIP sind glukoseabhängig, so dass bei niedrigen Blutglukosespiegeln weder eine Stimulation der Insulinfreisetzung noch die Unterdrückung der Glucagonfreisetzung durch GLP-1 beobachtet werden. Sowohl für GLP-1 als auch GIP gilt, dass bei Glukoseanstieg über den Normalwert die Insulinfreisetzung verstärkt angeregt wird. GLP-1 beeinträchtigt zudem die normale Glucagonreaktion auf Hypoglykämien nicht. Die Aktivität von GLP-1 und GIP wird durch das Enzym DPP-4 begrenzt, welches die Inkretine rasch zu inaktiven Produkten abbaut. Sitagliptin verhindert den durch DPP-4 bedingten Abbau der Inkretine und erhöht somit die Plasmakonzentrationen der aktiven Formen von GLP-1 und GIP. Indem Sitagliptin die Spiegel aktiver Inkretine erhöht, steigert es die Insulinfreisetzung und senkt die Glucagonspiegel jeweils glukoseabhängig. Bei Typ-2-Diabetikern mit Hyperglykämie führen diese Veränderungen der Insulin- und Glucagonspiegel zu einer Reduzierung des Hämoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) und niedrigeren Nüchtern- und postprandialen Blutzuckerwerten. Der glukoseabhängige Wirkmechanismus von Sitagliptin unterscheidet sich von dem der Sulfonylharnstoffe, welche auch bei niedrigen Glukosespiegeln die Insulinfreisetzung erhöhen, was bei Typ-2-Diabetikern und gesunden Personen zu Hypoglykämien führen kann. 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.

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 (siehe Tabelle 2).

Zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Monotherapie mit Sitagliptin wurden zwei Studien durchgeführt. Die Behandlung mit Sitagliptin in einer Dosis von 100 mg einmal täglich als Monotherapie führte in zwei Studien, einer 18-wöchigen und einer 24-wöchigen, zu signifikanten Verbesserungen des HbA<sub>1c</sub>, der Nüchternblutzuckerwerte (FPG [*fasting plasma glucose*]) und postprandialen Blutzuckerwerte (2 Stunden PPG [*post-prandial glucose*]) im Vergleich zu Placebo. Verbesserungen der Surrogatmarker der Beta-Zell-Funktion, darunter HOMA-β (homeostatic model

assessment-β), Proinsulin/Insulin-Verhältnis und Messungen der Sensibilität der Beta-Zellen auf Basis des häufig erhobenen Glukose-Toleranztests, wurden beobachtet. Bei den Patienten unter Sitagliptin wurden Hypoglykämien in ähnlicher Häufigkeit wie unter Plazebo beobachtet. In keiner der Studien erhöhte sich das Körpergewicht unter Sitagliptin im Vergleich zu Studienbeginn, und im Vergleich zu einer geringen Gewichtsabnahme unter Plazebo.

In zwei 24-wöchigen Studien mit Sitagliptin als Add-on-Therapie, in einer Studie in Kombination mit Metformin und der anderen Studie in Kombination mit Pioglitazon, führte Sitagliptin 100 mg einmal täglich im Vergleich zu Plazebo zu signifikanten Verbesserungen der Blutzuckerkontrolle. Die Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert bei den Patienten unter Sitagliptin entsprach der bei den Patienten unter Plazebo. In diesen Studien wurden ähnliche Häufigkeiten von Hypoglykämien für Patienten unter Sitagliptin wie unter Plazebo berichtet.

Das Design einer 24-wöchigen plazebokontrollierten Studie diente der Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin (100 mg einmal täglich) in Verbindung mit Glimperid allein oder mit Glimperid in Kombination mit Metformin. Die zusätzliche Gabe von Sitagliptin zu Glimperid oder zu Glimperid mit Metformin führte zu signifikanten Verbesserungen der Blutzuckerkontrolle. Bei den Patienten unter Sitagliptin kam es zu einer leichten Gewichtszunahme im Vergleich zu den Patienten unter Plazebo.

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 der glykämischen 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.

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 Gabe von Sitagliptin zusätzlich zu Insulin führte zu signifikanten Verbesserungen der Blutzuckerkontrolle. Es kam in keiner der beiden Gruppen zu nennenswerten Gewichtsveränderungen im Vergleich zum Ausgangswert.

In einer 24-wöchigen, plazebokontrollierten, faktoriellen Studie zur initialen Kombinationstherapie mit Sitagliptin und Metformin wurden unter 50 mg Sitagliptin zweimal täglich in Kombination mit Metformin (500 mg oder 1.000 mg zweimal täglich) signifikante Verbesserungen der Parameter der Blutzuckerkontrolle im Vergleich zur jeweiligen Monotherapie beobachtet. Die Gewichtsabnahme unter der Kombinationstherapie mit Sitagliptin und Metformin war vergleichbar der unter Metformin allein oder unter Plazebo; bei den Patienten unter Sitagliptin allein blieb das Gewicht unverändert. Die Häufigkeit von Hypoglykämien war in allen Behandlungsgruppen ähnlich.

**Tabelle 2: HbA<sub>1c</sub>-Werte in plazebokontrollierten Monotherapie- und Kombinationstherapie-Studien\***

Studie	Mittlerer Ausgangswert des HbA <sub>1c</sub> (%)	Mittlere Veränderung des HbA <sub>1c</sub> (%) vom Ausgangswert †	Plazebo-korrigierte mittlere Veränderung des HbA <sub>1c</sub> (%) ‡ (95% KI)
<b>Monotherapie-Studien</b>			
Sitagliptin 100 mg einmal täglich <sup>§</sup> (n=193)	8,0	-0,5	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,4)

Studie	Mittlerer Ausgangswert des HbA <sub>1c</sub> (%)	Mittlere Veränderung des HbA <sub>1c</sub> (%) vom Ausgangswert †	Plazebo-korrigierte mittlere Veränderung des HbA <sub>1c</sub> (%) † (95% KI)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich <sup>  </sup> (n=229)	8,0	-0,6	-0,8 <sup>‡</sup> (-1,0, -0,6)
<b>Kombinationstherapie-Studien</b>			
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer laufenden Metformin-Therapie <sup>  </sup> (n=453)	8,0	-0,7	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,5)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer laufenden Pioglitazon-Therapie <sup>  </sup> (n=163)	8,1	-0,9	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9, -0,5)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer laufenden Glimepirid-Therapie <sup>  </sup> (n=102)	8,4	-0,3	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,3)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer laufenden Therapie mit Glimepirid + Metformin <sup>  </sup> (n=115)	8,3	-0,6	-0,9 <sup>‡</sup> (-1,1, -0,7)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer laufenden Therapie mit Pioglitazon + Metformin <sup>#</sup> (n=152)	8,8	-1,2	-0,7 <sup>‡</sup> (-1,0, -0,5)
Initialtherapie (zweimal täglich) <sup>  </sup> : Sitagliptin 50 mg + Metformin 500 mg (n=183)	8,8	-1,4	-1,6 <sup>‡</sup> (-1,8, -1,3)
Initialtherapie (zweimal täglich) <sup>  </sup> : Sitagliptin 50 mg + Metformin 1000 mg (n=178)	8,8	-1,9	-2,1 <sup>‡</sup> (-2,3, -1,8)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer laufenden Insulintherapie (+/- Metformin) <sup>  </sup> : (n=305)	8,7	-0,6 <sup>¶</sup>	-0,6 <sup>‡,¶</sup> (-0,7, -0,4)

\* Population aller behandelten Patienten (eine Intent-to-treat Analyse).

† Die Mittelwerte wurden anhand vorheriger antidiabetischer Therapie und Ausgangswerten adjustiert.

‡ p<0,001 im Vergleich zu Plazebo oder zu Plazebo + Kombinationsbehandlung.

§ HbA<sub>1c</sub> (%) in Woche 18.

|| HbA<sub>1c</sub> (%) in Woche 24

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

¶ Least Square Mean = Mittelwerte, adjustiert für die Einnahme von Metformin bei Visite 1 (ja/nein), der Insulin-Anwendung bei Visite 1 (Mischinsulin vs. ungemischtes Insulin intermediär oder langwirkend) und Ausgangswerten. Der Interaktionstest, stratifiziert nach der Behandlung (Metformin- und Insulin-Anwendung), war nicht signifikant (p > 0,10).

Das Design einer 24-wöchigen aktiv-kontrollierten (Kontrollsubstanz Metformin) Studie diente der Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit von 100 mg Sitagliptin einmal täglich (n=528) im Vergleich zu Metformin (n=522) bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle durch Diät und Bewegung, die keine antihyperglykämische Therapie erhielten (mindestens 4 Monate ohne Therapie). Die mittlere Dosis von Metformin betrug ca. 1.900 mg pro Tag. Die Senkungen des HbA<sub>1c</sub>-

Wertes vom Ausgangswert 7,2 % betragen -0,43 % unter Sitagliptin und -0,57 % unter Metformin (nach per-Protokollanalyse). Die Gesamthäufigkeit der gastrointestinalen Nebenwirkungen, die dem Arzneimittel zugeschrieben wurden, betrug 2,7 % bei Patienten unter Sitagliptin im Vergleich zu 12,6 % bei Patienten unter Metformin. Die Hypoglykämiehäufigkeit war in den Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich (Sitagliptin 1,3 %, Metformin 1,9 %). Das Körpergewicht sank im Vergleich zu den Ausgangswerten in beiden Gruppen (Sitagliptin -0,6 kg, Metformin -1,9 kg).

In einer Vergleichsstudie zu 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<sub>1c</sub>-Wertes. 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, während es bei den mit Glipizid behandelten Patienten zu einer signifikanten Gewichtszunahme kam (-1,5 kg vs. +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. Der HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert lag bei 8,74 % 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. In Woche 24 wurde die tägliche Insulindosis bei Patienten unter Sitagliptin um 19 IU/Tag und bei Patienten unter Plazebo um 24 IU/Tag erhöht. Die Reduktion des HbA<sub>1c</sub> bei Patienten unter Sitagliptin und Insulin (mit oder ohne Metformin) betrug -1,31 % im Vergleich zu -0,87 % bei Patienten unter Plazebo und Insulin (mit oder ohne Metformin), was einer Differenz von -0,45 % [95 % KI: -0,60; -0,29] entsprach. Die Inzidenz von Hypoglykämien betrug 25,2 % bei Patienten unter Sitagliptin und Insulin (mit oder ohne Metformin) und 36,8 % bei Patienten unter Plazebo und Insulin (mit oder ohne Metformin). Der Unterschied kam hauptsächlich durch den höheren Prozentsatz von Patienten mit drei oder mehr Hypoglykämie-Episoden (9,4 % vs. 19,1 %) in der Plazebogruppe zustande. Es gab keinen Unterschied in der Inzidenz schwerer Hypoglykämien.

Eine Studie, die mit Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung durchgeführt wurde, diente zum Vergleich von Sitagliptin in Dosierungen von 25 oder 50 mg einmal täglich mit Glipizid in Dosierungen von 2,5 bis 20 mg/Tag. Diese Studie schloss 423 Patienten mit chronischer Nierenfunktionsstörung ein (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 50 ml/min). Nach 54 Wochen ergab sich unter Sitagliptin eine mittlere Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Wertes von -0,76 % und unter Glipizid eine mittlere Reduktion von -0,64 % vom Ausgangswert (Per-Protokoll-Analyse). In dieser Studie entsprachen Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Sitagliptin in Dosierungen von 25 oder 50 mg einmal täglich im Allgemeinen dem in anderen Monotherapiestudien bei Patienten mit normaler Nierenfunktion beobachteten Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil. Die Häufigkeit von Hypoglykämien in der Gruppe unter Sitagliptin war signifikant niedriger (6,2 %) als in der Gruppe unter Glipizid (17,0 %). Zwischen den Gruppen ergab sich auch bezüglich der Änderung des Körpergewichts vom Ausgangswert eine signifikante Differenz (Sitagliptin -0,6 kg; Glipizid +1,2 kg).

In einer anderen Studie mit 129 dialysepflichtigen Patienten mit Nierenfunktionsstörung im Endstadium (ESRD) wurde 25 mg Sitagliptin einmal täglich mit 2,5 bis 20 mg/Tag Glipizid verglichen.

Nach 54 Wochen ergab sich unter Sitagliptin eine mittlere Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Wertes von -0,72 % und unter Glipizid eine mittlere Reduktion von -0,87 % vom Ausgangswert.

In dieser Studie entsprachen Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von 25 mg Sitagliptin einmal täglich im Allgemeinen dem in anderen Monotherapiestudien bei Patienten mit normaler Nierenfunktion beobachteten Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil. Die Häufigkeit von Hypoglykämien war zwischen beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich (Sitagliptin 6,3 %; Glipizid 10,8 %)

Eine weitere Studie mit 91 Patienten mit Diabetes Typ 2 und chronischer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) zeigte, dass die Sicherheit und die Verträglichkeit einer Behandlung mit 25 oder 50 mg Sitagliptin einmal täglich im Allgemeinen der Sicherheit und Verträglichkeit einer Behandlung mit Plazebo vergleichbar war. Darüber hinaus ähnelten nach 12 Wochen die durchschnittlichen Absenkungen der HbA<sub>1c</sub>-Werte (Sitagliptin -0,59 %; Plazebo -0,18 %) und der Nüchtern-Blutglukosekonzentration (FPG) (Sitagliptin -25,5 mg/dl; Plazebo -3,0 mg/dl) den Werten, die in anderen Monotherapiestudien bei Patienten mit normaler Nierenfunktion beobachtet wurden (siehe Abschnitt 5.2).

Die TECOS-Studie war eine randomisierte Studie mit 14.671 Patienten in der „Intention-to treat Population“ mit einem HbA<sub>1c</sub>-Wert von ≥ 6,5 bis 8,0 % und manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die zusätzlich zur Standardversorgung, die hinsichtlich HbA<sub>1c</sub>-Zielwert und kardiovaskulärer Risikofaktoren den lokalen Therapierichtlinien angepasst war, entweder mit Sitagliptin 100 mg pro Tag (7.332 Patienten) (oder 50 mg pro Tag, falls die eGFR zu Studienbeginn bei ≥ 30 und < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lag) oder mit Plazebo (7.339 Patienten) behandelt wurden. Patienten mit einer eGFR von < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Die Studienpopulation schloss 2.004 Patienten ≥ 75 Jahre und 3.324 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ein.

Im Verlauf der Studie betrug die geschätzte mittlere Gesamtdifferenz (SD, Standardabweichung) der HbA<sub>1c</sub>-Werte zwischen der Sitagliptin- und der Plazebogruppe 0,29 % (0,01), 95 % KI (-0,32; -0,27); p < 0,001.

Der primäre kardiovaskuläre Endpunkt setzte sich zusammen aus erstmaligem Auftreten von kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall oder Krankenhauseinweisung aufgrund instabiler Angina pectoris. Sekundäre kardiovaskuläre Endpunkte umfassten das erstmalige Auftreten von kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall; das erstmalige Auftreten eines der Einzel-Komponenten des primären kombinierten Endpunktes; Mortalität jeglicher Ursache und Krankenhauseinweisung aufgrund von Herzinsuffizienz.

Nach einem medianen Follow-up von 3 Jahren zeigte sich, dass bei Patienten mit Typ-2-Diabetes die Gabe von Sitagliptin zusätzlich zur üblichen Standardversorgung das Risiko schwerer kardiovaskulärer Ereignisse oder das Risiko einer Krankenhauseinweisung aufgrund von Herzinsuffizienz im Vergleich zur üblichen Standardversorgung ohne Gabe von Sitagliptin nicht erhöhte (siehe Tabelle 3).

**Tabelle 3: Inzidenzraten der kombinierten kardiovaskulären Endpunkte sowie wesentlicher sekundärer Endpunkte**

	Sitagliptin 100 mg		Plazebo		Hazard Ratio (95 % KI)	p-Wert <sup>†</sup>
	n (%)	Inzidenzrate pro 100 Patientenjahre*	n (%)	Inzidenzrate pro 100 Patientenjahre*		
<b>Analyse der Intention-to-Treat Population</b>						
<b>Anzahl der Patienten</b>	7.332		7.339			
<b>Primärer kombinierter Endpunkt</b> (Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall oder Krankenhauseinweisung aufgrund instabiler Angina pectoris)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	< 0,001

	Sitagliptin 100 mg		Plazebo		Hazard Ratio (95 % KI)	p-Wert <sup>†</sup>
	n (%)	Inzidenzrate pro 100 Patientenjahre*	n (%)	Inzidenzrate pro 100 Patientenjahre*		
<b>Sekundärer kombinierter Endpunkt</b> (Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	< 0,001
<b>Sekundärer Endpunkt</b>						
Kardiovaskulärer Tod	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Myokardinfarkt gesamt (tödlich und nicht-tödlich)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Schlaganfall gesamt (tödlich und nicht-tödlich)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Krankenhauseinweisung aufgrund instabiler Angina pectoris	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Tod jeglicher Ursache	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Krankenhauseinweisung aufgrund von Herzinsuffizienz <sup>‡</sup>	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

\* Die Inzidenzrate pro 100 Patientenjahre wird berechnet als  $100 \times (\text{Gesamtanzahl der Patienten mit } \geq 1 \text{ Ereignis innerhalb des in Frage kommenden Expositionszeitraums pro Gesamt-Patientenjahre des Nachbeobachtungszeitraums})$ .

<sup>†</sup> Basiert auf einem Cox-Modell mit Stratifizierung nach Region. Bei den kombinierten Endpunkten beziehen sich die p-Werte auf eine Testung auf Nicht-Unterlegenheit zum Beleg einer Hazard Ratio von weniger als 1,3. Bei allen anderen Endpunkten beziehen sich die p-Werte auf einen Test auf Unterschiede bezüglich der Hazard Ratios.

<sup>‡</sup> Die Analyse der Krankenhauseinweisungen aufgrund von Herzinsuffizienz wurde hinsichtlich Herzinsuffizienz in der Anamnese bei Studieneinschluss adjustiert.

## Kinder und Jugendliche

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

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Nach oraler Gabe einer 100-mg-Dosis an gesunde Probanden wurde Sitagliptin schnell resorbiert, wobei die Spitzenplasmakonzentrationen (mediane  $T_{\max}$ ) 1-4 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 Xelevia unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

Die Plasma-AUC von Sitagliptin stieg proportional mit der Dosis an. Für die  $C_{\max}$  und die  $C_{24 \text{ h}}$  wurde keine Dosisproportionalität festgestellt (die  $C_{\max}$  stieg mehr, die  $C_{24 \text{ h}}$  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 [<sup>14</sup>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 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 [<sup>14</sup>C]markierten oralen Sitagliptin-Dosis an gesunde Probanden wurden ca. 100 % der verabreichten 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<sub>50</sub> = 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 Nierenfunktionsstörung mit gesunden Probanden als Kontrolle verglichen. Die Studie untersuchte Patienten mit leichten, mäßigen und schweren Nierenfunktionsstörungen, sowie dialysepflichtige Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD). Darüber hinaus wurden die Auswirkungen der Nierenfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Sitagliptin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und leichter, mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (einschließlich ESRD) mittels populations-pharmakokinetischer Analysen untersucht.

Im Vergleich zu der Kontrollgruppe gesunder Probanden kam es bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (GFR  $\geq$  60 bis  $<$  90 ml/min) zu einem ca. 1,2-fachen und bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (GFR  $\geq$  45 bis  $<$  60 ml/min) zu einem ca. 1,6-fachen Anstieg der Plasma-AUC von Sitagliptin. Da Anstiege dieser Größenordnung klinisch nicht relevant sind, ist eine Dosisanpassung bei diesen Patienten nicht erforderlich.

Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (GFR  $\geq$  30 bis  $<$  45 ml/min) kam es zu einem ca. 2-fachen Anstieg, bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR  $<$  30 ml/min) einschließlich dialysepflichtiger Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium kam es zu einem ca. 4-fachen Anstieg der Plasma-AUC von Sitagliptin. Sitagliptin wurde durch Hämodialyse in geringem Umfang entfernt (13,5 % durch 3-4-stündige Hämodialyse, die 4 Stunden nach Einnahme begonnen wurde). Um Sitagliptin-Plasmakonzentrationen zu erreichen, die denjenigen von Patienten



mit normaler Nierenfunktion entsprechen, werden für Patienten mit einer GFR < 45 ml/min geringere Dosierungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

#### *Leberfunktionsstörung*

Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score  $\leq 9$ ) benötigen keine Dosisanpassung. Es gibt keine klinischen Erfahrungen mit Xelevia 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.

#### *Kinder und Jugendliche*

Es wurden keine Studien mit Xelevia 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.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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 (Schwellenwert) dem 19-Fachen der humantherapeutischen Expositionsdosis entsprach. Bei Ratten wurden Fehlbildungen der Schneidezähne bei der 67-fachen klinischen Expositionsdosis 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 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 bei 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).

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose (E 460)  
Calciumhydrogenphosphat (E 341)  
Croscarmellose-Natrium (E 468)  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (E 470b)  
Natriumstearyl fumarat (Ph. Eur.)

#### Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol)  
Macrogol (3350)  
Talkum (E 553b)  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)  
Eisen(III)-oxid (E 172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Opake Blisterpackungen (PVC/PE/PVDC und Aluminium). Packungen zu 14, 28, 30, 56, 84, 90 oder 98 Filmtabletten sowie 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 beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/382/007  
EU/1/07/382/008  
EU/1/07/382/009  
EU/1/07/382/010  
EU/1/07/382/011  
EU/1/07/382/012  
EU/1/07/382/021  
EU/1/07/382/022

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. März 2007  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Januar 2012

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xelevia 100 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält Sitagliptinphosphat 1 H<sub>2</sub>O entsprechend 100 mg Sitagliptin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Runde, beige Filmtablette mit der Aufschrift „277“ auf einer Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist Xelevia indiziert zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:

Als **Monotherapie**:

- bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.

Als **orale Zweifachtherapie** in Kombination mit:

- Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.
- einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.
- einem Peroxisomal Proliferator-activated Receptor gamma(PPAR $\gamma$ )-Agonisten (d. h. einem Thiazolidindion), wenn die Anwendung eines PPAR $\gamma$ -Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem PPAR $\gamma$ -Agonisten den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Als **orale Dreifachtherapie** in Kombination mit:

- einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken.
- einem PPAR $\gamma$ -Agonisten und Metformin, wenn die Anwendung eines PPAR $\gamma$ -Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Xelevia ist auch zusätzlich zu Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

### Dosierung

Die Dosis beträgt 100 mg Sitagliptin einmal täglich. Bei Anwendung in Kombination mit Metformin und/oder einem PPAR $\gamma$ -Agonisten, sollte die Dosis von Metformin und/oder des PPAR $\gamma$ -Agonisten beibehalten und Xelevia gleichzeitig gegeben werden.

Wenn Xelevia mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Insulin kombiniert wird, kann eine niedrigere Dosis des Sulfonylharnstoffs oder Insulins in Betracht gezogen werden, um das Risiko für Hypoglykämien zu senken (siehe Abschnitt 4.4).

Wird eine Dosis Xelevia vergessen, sollte der Patient die Einnahme nachholen, sobald er sich daran erinnert. Es sollte jedoch keine doppelte Dosis am selben Tag eingenommen werden.

### Spezielle Patientengruppen

#### *Nierenfunktionsstörung*

Wenn die Einnahme von Sitagliptin in Kombination mit einem anderen Antidiabetikum in Betracht gezogen wird, sollten die Voraussetzungen für die Einnahme bzw. Anwendung einer solchen Kombination bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen überprüft werden.

Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate [GFR]  $\geq 60$  bis  $< 90$  ml/min) benötigen keine Dosisanpassung.

Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (GFR  $\geq 45$  bis  $< 60$  ml/min) benötigen keine Dosisanpassung.

Für Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (GFR  $\geq 30$  bis  $< 45$  ml/min) beträgt die Dosis von Xelevia 50 mg einmal täglich.

Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR  $\geq 15$  bis  $< 30$  ml/min) oder einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) (GFR  $< 15$  ml/min) einschließlich derer, die eine Häm- oder Peritonealdialyse benötigen, beträgt die Dosis von Xelevia 25 mg einmal täglich. Das Arzneimittel kann ohne Berücksichtigung der Dialysezeiten gegeben werden.

Da die Dosierung der jeweiligen Nierenfunktion anzupassen ist, wird empfohlen, diese vor der Einstellung auf Xelevia und in regelmäßigen Abständen danach zu untersuchen.

#### *Leberfunktionsstörung*

Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung benötigen keine Dosisanpassung. Xelevia wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung untersucht und Vorsicht ist geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Da Sitagliptin jedoch vorwiegend renal eliminiert wird, ist nicht zu erwarten, dass die Pharmakokinetik von Sitagliptin durch eine schwere Leberfunktionsstörung beeinflusst wird.

#### *Ältere Patienten*

Es ist keine altersabhängige Dosisanpassung erforderlich.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sitagliptin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Xelevia kann unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Allgemeine Hinweise

Xelevia sollte weder bei Typ-1-Diabetikern noch 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 Xelevia sowie andere potenziell eine Pankreatitis verursachende Arzneimittel abzusetzen; im Falle der Bestätigung einer akuten Pankreatitis, ist die Therapie mit Xelevia nicht wieder aufzunehmen. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Krankengeschichte ist Vorsicht geboten.

#### Hypoglykämien bei Kombination mit anderen Antidiabetika

In klinischen Studien zu Xelevia als Monotherapie und als Teil einer Kombinationstherapie mit Arzneimitteln, von denen es nicht bekannt ist, dass sie zu Hypoglykämien führen (d.h. Metformin und/oder ein PPAR $\gamma$ -Agonist) war die Häufigkeit der unter Sitagliptin berichteten Hypoglykämien ähnlich der unter Plazebo. Hypoglykämien wurden beobachtet, wenn Sitagliptin in Kombination mit Insulin oder einem Sulfonylharnstoff angewendet wurde. Daher kann eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffs oder Insulins in Betracht gezogen werden, um das Risiko für Hypoglykämien zu senken (siehe Abschnitt 4.2).

#### Nierenfunktionsstörung

Sitagliptin wird renal eliminiert. Um Plasmakonzentrationen von Sitagliptin zu erreichen, die denjenigen von Patienten mit normaler Nierenfunktion entsprechen, werden für Patienten mit einer GFR < 45 ml/min sowie für Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium, die Hämo- oder Peritonealdialyse benötigen, geringere Dosierungen empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Wenn die Einnahme von Sitagliptin in Kombination mit einem anderen Antidiabetikum in Betracht gezogen wird, sollten die Voraussetzungen für die Einnahme bzw. Anwendung einer solchen Kombination bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen überprüft werden.

#### Überempfindlichkeitsreaktionen

Nach Markteinführung wurde bei Patienten unter Sitagliptin über schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Diese Reaktionen schließen Anaphylaxie, Angioödem und exfoliative Hauterscheinungen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom mit ein. Das Auftreten dieser Reaktionen erfolgte innerhalb der ersten drei Monate nach Beginn der Behandlung, einigen Berichten zufolge nach der ersten Dosis. Falls ein Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion besteht, ist Xelevia abzusetzen. Andere mögliche Ursachen für das Ereignis sind abzuklären und eine alternative Diabetesbehandlung ist einzuleiten.

### Bullöses Pemphigoid

Nach Markteinführung wurde bei Patienten unter DPP-4-Inhibitoren einschließlich Sitagliptin über das Auftreten eines bullösen Pemphigoids berichtet. Falls ein Verdacht auf bullöses Pemphigoid besteht, ist Xelevia abzusetzen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Wirkung anderer Arzneimittel auf Sitagliptin

Die nachstehend beschriebenen klinischen Daten legen nahe, dass die Wahrscheinlichkeit von klinisch relevanten Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel gering ist.

*In-vitro*-Studien wiesen darauf hin, dass primär das Enzym CYP3A4, unter Beteiligung von CYP2C8, für die begrenzte Metabolisierung von Sitagliptin verantwortlich 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 Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) 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 Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium verändern. Der Einfluss potenter CYP3A4-Inhibitoren bei Nierenfunktionsstörungen wurde bisher nicht im Rahmen 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 Transport von Sitagliptin über OAT-3 wurde *in-vitro* durch Probenecid gehemmt, wobei das Risiko klinisch relevanter Wechselwirkungen jedoch als gering eingeschätzt wird. Die gleichzeitige Anwendung mit OAT-3-Inhibitoren wurde bisher nicht *in-vivo* untersucht.

*Metformin*: Die gemeinsame Anwendung mehrfacher, zweimal täglicher Dosen von 1.000 mg Metformin mit 50 mg Sitagliptin führte bei Typ-2-Diabetikern nicht zu relevanten Veränderungen der Pharmakokinetik von Sitagliptin.

*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.

### Die 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 erhöhte sich die Plasma-AUC von Digoxin um durchschnittlich 11 %, die Plasma- $C_{max}$  stieg um durchschnittlich 18 %. Für Digoxin wird keine Dosisanpassung empfohlen. Patienten mit einem Risiko 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 *in-vivo* ein schwacher Inhibitor von p-Glykoprotein sein.

## 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 gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko beim Menschen ist unbekannt. Aufgrund der fehlenden Humandaten sollte Xelevia während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Sitagliptin in die menschliche Muttermilch übergeht. In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass Sitagliptin in die Muttermilch übergeht. Daher sollte Xelevia während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

### 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

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

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

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Es wurden schwerwiegende Nebenwirkungen einschließlich Pankreatitis und Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Hypoglykämien wurden in der Kombination mit Sulfonylharnstoffen (4,7 %-13,8 %) und Insulin (9,6 %) berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind nachstehend (Tabelle 1) nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 1: Die Häufigkeit der Nebenwirkungen einer Sitagliptin Monotherapie aus plazebokontrollierten klinischen Studien und nach Markteinführung**

Nebenwirkung	Häufigkeit der Nebenwirkung
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen <sup>*†</sup>	Häufigkeit nicht bekannt
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Hypoglykämie <sup>†</sup>	Häufig



Nebenwirkung	Häufigkeit der Nebenwirkung
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Kopfschmerzen	Häufig
Schwindel	Gelegentlich
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>	
Interstitielle Lungenkrankheit*	Häufigkeit nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Obstipation	Gelegentlich
Erbrechen*	Häufigkeit nicht bekannt
Akute Pankreatitis*,†,‡	Häufigkeit nicht bekannt
Letale und nicht letale hämorrhagische und nekrotisierende Pankreatitis*,†	Häufigkeit nicht bekannt
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Pruritus*	Gelegentlich
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
Bullöses Pemphigoid*	Häufigkeit nicht bekannt
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Arthralgie*	Häufigkeit nicht bekannt
Myalgie*	Häufigkeit nicht bekannt
Rückenschmerzen*	Häufigkeit nicht bekannt
Arthropathie*	Häufigkeit nicht bekannt
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Nierenfunktionsstörungen*	Häufigkeit nicht bekannt
Akutes Nierenversagen*	Häufigkeit nicht bekannt

\* Nach Markteinführung identifizierte Nebenwirkungen.

† Siehe Abschnitt 4.4.

‡ Siehe unten: *TECOS Kardiovaskuläre Sicherheitsstudie*.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zusätzlich zu den oben beschriebenen arzneimittelbedingten Nebenwirkungen wurden Nebenwirkungen ungeachtet eines Kausalzusammenhangs mit der Medikation berichtet, wie beispielsweise Infektionen der oberen Atemwege und Nasopharyngitis. Diese traten bei mindestens 5 % der Patienten auf und waren bei Patienten unter Sitagliptin häufiger.

Weitere Nebenwirkungen, die ungeachtet eines Kausalzusammenhangs mit der Medikation berichtet wurden, wie beispielsweise Osteoarthritis und Schmerzen in den Gliedmaßen, traten bei Patienten unter Sitagliptin zwar häufiger auf, (mit einer Inzidenz von > 0,5 % häufiger unter Sitagliptin als in der Kontrollgruppe) blieben aber unter der 5 % Schwelle.

Einige Nebenwirkungen wurden häufiger in Studien über die Anwendung von Sitagliptin in Kombination mit anderen Antidiabetika beobachtet als in Studien über die Anwendung von Sitagliptin in Monotherapie. Dazu gehörten beispielsweise Hypoglykämien (sehr häufig in Kombination mit Sulfonylharnstoffen und Metformin), Influenza (häufig zusammen mit Insulin [mit oder ohne Metformin]), Übelkeit und Erbrechen (häufig zusammen mit Metformin), Flatulenz (häufig zusammen mit Metformin oder Pioglitazon), Obstipation (häufig in Kombination mit

Sulfonylharnstoffen und Metformin), periphere Ödeme (häufig zusammen mit Pioglitazon oder der Kombination von Pioglitazon und Metformin), Somnolenz und Diarrhö (gelegentlich in Kombination mit Metformin) sowie Mundtrockenheit (gelegentlich mit Insulin [mit oder ohne Metformin]).

#### *TECOS Kardiovaskuläre Sicherheitsstudie*

Die Studie zur Untersuchung kardiovaskulärer Endpunkte unter Sitagliptin (TECOS, *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with sitagliptin*) schloss in der „Intention-to-Treat Population“ 7.332 Patienten, die mit Sitagliptin 100 mg pro Tag behandelt wurden (oder 50 mg pro Tag, falls die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) zu Studienbeginn bei  $\geq 30$  und  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lag) sowie 7.339 Patienten, die mit Plazebo behandelt wurden, ein. Beide Behandlungen wurden zusätzlich zu einer Standardversorgung, die hinsichtlich HbA<sub>1c</sub>-Zielwert und kardiovaskulärer Risikofaktoren den lokalen Therapierichtlinien angepasst war, gegeben. Die Gesamtinzidenz schwerwiegender Nebenwirkungen war bei den Patienten unter Sitagliptin und den Patienten unter Plazebo ähnlich.

In der „Intention-to-Treat Population“ betrug die Inzidenz schwerer Hypoglykämien bei den Patienten, die bei Studieneinschluss Insulin und/oder Sulfonylharnstoff erhielten 2,7 % unter Behandlung mit Sitagliptin und 2,5 % unter Behandlung mit Plazebo. Bei den Patienten, die bei Studieneinschluss weder Insulin noch Sulfonylharnstoff erhielten, betrug die Inzidenz schwerer Hypoglykämien 1,0 % unter Behandlung mit Sitagliptin und 0,7 % unter Behandlung mit Plazebo. Die Inzidenz medizinisch bestätigter Ereignisse von Pankreatitis betrug 0,3 % unter Behandlung mit Sitagliptin und 0,2 % bei Patienten unter Plazebo.

#### 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 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 Phase-I-Studien mit multiplen Dosen wurden keine dosisabhängigen klinischen Nebenwirkungen unter Dosen von bis zu 600 mg pro Tag über Zeiträume bis zu 10 Tagen und 400 mg pro Tag über Zeiträume bis zu 28 Tagen unter Sitagliptin beobachtet.

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.

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.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP-4)-Inhibitoren, ATC-Code: A10BH01.

#### Wirkmechanismus

Xelevia gehört zu einer Substanzklasse oraler Antidiabetika, den sog. Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitoren, welche die Blutzuckerkontrolle bei Typ-2-Diabetikern wahrscheinlich dadurch verbessern, indem sie die Spiegel der aktiven Inkretinhormone anheben. Inkretinhormone, wie das Glucagon-like-Peptide-1 (GLP-1) und das Glucose-dependent insulinotropic Polypeptide (GIP), werden vom Darm über den Tag hinweg in die Blutbahn freigesetzt, und ihre Spiegel steigen als Reaktion auf eine Mahlzeit an. Die Inkretine sind Teil eines endogenen Systems, das bei der physiologischen Regulation der Glukosehomöostase eine Rolle spielt. Wenn die Blutglukosekonzentrationen normal oder erhöht sind, erhöhen GLP-1 und GIP die Insulinsynthese und -freisetzung aus den Beta-Zellen des Pankreas über intrazelluläre Signalwege unter Beteiligung von cyclo-AMP. In Tiermodellen zu Typ-2-Diabetes zeigte die Behandlung mit GLP-1 oder mit DPP-4-Inhibitoren eine Verbesserung der Sensibilität der Beta-Zellen gegenüber Glukose und regte die Insulinsynthese und -freisetzung an. Bei höheren Insulinspiegeln wird die Glukoseaufnahme in das Gewebe verstärkt. Zusätzlich senkt GLP-1 die Glucagonfreisetzung aus den Alpha-Zellen des Pankreas. Verringerte Glucagonkonzentrationen führen zusammen mit erhöhten Insulinspiegeln zu einer verminderten hepatischen Glukoseproduktion. Dies führt zur Senkung der Blutglukosespiegel. Die Wirkungen von GLP-1 und GIP sind glukoseabhängig, so dass bei niedrigen Blutglukosespiegeln weder eine Stimulation der Insulinfreisetzung noch die Unterdrückung der Glucagonfreisetzung durch GLP-1 beobachtet werden. Sowohl für GLP-1 als auch GIP gilt, dass bei Glukoseanstieg über den Normalwert die Insulinfreisetzung verstärkt angeregt wird. GLP-1 beeinträchtigt zudem die normale Glucagonreaktion auf Hypoglykämien nicht. Die Aktivität von GLP-1 und GIP wird durch das Enzym DPP-4 begrenzt, welches die Inkretine rasch zu inaktiven Produkten abbaut. Sitagliptin verhindert den durch DPP-4 bedingten Abbau der Inkretine und erhöht somit die Plasmakonzentrationen der aktiven Formen von GLP-1 und GIP. Indem Sitagliptin die Spiegel aktiver Inkretine erhöht, steigert es die Insulinfreisetzung und senkt die Glucagonspiegel jeweils glukoseabhängig. Bei Typ-2-Diabetikern mit Hyperglykämie führen diese Veränderungen der Insulin- und Glucagonspiegel zu einer Reduzierung des Hämoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) und niedrigeren Nüchtern- und postprandialen Blutzuckerwerten. Der glukoseabhängige Wirkmechanismus von Sitagliptin unterscheidet sich von dem der Sulfonylharnstoffe, welche auch bei niedrigen Glukosespiegeln die Insulinfreisetzung erhöhen, was bei Typ-2-Diabetikern und gesunden Personen zu Hypoglykämien führen kann. 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.

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 (siehe Tabelle 2).

Zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Monotherapie mit Sitagliptin wurden zwei Studien durchgeführt. Die Behandlung mit Sitagliptin in einer Dosis von 100 mg einmal täglich als Monotherapie führte in zwei Studien, einer 18-wöchigen und einer 24-wöchigen, zu signifikanten Verbesserungen des HbA<sub>1c</sub>, der Nüchternblutzuckerwerte (FPG [*fasting plasma glucose*]) und postprandialen Blutzuckerwerte (2 Stunden PPG [*post-prandial glucose*]) im Vergleich zu Placebo. Verbesserungen der Surrogatmarker der Beta-Zell-Funktion, darunter HOMA-β (homeostatic model

assessment-β), Proinsulin/Insulin-Verhältnis und Messungen der Sensibilität der Beta-Zellen auf Basis des häufig erhobenen Glukose-Toleranztests, wurden beobachtet. Bei den Patienten unter Sitagliptin wurden Hypoglykämien in ähnlicher Häufigkeit wie unter Plazebo beobachtet. In keiner der Studien erhöhte sich das Körpergewicht unter Sitagliptin im Vergleich zu Studienbeginn, und im Vergleich zu einer geringen Gewichtsabnahme unter Plazebo.

In zwei 24-wöchigen Studien mit Sitagliptin als Add-on-Therapie, in einer Studie in Kombination mit Metformin und der anderen Studie in Kombination mit Pioglitazon, führte Sitagliptin 100 mg einmal täglich im Vergleich zu Plazebo zu signifikanten Verbesserungen der Blutzuckerkontrolle. Die Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert bei den Patienten unter Sitagliptin entsprach der bei den Patienten unter Plazebo. In diesen Studien wurden ähnliche Häufigkeiten von Hypoglykämien für Patienten unter Sitagliptin wie unter Plazebo berichtet.

Das Design einer 24-wöchigen plazebokontrollierten Studie diente der Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin (100 mg einmal täglich) in Verbindung mit Glimperid allein oder mit Glimperid in Kombination mit Metformin. Die zusätzliche Gabe von Sitagliptin zu Glimperid oder zu Glimperid mit Metformin führte zu signifikanten Verbesserungen der Blutzuckerkontrolle. Bei den Patienten unter Sitagliptin kam es zu einer leichten Gewichtszunahme im Vergleich zu den Patienten unter Plazebo.

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 der glykämischen 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.

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 Gabe von Sitagliptin zusätzlich zu Insulin führte zu signifikanten Verbesserungen der Blutzuckerkontrolle. Es kam in keiner der beiden Gruppen zu nennenswerten Gewichtsveränderungen im Vergleich zum Ausgangswert.

In einer 24-wöchigen, plazebokontrollierten, faktoriellen Studie zur initialen Kombinationstherapie mit Sitagliptin und Metformin wurden unter 50 mg Sitagliptin zweimal täglich in Kombination mit Metformin (500 mg oder 1.000 mg zweimal täglich) signifikante Verbesserungen der Parameter der Blutzuckerkontrolle im Vergleich zur jeweiligen Monotherapie beobachtet. Die Gewichtsabnahme unter der Kombinationstherapie mit Sitagliptin und Metformin war vergleichbar der unter Metformin allein oder unter Plazebo; bei den Patienten unter Sitagliptin allein blieb das Gewicht unverändert. Die Häufigkeit von Hypoglykämien war in allen Behandlungsgruppen ähnlich.

**Tabelle 2: HbA<sub>1c</sub>-Werte in plazebokontrollierten Monotherapie- und Kombinationstherapie-Studien\***

Studie	Mittlerer Ausgangswert des HbA <sub>1c</sub> (%)	Mittlere Veränderung des HbA <sub>1c</sub> (%) vom Ausgangswert †	Plazebo-korrigierte mittlere Veränderung des HbA <sub>1c</sub> (%) † (95% KI)
<b>Monotherapie-Studien</b>			
Sitagliptin 100 mg einmal täglich <sup>§</sup> (n=193)	8,0	-0,5	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,4)

Studie	Mittlerer Ausgangswert des HbA <sub>1c</sub> (%)	Mittlere Veränderung des HbA <sub>1c</sub> (%) vom Ausgangswert †	Plazebo-korrigierte mittlere Veränderung des HbA <sub>1c</sub> (%) † (95% KI)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich <sup>  </sup> (n=229)	8,0	-0,6	-0,8 <sup>‡</sup> (-1,0, -0,6)
<b>Kombinationstherapie-Studien</b>			
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer laufenden Metformin-Therapie <sup>  </sup> (n=453)	8,0	-0,7	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,5)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer laufenden Pioglitazon-Therapie <sup>  </sup> (n=163)	8,1	-0,9	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9, -0,5)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer laufenden Glimepirid-Therapie <sup>  </sup> (n=102)	8,4	-0,3	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,3)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer laufenden Therapie mit Glimepirid + Metformin <sup>  </sup> (n=115)	8,3	-0,6	-0,9 <sup>‡</sup> (-1,1, -0,7)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer laufenden Therapie mit Pioglitazon + Metformin <sup>#</sup> (n=152)	8,8	-1,2	-0,7 <sup>‡</sup> (-1,0, -0,5)
Initialtherapie (zweimal täglich) <sup>  </sup> : Sitagliptin 50 mg + Metformin 500 mg (n=183)	8,8	-1,4	-1,6 <sup>‡</sup> (-1,8, -1,3)
Initialtherapie (zweimal täglich) <sup>  </sup> : Sitagliptin 50 mg + Metformin 1000 mg (n=178)	8,8	-1,9	-2,1 <sup>‡</sup> (-2,3, -1,8)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer laufenden Insulintherapie (+/- Metformin) <sup>  </sup> : (n=305)	8,7	-0,6 <sup>¶</sup>	-0,6 <sup>‡,¶</sup> (-0,7, -0,4)

\* Population aller behandelten Patienten (eine Intent-to-treat Analyse).

† Die Mittelwerte wurden anhand vorheriger antidiabetischer Therapie und Ausgangswerten adjustiert.

‡ p<0,001 im Vergleich zu Plazebo oder zu Plazebo + Kombinationsbehandlung.

§ HbA<sub>1c</sub> (%) in Woche 18.

|| HbA<sub>1c</sub> (%) in Woche 24

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

¶ Least Square Mean = Mittelwerte, adjustiert für die Einnahme von Metformin bei Visite 1 (ja/nein), der Insulin-Anwendung bei Visite 1 (Mischinsulin vs. ungemischtes Insulin intermediär oder langwirkend) und Ausgangswerten. Der Interaktionstest, stratifiziert nach der Behandlung (Metformin- und Insulin-Anwendung), war nicht signifikant (p > 0,10).

Das Design einer 24-wöchigen aktiv-kontrollierten (Kontrollsubstanz Metformin) Studie diente der Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit von 100 mg Sitagliptin einmal täglich (n=528) im Vergleich zu Metformin (n=522) bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle durch Diät und Bewegung, die keine antihyperglykämische Therapie erhielten (mindestens 4 Monate ohne Therapie). Die mittlere Dosis von Metformin betrug ca. 1.900 mg pro Tag. Die Senkungen des HbA<sub>1c</sub>-Wertes vom Ausgangswert 7,2 % betragen -0,43 % unter Sitagliptin und -0,57 % unter Metformin

(nach per-Protokollanalyse). Die Gesamthäufigkeit der gastrointestinalen Nebenwirkungen, die dem Arzneimittel zugeschrieben wurden, betrug 2,7 % bei Patienten unter Sitagliptin im Vergleich zu 12,6 % bei Patienten unter Metformin. Die Hypoglykämiehäufigkeit war in den Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich (Sitagliptin 1,3 %, Metformin 1,9 %). Das Körpergewicht sank im Vergleich zu den Ausgangswerten in beiden Gruppen (Sitagliptin -0,6 kg, Metformin -1,9 kg).

In einer Vergleichsstudie zu 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<sub>1c</sub>-Wertes. 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, während es bei den mit Glipizid behandelten Patienten zu einer signifikanten Gewichtszunahme kam (-1,5 kg vs. +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. Der HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert lag bei 8,74 % 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. In Woche 24 wurde die tägliche Insulindosis bei Patienten unter Sitagliptin um 19 IU/Tag und bei Patienten unter Plazebo um 24 IU/Tag erhöht. Die Reduktion des HbA<sub>1c</sub> bei Patienten unter Sitagliptin und Insulin (mit oder ohne Metformin) betrug -1,31 % im Vergleich zu -0,87 % bei Patienten unter Plazebo und Insulin (mit oder ohne Metformin), was einer Differenz von -0,45 % [95 % KI: -0,60; -0,29] entsprach. Die Inzidenz von Hypoglykämien betrug 25,2 % bei Patienten unter Sitagliptin und Insulin (mit oder ohne Metformin) und 36,8 % bei Patienten unter Plazebo und Insulin (mit oder ohne Metformin). Der Unterschied kam hauptsächlich durch den höheren Prozentsatz von Patienten mit drei oder mehr Hypoglykämie-Episoden (9,4 % vs. 19,1 %) in der Plazebogruppe zustande. Es gab keinen Unterschied in der Inzidenz schwerer Hypoglykämien.

Eine Studie, die mit Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung durchgeführt wurde, diente zum Vergleich von Sitagliptin in Dosierungen von 25 oder 50 mg einmal täglich mit Glipizid in Dosierungen von 2,5 bis 20 mg/Tag. Diese Studie schloss 423 Patienten mit chronischer Nierenfunktionsstörung ein (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 50 ml/min). Nach 54 Wochen ergab sich unter Sitagliptin eine mittlere Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Wertes von -0,76 % und unter Glipizid eine mittlere Reduktion von -0,64 % vom Ausgangswert (Per-Protokoll-Analyse). In dieser Studie entsprachen Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Sitagliptin in Dosierungen von 25 oder 50 mg einmal täglich im Allgemeinen dem in anderen Monotherapiestudien bei Patienten mit normaler Nierenfunktion beobachteten Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil. Die Häufigkeit von Hypoglykämien in der Gruppe unter Sitagliptin war signifikant niedriger (6,2 %) als in der Gruppe unter Glipizid (17,0 %). Zwischen den Gruppen ergab sich auch bezüglich der Änderung des Körpergewichts vom Ausgangswert eine signifikante Differenz (Sitagliptin -0,6 kg; Glipizid +1,2 kg).

In einer anderen Studie mit 129 dialysepflichtigen Patienten mit Nierenfunktionsstörung im Endstadium (ESRD) wurde 25 mg Sitagliptin einmal täglich mit 2,5 bis 20 mg/Tag Glipizid verglichen.

Nach 54 Wochen ergab sich unter Sitagliptin eine mittlere Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Wertes von -0,72 % und unter Glipizid eine mittlere Reduktion von -0,87 % vom Ausgangswert.

In dieser Studie entsprachen Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von 25 mg Sitagliptin einmal täglich im Allgemeinen dem in anderen Monotherapiestudien bei Patienten mit normaler Nierenfunktion

beobachteten Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil. Die Häufigkeit von Hypoglykämien war zwischen beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich (Sitagliptin 6,3 %; Glipizid 10,8 %)

Eine weitere Studie mit 91 Patienten mit Diabetes Typ 2 und chronischer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) zeigte, dass die Sicherheit und die Verträglichkeit einer Behandlung mit 25 oder 50 mg Sitagliptin einmal täglich im Allgemeinen der Sicherheit und Verträglichkeit einer Behandlung mit Plazebo vergleichbar war. Darüber hinaus ähnelten nach 12 Wochen die durchschnittlichen Absenkungen der HbA<sub>1c</sub>-Werte (Sitagliptin -0,59 %; Plazebo -0,18 %) und der Nüchtern-Blutglukosekonzentration (FPG) (Sitagliptin -25,5 mg/dl; Plazebo -3,0 mg/dl) den Werten, die in anderen Monotherapiestudien bei Patienten mit normaler Nierenfunktion beobachtet wurden (siehe Abschnitt 5.2).

Die TECOS-Studie war eine randomisierte Studie mit 14.671 Patienten in der „Intention-to treat Population“ mit einem HbA<sub>1c</sub>-Wert von  $\geq 6,5$  bis 8,0 % und manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die zusätzlich zur Standardversorgung, die hinsichtlich HbA<sub>1c</sub>-Zielwert und kardiovaskulärer Risikofaktoren den lokalen Therapierichtlinien angepasst war, entweder mit Sitagliptin 100 mg pro Tag (7.332 Patienten) (oder 50 mg pro Tag, falls die eGFR zu Studienbeginn bei  $\geq 30$  und < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lag) oder mit Plazebo (7.339 Patienten) behandelt wurden. Patienten mit einer eGFR von < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Die Studienpopulation schloss 2.004 Patienten  $\geq 75$  Jahre und 3.324 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ein.

Im Verlauf der Studie betrug die geschätzte mittlere Gesamtdifferenz (SD, Standardabweichung) der HbA<sub>1c</sub>-Werte zwischen der Sitagliptin- und der Plazebogruppe 0,29 % (0,01), 95 % KI (-0,32; -0,27); p < 0,001.

Der primäre kardiovaskuläre Endpunkt setzte sich zusammen aus erstmaligem Auftreten von kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall oder Krankenhauseinweisung aufgrund instabiler Angina pectoris. Sekundäre kardiovaskuläre Endpunkte umfassten das erstmalige Auftreten von kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall; das erstmalige Auftreten eines der Einzel-Komponenten des primären kombinierten Endpunktes; Mortalität jeglicher Ursache und Krankenhauseinweisung aufgrund von Herzinsuffizienz.

Nach einem medianen Follow-up von 3 Jahren zeigte sich, dass bei Patienten mit Typ-2-Diabetes die Gabe von Sitagliptin zusätzlich zur üblichen Standardversorgung das Risiko schwerer kardiovaskulärer Ereignisse oder das Risiko einer Krankenhauseinweisung aufgrund von Herzinsuffizienz im Vergleich zur üblichen Standardversorgung ohne Gabe von Sitagliptin nicht erhöhte (siehe Tabelle 3).

**Tabelle 3: Inzidenzraten der kombinierten kardiovaskulären Endpunkte sowie wesentlicher sekundärer Endpunkte**

	Sitagliptin 100 mg		Plazebo		Hazard Ratio (95 % KI)	p-Wert <sup>†</sup>
	n (%)	Inzidenzrate pro 100 Patientenjahre*	n (%)	Inzidenzrate pro 100 Patientenjahre*		
<b>Analyse der Intention-to-Treat Population</b>						
<b>Anzahl der Patienten</b>	7.332		7.339			
<b>Primärer kombinierter Endpunkt</b> (Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall oder Krankenhauseinweisung aufgrund instabiler Angina pectoris)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	< 0,001

	Sitagliptin 100 mg		Plazebo		Hazard Ratio (95 % KI)	p-Wert <sup>†</sup>
	n (%)	Inzidenzrate pro 100 Patientenjahre*	n (%)	Inzidenzrate pro 100 Patientenjahre*		
<b>Sekundärer kombinierter Endpunkt</b> (Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	< 0,001
<b>Sekundärer Endpunkt</b>						
Kardiovaskulärer Tod	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Myokardinfarkt gesamt (tödlich und nicht-tödlich)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Schlaganfall gesamt (tödlich und nicht-tödlich)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Krankenhauseinweisung aufgrund instabiler Angina pectoris	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Tod jeglicher Ursache	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Krankenhauseinweisung aufgrund von Herzinsuffizienz <sup>‡</sup>	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

\* Die Inzidenzrate pro 100 Patientenjahre wird berechnet als  $100 \times (\text{Gesamtanzahl der Patienten mit } \geq 1 \text{ Ereignis innerhalb des in Frage kommenden Expositionszeitraums pro Gesamt-Patientenjahre des Nachbeobachtungszeitraums})$ .

<sup>†</sup> Basiert auf einem Cox-Modell mit Stratifizierung nach Region. Bei den kombinierten Endpunkten beziehen sich die p-Werte auf eine Testung auf Nicht-Unterlegenheit zum Beleg einer Hazard Ratio von weniger als 1,3. Bei allen anderen Endpunkten beziehen sich die p-Werte auf einen Test auf Unterschiede bezüglich der Hazard Ratios.

<sup>‡</sup> Die Analyse der Krankenhauseinweisungen aufgrund von Herzinsuffizienz wurde hinsichtlich Herzinsuffizienz in der Anamnese bei Studieneinschluss adjustiert.

## Kinder und Jugendliche

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

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Nach oraler Gabe einer 100-mg-Dosis an gesunde Probanden wurde Sitagliptin schnell resorbiert, wobei die Spitzenplasmakonzentrationen (mediane  $T_{\max}$ ) 1-4 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 Xelevia unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

Die Plasma-AUC von Sitagliptin stieg proportional mit der Dosis an. Für die  $C_{\max}$  und die  $C_{24 \text{ h}}$  wurde keine Dosisproportionalität festgestellt (die  $C_{\max}$  stieg mehr, die  $C_{24 \text{ h}}$  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 [<sup>14</sup>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 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 [<sup>14</sup>C]markierten oralen Sitagliptin-Dosis an gesunde Probanden wurden ca. 100 % der verabreichten 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<sub>50</sub> = 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 Nierenfunktionsstörung mit gesunden Probanden als Kontrolle verglichen. Die Studie untersuchte Patienten mit leichten, mäßigen und schweren Nierenfunktionsstörungen, sowie dialysepflichtige Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD). Darüber hinaus wurden die Auswirkungen der Nierenfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Sitagliptin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und leichter, mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (einschließlich ESRD) mittels populations-pharmakokinetischer Analysen untersucht.

Im Vergleich zu der Kontrollgruppe gesunder Probanden kam es bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (GFR  $\geq$  60 bis  $<$  90 ml/min) zu einem ca. 1,2-fachen und bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (GFR  $\geq$  45 bis  $<$  60 ml/min) zu einem ca. 1,6-fachen Anstieg der Plasma-AUC von Sitagliptin. Da Anstiege dieser Größenordnung klinisch nicht relevant sind, ist eine Dosisanpassung bei diesen Patienten nicht erforderlich.

Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (GFR  $\geq$  30 bis  $<$  45 ml/min) kam es zu einem ca. 2-fachen Anstieg, bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR  $<$  30 ml/min) einschließlich dialysepflichtiger Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium kam es zu einem ca. 4-fachen Anstieg der Plasma-AUC von Sitagliptin. Sitagliptin wurde durch Hämodialyse in geringem Umfang entfernt (13,5 % durch 3-4-stündige Hämodialyse, die 4 Stunden nach Einnahme begonnen wurde). Um Sitagliptin-Plasmakonzentrationen zu erreichen, die denjenigen von Patienten

mit normaler Nierenfunktion entsprechen, werden für Patienten mit einer GFR < 45 ml/min geringere Dosierungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

#### *Leberfunktionsstörung*

Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score  $\leq 9$ ) benötigen keine Dosisanpassung. Es gibt keine klinischen Erfahrungen mit Xelevia 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.

#### *Kinder und Jugendliche*

Es wurden keine Studien mit Xelevia 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.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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 (Schwellenwert) dem 19-Fachen der humantherapeutischen Expositionsdosis entsprach. Bei Ratten wurden Fehlbildungen der Schneidezähne bei der 67-fachen klinischen Expositionsdosis 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 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 bei 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).

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose (E 460)  
Calciumhydrogenphosphat (E 341)  
Croscarmellose-Natrium (E 468)  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (E 470b)  
Natriumstearyl fumarat (Ph. Eur.)

#### Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol)  
Macrogol (3350)  
Talkum (E 553b)  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)  
Eisen(III)-oxid (E 172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Opake Blisterpackungen (PVC/PE/PVDC und Aluminium). Packungen zu 14, 28, 30, 56, 84, 90 oder 98 Filmtabletten sowie 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 beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/382/013  
EU/1/07/382/014  
EU/1/07/382/015  
EU/1/07/382/016  
EU/1/07/382/017  
EU/1/07/382/018  
EU/1/07/382/023  
EU/1/07/382/024

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. März 2007  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Januar 2012

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Shotton Lane, Cramlington  
Northumberland NE23 3JU  
Vereinigtes Königreich

Merck Sharp & Dohme BV  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Niederlande

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**



## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xelevia 25 mg Filmtabletten  
Sitagliptin

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Sitagliptinphosphat 1 H<sub>2</sub>O entsprechend 25 mg Sitagliptin.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten  
28 Filmtabletten  
30 Filmtabletten  
56 Filmtabletten  
84 Filmtabletten  
90 Filmtabletten  
98 Filmtabletten  
50 x 1 Filmtabletten

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/382/001 14 Filmtabletten  
EU/1/07/382/002 28 Filmtabletten  
EU/1/07/382/019 30 Filmtabletten  
EU/1/07/382/003 56 Filmtabletten  
EU/1/07/382/004 84 Filmtabletten  
EU/1/07/382/020 90 Filmtabletten  
EU/1/07/382/005 98 Filmtabletten  
EU/1/07/382/006 50 x 1 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Xelevia 25 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:

SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTER**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Xelevia 25 mg Tabletten  
Sitagliptin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

MSD

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:  
**EXP:**

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.  
**Lot**

**5. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Xelevia 50 mg Filmtabletten  
Sitagliptin

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält Sitagliptinphosphat 1 H<sub>2</sub>O entsprechend 50 mg Sitagliptin.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

14 Filmtabletten  
28 Filmtabletten  
30 Filmtabletten  
56 Filmtabletten  
84 Filmtabletten  
90 Filmtabletten  
98 Filmtabletten  
50 x 1 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/382/007 14 Filmtabletten  
EU/1/07/382/008 28 Filmtabletten  
EU/1/07/382/021 30 Filmtabletten  
EU/1/07/382/009 56 Filmtabletten  
EU/1/07/382/010 84 Filmtabletten  
EU/1/07/382/022 90 Filmtabletten  
EU/1/07/382/011 98 Filmtabletten  
EU/1/07/382/012 50 x 1 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Xelevia 50 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:

SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTER**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Xelevia 50 mg Tabletten  
Sitagliptin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

MSD

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**EXP:**

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**Lot**

**5. WEITERE ANGABEN**



**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Xelevia 100 mg Filmtabletten  
Sitagliptin

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält Sitagliptinphosphat 1 H<sub>2</sub>O entsprechend 100 mg Sitagliptin.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

14 Filmtabletten  
28 Filmtabletten  
30 Filmtabletten  
56 Filmtabletten  
84 Filmtabletten  
90 Filmtabletten  
98 Filmtabletten  
50 x 1 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/382/013 14 Filmtabletten  
EU/1/07/382/014 28 Filmtabletten  
EU/1/07/382/023 30 Filmtabletten  
EU/1/07/382/015 56 Filmtabletten  
EU/1/07/382/016 84 Filmtabletten  
EU/1/07/382/024 90 Filmtabletten  
EU/1/07/382/017 98 Filmtabletten  
EU/1/07/382/018 50 x 1 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Xelevia 100 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:

SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTER**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Xelevia 100 mg Tabletten  
Sitagliptin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

MSD

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**EXP:**

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**Lot**

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Xelevia 25 mg Filmtabletten

Wirkstoff: Sitagliptin

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Xelevia und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xelevia beachten?
3. Wie ist Xelevia einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Xelevia aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Xelevia und wofür wird es angewendet?

Xelevia enthält den Wirkstoff Sitagliptin und gehört zu einer Klasse von Arzneimitteln, die bei der Zuckerkrankheit eingenommen werden. Diese Arzneimittelklasse wird als DPP4-Hemmer (*Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren*) bezeichnet und dient zur Blutzuckerregulierung bei zuckerkranken erwachsenen Patienten mit *Typ-2-Diabetes*.

Dieses Arzneimittel trägt dazu bei, den nach einer Mahlzeit gebildeten Insulinspiegel zu erhöhen und senkt die vom Körper produzierte Zuckermenge.

Ihr Arzt hat Ihnen dieses Arzneimittel zur Blutzuckersenkung verordnet, da aufgrund Ihres Typ-2-Diabetes Ihr Blutzuckerspiegel zu hoch ist. Dieses Arzneimittel kann allein oder in Kombination mit bestimmten anderen Arzneimitteln zur Blutzuckersenkung (Insulin, Metformin, Sulfonylharnstoffe oder Glitazone) angewendet werden, die Sie möglicherweise bereits zur Behandlung Ihrer Zuckerkrankheit erhalten. Bitte halten Sie zusätzlich das mit Ihrem Arzt vereinbarte Ernährungs- und Bewegungsprogramm ein.

#### Was ist ein Typ-2-Diabetes?

Typ-2-Diabetes ist eine Erkrankung, bei der Ihr Körper das Bauchspeicheldrüsenhormon "Insulin" nicht in genügender Menge herstellt und dieses nicht ausreichend wirkungsvoll in den Stoffwechsel eingreifen kann. Ihr Körper produziert eventuell auch zu viel Zucker. In diesen Fällen steigt der Blutzuckerspiegel (Glukose im Blut) an. Dies kann zu schwerwiegenden gesundheitlichen Folgeschäden führen, wie z. B. Erkrankungen des Herzens, der Nieren, Erblindung und Amputation.

## 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xelevia beachten?

### **Xelevia darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Sitagliptin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Fälle von Bauchspeicheldrüsenentzündung (*Pankreatitis*) wurden bei Patienten beobachtet, die Xelevia einnahmen (siehe Abschnitt 4).

Falls bei Ihnen Blasen auf der Haut auftreten, kann dies ein Anzeichen einer Erkrankung, die als bullöses Pemphigoid bezeichnet wird, sein. Ihr Arzt kann Sie auffordern, Xelevia abzusetzen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Erkrankungen haben oder hatten:

- eine Erkrankung der Bauchspeicheldrüse (wie beispielsweise eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse (*Pankreatitis*)),
- Gallensteine, Alkoholabhängigkeit oder sehr hohe Blutfettwerte (insbesondere *Triglyzeride*). Diese Bedingungen können Ihr Risiko für das Auftreten einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse erhöhen (siehe Abschnitt 4).
- die als Diabetes mellitus Typ-1 (insulinabhängiger Diabetes) bezeichnete Zuckerkrankheit.
- eine Komplikation der Zuckerkrankheit mit hohen Blutzuckerspiegeln, schnellem Gewichtsverlust, Übelkeit oder Erbrechen (*diabetische Ketoazidose*).
- alle gegenwärtigen und vergangenen Nierenfunktionsstörungen in Ihrer Krankengeschichte.
- eine allergische Reaktion auf Xelevia (siehe Abschnitt 4).

Es ist unwahrscheinlich, dass dieses Arzneimittel zu einer Unterzuckerung (*Hypoglykämie*) führt, da es bei niedrigem Blutzuckerspiegel nicht wirkt. Wenn Sie dieses Arzneimittel jedoch zusammen mit einem Sulfonylharnstoff-haltigen Arzneimittel oder mit Insulin anwenden, kann Ihr Blutzucker stark abfallen (*Hypoglykämie*). Möglicherweise wird Ihr Arzt die Dosis Ihres Sulfonylharnstoff-haltigen Arzneimittels oder Insulins verringern.

### **Kinder und Jugendliche**

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel sicher und wirksam ist, wenn es bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet wird.

### **Einnahme von Xelevia zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Informieren Sie Ihren Arzt insbesondere, wenn Sie Digoxin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen und anderen Herzerkrankungen) einnehmen. Der Digoxinspiegel in Ihrem Blut muss bei Einnahme zusammen mit Xelevia möglicherweise überprüft werden.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Sie sollten dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft nicht einnehmen.

Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch übergeht. Daher sollten Sie dieses Arzneimittel nicht einnehmen, wenn Sie stillen bzw. stillen wollen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Dieses Arzneimittel hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch sollte beachtet werden, dass über Schwindel und Schläfrigkeit berichtet wurde, was Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen kann.

Bei Einnahme dieses Arzneimittels in Kombination mit sog. Sulfonylharnstoffen oder mit Insulin kann es zu einer Unterzuckerung (*Hypoglykämie*) kommen, die Ihre Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen sowie eine Tätigkeit ohne sicheren Stand beeinflussen kann.

### **3. Wie ist Xelevia einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die übliche empfohlene Dosis beträgt:

- 100-mg
- einmal täglich
- zum Einnehmen.

Falls Sie an einer Nierenerkrankung leiden, kann Ihr Arzt Ihnen eine niedrigere Dosierung (wie z. B. 25 mg oder 50 mg) verordnen.

Sie können dieses Arzneimittel unabhängig von der Nahrungsaufnahme einnehmen.

Ihr Arzt kann Ihnen dieses Arzneimittel allein oder mit bestimmten anderen Arzneimitteln zur Blutzuckersenkung verordnen.

Diät und körperliche Betätigung können Ihren Körper unterstützen, den Blutzucker besser zu verwerten. Daher ist es wichtig, während der Einnahme von Xelevia die vom Arzt empfohlene Diät und Bewegung einzuhalten.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Xelevia eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie mehr als die verordnete Dosierung eingenommen haben, wenden Sie sich sofort an einen Arzt.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Xelevia vergessen haben**

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, holen Sie diese nach, sobald Sie sich daran erinnern. Wenn Sie Ihr Versäumnis erst beim nächsten Einnahmezeitpunkt bemerken, lassen Sie die vergessene Dosis aus und setzen Sie dann die Einnahme wie verordnet fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis dieses Arzneimittels ein.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Xelevia abbrechen**

Fahren Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels so lange fort, wie Ihr Arzt es Ihnen verschreibt, damit Sie weiterhin dazu beitragen können Ihren Blutzuckerspiegel zu kontrollieren. Sie sollten die Einnahme dieses Arzneimittels nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt abbrechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.



#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

STOPPEN Sie die Einnahme von Xelevia und wenden Sie sich sofort an einen Arzt, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken:

- starke und anhaltende Schmerzen im Bauchraum (Bereich des Oberbauches), die in den Rücken ausstrahlen können, sowie mit oder ohne Übelkeit und Erbrechen, da dies Anzeichen für eine entzündliche Bauchspeicheldrüse (*Pankreatitis*) sein können.

Wenn Sie eine schwerwiegende, allergische Reaktion entwickeln (Häufigkeit nicht bekannt) mit Hautausschlag, Nesselsucht (nässender und juckender Hautausschlag), Blasen auf der Haut/Hautabschälungen, Schwellungen von Gesicht, Lippen, Zunge oder Rachen, die zu Atem- oder Schluckbeschwerden führen können, nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht weiter ein und wenden Sie sich sofort an einen Arzt. Ihr Arzt kann Ihnen Arzneimittel gegen Ihre allergische Reaktion verschreiben und ein anderes Arzneimittel gegen Ihre Zuckerkrankheit (*Typ-2-Diabetes*) verordnen.

Bei einigen Patienten kam es zu folgenden Nebenwirkungen, wenn sie Sitagliptin, den Wirkstoff von Xelevia, zusätzlich zu einer laufenden Behandlung mit Metformin einnahmen:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Anwendern betreffen): erniedrigter Blutzucker (*Hypoglykämie*), Übelkeit, Blähungen, Erbrechen

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Anwendern betreffen): Magenschmerzen, Durchfall, Verstopfung, Schläfrigkeit

Bei einigen Patienten kam es zu unterschiedlichen Arten von Magenbeschwerden, wenn die Behandlung mit Sitagliptin und Metformin gleichzeitig begonnen wurde (Häufigkeit ist „häufig“).

Bei einigen Patienten kam es während der Einnahme von Sitagliptin mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin zu folgenden Nebenwirkungen:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Anwendern betreffen): erniedrigter Blutzucker (*Hypoglykämie*)

Häufig: Verstopfung

Bei einigen Patienten kam es während der Einnahme von Sitagliptin mit Pioglitazon zu folgenden Nebenwirkungen:

Häufig: Blähungen, Schwellungen an den Händen oder Beinen.

Bei einigen Patienten kam es während der Einnahme von Sitagliptin mit Pioglitazon und Metformin zu folgenden Nebenwirkungen:

Häufig: Schwellungen an Händen oder Beinen

Bei einigen Patienten kam es während der Einnahme von Sitagliptin in Kombination mit der Anwendung von Insulin (mit oder ohne Metformin) zu folgenden Nebenwirkungen:

Häufig: grippeähnliche Beschwerden

Gelegentlich: trockener Mund

Bei einigen Patienten kam es in klinischen Studien während der Einnahme von Sitagliptin als einziges blutzuckersenkendes Arzneimittel oder nach Markteinführung unter der Einnahme von Xelevia als einziges blutzuckersenkendes Arzneimittel und/oder in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln zu folgenden Nebenwirkungen:

Häufig: erniedrigter Blutzucker (*Hypoglykämie*), Kopfschmerzen, Infektion der oberen Atemwege, verstopfte oder laufende Nase und Halsschmerzen, degenerative Gelenkerkrankung (*Osteoarthritis*), Schmerzen in den Armen oder Beinen

Gelegentlich: Schwindel, Verstopfung, Juckreiz

Häufigkeit nicht bekannt: Nierenfunktionsstörungen (in manchen Fällen wurde eine Blutwäsche [*Dialyse*] erforderlich), Erbrechen, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Rückenschmerzen,

interstitielle Lungenkrankheit, bullöses Pemphigoid (eine Form der blasenbildenden Erkrankungen der Haut)

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Xelevia aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung (Durchdrückpackung) und dem Umkarton nach „Verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie das Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker oder bei Ihrem örtlichen Entsorger, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Xelevia enthält**

- Der Wirkstoff ist Sitagliptin. Jede Filmtablette enthält Sitagliptinphosphat 1 H<sub>2</sub>O entsprechend 25 mg Sitagliptin.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Im Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose (E 460), Calciumhydrogenphosphat (E 341), Croscarmellose-Natrium (E 468), Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (E 470b) und Natriumstearyl fumarat (Ph. Eur.). Der Filmüberzug enthält Poly(vinylalkohol), Macrogol (3350), Talkum (E 553b), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172) und Eisen(III)-oxid (E 172).

### **Wie Xelevia aussieht und Inhalt der Packung**

Runde, rosafarbene Filmtablette mit der Aufschrift „221“ auf einer Seite.

Lichtundurchlässige Blisterpackungen (PVC/PE/PVDC und Aluminium).

Packungen zu 14, 28, 30, 56, 84, 90 oder 98 Filmtabletten sowie 50 x 1 Filmtabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Shotton Lane, Cramlington  
Northumberland NE23 3JU  
Vereinigtes Königreich

Merck Sharp & Dohme BV  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Niederlande

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32 (0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

**България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 4482 4000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

BERLIN-CHEMIE AG  
Tel: +49 (0) 30 67070

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: + 30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Ferrer Internacional, S.A.  
Tel: +34 93 600 37 00  
medicaldep@ferrergrupo.com

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32 (0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**Magyarország**

Egis Gyógyszergyár Zrt.  
Tel.: + 36 1 803 55 55  
mailbox@egis.hu

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme BV  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

POLPHARMA Biuro Handlowe Sp. z o.o.  
Tel. +48 22 364 61 01

**France**

Pierre Fabre Médicament  
Tél: +33 (0) 1 49 10 80 00

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 66 11 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Neopharmed Gentili S.r.l.  
Tel: +39 02891321  
regulatory@mediolanum-farma.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Portugal**

LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos  
Farmacêuticos, SA  
Tel: +351 800204661  
medinfar@medinfar.pt

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204 201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

Orion Oyj  
Puh./Tel: +358 10 4261

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}.**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Xelevia 50 mg Filmtabletten

Wirkstoff: Sitagliptin

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Xelevia und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xelevia beachten?
3. Wie ist Xelevia einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Xelevia aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Xelevia und wofür wird es angewendet?

Xelevia enthält den Wirkstoff Sitagliptin und gehört zu einer Klasse von Arzneimitteln, die bei der Zuckerkrankheit eingenommen werden. Diese Arzneimittelklasse wird als DPP4-Hemmer (*Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren*) bezeichnet und dient zur Blutzuckerregulierung bei zuckerkranken erwachsenen Patienten mit *Typ-2-Diabetes*.

Dieses Arzneimittel trägt dazu bei, den nach einer Mahlzeit gebildeten Insulinspiegel zu erhöhen und senkt die vom Körper produzierte Zuckermenge.

Ihr Arzt hat Ihnen dieses Arzneimittel zur Blutzuckersenkung verordnet, da aufgrund Ihres Typ-2-Diabetes Ihr Blutzuckerspiegel zu hoch ist. Dieses Arzneimittel kann allein oder in Kombination mit bestimmten anderen Arzneimitteln zur Blutzuckersenkung (Insulin, Metformin, Sulfonylharnstoffe oder Glitazone) angewendet werden, die Sie möglicherweise bereits zur Behandlung Ihrer Zuckerkrankheit erhalten. Bitte halten Sie zusätzlich das mit Ihrem Arzt vereinbarte Ernährungs- und Bewegungsprogramm ein.

#### Was ist ein Typ-2-Diabetes?

Typ-2-Diabetes ist eine Erkrankung, bei der Ihr Körper das Bauchspeicheldrüsenhormon "Insulin" nicht in genügender Menge herstellt und dieses nicht ausreichend wirkungsvoll in den Stoffwechsel eingreifen kann. Ihr Körper produziert eventuell auch zu viel Zucker. In diesen Fällen steigt der Blutzuckerspiegel (Glukose im Blut) an. Dies kann zu schwerwiegenden gesundheitlichen Folgeschäden führen, wie z. B. Erkrankungen des Herzens, der Nieren, Erblindung und Amputation.

## 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xelevia beachten?

### **Xelevia darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Sitagliptin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Fälle von Bauchspeicheldrüsenentzündung (*Pankreatitis*) wurden bei Patienten beobachtet, die Xelevia einnahmen (siehe Abschnitt 4).

Falls bei Ihnen Blasen auf der Haut auftreten, kann dies ein Anzeichen einer Erkrankung, die als bullöses Pemphigoid bezeichnet wird, sein. Ihr Arzt kann Sie auffordern, Xelevia abzusetzen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Erkrankungen haben oder hatten:

- eine Erkrankung der Bauchspeicheldrüse (wie beispielsweise eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse (*Pankreatitis*)),
- Gallensteine, Alkoholabhängigkeit oder sehr hohe Blutfettwerte (insbesondere *Triglyzeride*). Diese Bedingungen können Ihr Risiko für das Auftreten einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse erhöhen (siehe Abschnitt 4).
- die als Diabetes mellitus Typ-1 (insulinabhängiger Diabetes) bezeichnete Zuckerkrankheit.
- eine Komplikation der Zuckerkrankheit mit hohen Blutzuckerspiegeln, schnellem Gewichtsverlust, Übelkeit oder Erbrechen (*diabetische Ketoazidose*).
- alle gegenwärtigen und vergangenen Nierenfunktionsstörungen in Ihrer Krankengeschichte.
- eine allergische Reaktion auf Xelevia (siehe Abschnitt 4).

Es ist unwahrscheinlich, dass dieses Arzneimittel zu einer Unterzuckerung (*Hypoglykämie*) führt, da es bei niedrigem Blutzuckerspiegel nicht wirkt. Wenn Sie dieses Arzneimittel jedoch zusammen mit einem Sulfonylharnstoff-haltigen Arzneimittel oder mit Insulin anwenden, kann Ihr Blutzucker stark abfallen (*Hypoglykämie*). Möglicherweise wird Ihr Arzt die Dosis Ihres Sulfonylharnstoff-haltigen Arzneimittels oder Insulins verringern.

### **Kinder und Jugendliche**

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel sicher und wirksam ist, wenn es bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet wird.

### **Einnahme von Xelevia zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Informieren Sie Ihren Arzt insbesondere, wenn Sie Digoxin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen und anderen Herzerkrankungen) einnehmen. Der Digoxinspiegel in Ihrem Blut muss bei Einnahme zusammen mit Xelevia möglicherweise überprüft werden.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Sie sollten dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft nicht einnehmen.

Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch übergeht. Daher sollten Sie dieses Arzneimittel nicht einnehmen, wenn Sie stillen bzw. stillen wollen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Dieses Arzneimittel hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch sollte beachtet werden, dass über Schwindel und Schläfrigkeit berichtet wurde, was Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen kann.

Bei Einnahme dieses Arzneimittels in Kombination mit sog. Sulfonylharnstoffen oder mit Insulin kann es zu einer Unterzuckerung (*Hypoglykämie*) kommen, die Ihre Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen sowie eine Tätigkeit ohne sicheren Stand beeinflussen kann.

### **3. Wie ist Xelevia einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die übliche empfohlene Dosis beträgt:

- 100-mg
- einmal täglich
- zum Einnehmen.

Falls Sie an einer Nierenerkrankung leiden, kann Ihr Arzt Ihnen eine niedrigere Dosierung (wie z. B. 25 mg oder 50 mg) verordnen.

Sie können dieses Arzneimittel unabhängig von der Nahrungsaufnahme einnehmen.

Ihr Arzt kann Ihnen dieses Arzneimittel allein oder mit bestimmten anderen Arzneimitteln zur Blutzuckersenkung verordnen.

Diät und körperliche Betätigung können Ihren Körper unterstützen, den Blutzucker besser zu verwerten. Daher ist es wichtig, während der Einnahme von Xelevia die vom Arzt empfohlene Diät und Bewegung einzuhalten.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Xelevia eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie mehr als die verordnete Dosierung eingenommen haben, wenden Sie sich sofort an einen Arzt.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Xelevia vergessen haben**

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, holen Sie diese nach, sobald Sie sich daran erinnern. Wenn Sie Ihr Versäumnis erst beim nächsten Einnahmezeitpunkt bemerken, lassen Sie die vergessene Dosis aus und setzen Sie dann die Einnahme wie verordnet fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis dieses Arzneimittels ein.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Xelevia abbrechen**

Fahren Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels so lange fort, wie Ihr Arzt es Ihnen verschreibt, damit Sie weiterhin dazu beitragen können Ihren Blutzuckerspiegel zu kontrollieren. Sie sollten die Einnahme dieses Arzneimittels nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt abbrechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

STOPPEN Sie die Einnahme von Xelevia und wenden Sie sich sofort an einen Arzt, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken:

- starke und anhaltende Schmerzen im Bauchraum (Bereich des Oberbauches), die in den Rücken ausstrahlen können, sowie mit oder ohne Übelkeit und Erbrechen, da dies Anzeichen für eine entzündliche Bauchspeicheldrüse (*Pankreatitis*) sein können.

Wenn Sie eine schwerwiegende, allergische Reaktion entwickeln (Häufigkeit nicht bekannt) mit Hautausschlag, Nesselsucht (nässender und juckender Hautausschlag), Blasen auf der Haut/Hautabschälungen, Schwellungen von Gesicht, Lippen, Zunge oder Rachen, die zu Atem- oder Schluckbeschwerden führen können, nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht weiter ein und wenden Sie sich sofort an einen Arzt. Ihr Arzt kann Ihnen Arzneimittel gegen Ihre allergische Reaktion verschreiben und ein anderes Arzneimittel gegen Ihre Zuckerkrankheit (*Typ-2-Diabetes*) verordnen.

Bei einigen Patienten kam es zu folgenden Nebenwirkungen, wenn sie Sitagliptin, den Wirkstoff von Xelevia, zusätzlich zu einer laufenden Behandlung mit Metformin einnahmen:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Anwendern betreffen): erniedrigter Blutzucker (*Hypoglykämie*), Übelkeit, Blähungen, Erbrechen

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Anwendern betreffen): Magenschmerzen, Durchfall, Verstopfung, Schläfrigkeit

Bei einigen Patienten kam es zu unterschiedlichen Arten von Magenbeschwerden, wenn die Behandlung mit Sitagliptin und Metformin gleichzeitig begonnen wurde (Häufigkeit ist „häufig“).

Bei einigen Patienten kam es während der Einnahme von Sitagliptin mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin zu folgenden Nebenwirkungen:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Anwendern betreffen): erniedrigter Blutzucker (*Hypoglykämie*)

Häufig: Verstopfung

Bei einigen Patienten kam es während der Einnahme von Sitagliptin mit Pioglitazon zu folgenden Nebenwirkungen:

Häufig: Blähungen, Schwellungen an den Händen oder Beinen.

Bei einigen Patienten kam es während der Einnahme von Sitagliptin mit Pioglitazon und Metformin zu folgenden Nebenwirkungen:

Häufig: Schwellungen an Händen oder Beinen

Bei einigen Patienten kam es während der Einnahme von Sitagliptin in Kombination mit der Anwendung von Insulin (mit oder ohne Metformin) zu folgenden Nebenwirkungen:

Häufig: grippeähnliche Beschwerden

Gelegentlich: trockener Mund

Bei einigen Patienten kam es in klinischen Studien während der Einnahme von Sitagliptin als einziges blutzuckersenkendes Arzneimittel oder nach Markteinführung unter der Einnahme von Xelevia als einziges blutzuckersenkendes Arzneimittel und/oder in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln zu folgenden Nebenwirkungen:

Häufig: erniedrigter Blutzucker (*Hypoglykämie*), Kopfschmerzen, Infektion der oberen Atemwege, verstopfte oder laufende Nase und Halsschmerzen, degenerative Gelenkerkrankung (*Osteoarthritis*), Schmerzen in den Armen oder Beinen

Gelegentlich: Schwindel, Verstopfung, Juckreiz

Häufigkeit nicht bekannt: Nierenfunktionsstörungen (in manchen Fällen wurde eine Blutwäsche [*Dialyse*] erforderlich), Erbrechen, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Rückenschmerzen,



interstitielle Lungenkrankheit, bullöses Pemphigoid (eine Form der blasenbildenden Erkrankungen der Haut)

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Xelevia aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung (Durchdrückpackung) und dem Umkarton nach „Verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie das Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker oder bei Ihrem örtlichen Entsorger, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Xelevia enthält**

- Der Wirkstoff ist Sitagliptin. Jede Filmtablette enthält Sitagliptinphosphat 1 H<sub>2</sub>O entsprechend 50 mg Sitagliptin.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Im Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose (E 460), Calciumhydrogenphosphat (E 341), Croscarmellose-Natrium (E 468), Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (E 470b) und Natriumstearyl fumarat (Ph. Eur.). Der Filmüberzug enthält Poly(vinylalkohol), Macrogol (3350), Talkum (E 553b), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172) und Eisen(III)-oxid (E 172).

### **Wie Xelevia aussieht und Inhalt der Packung**

Runde, hellbeige Filmtablette mit der Aufschrift „112“ auf einer Seite.

Lichtundurchlässige Blisterpackungen (PVC/PE/PVDC und Aluminium).

Packungen zu 14, 28, 30, 56, 84, 90 oder 98 Filmtabletten sowie 50 x 1 Filmtabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Shotton Lane, Cramlington  
Northumberland NE23 3JU  
Vereinigtes Königreich

Merck Sharp & Dohme BV  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Niederlande

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32 (0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

**България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 4482 4000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

BERLIN-CHEMIE AG  
Tel: +49 (0) 30 67070

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: + 30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Ferrer Internacional, S.A.  
Tel: +34 93 600 37 00  
medicaldep@ferrergrupo.com

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32 (0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**Magyarország**

Egis Gyógyszergyár Zrt.  
Tel.: + 36 1 803 55 55  
mailbox@egis.hu

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme BV  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

POLPHARMA Biuro Handlowe Sp. z o.o.  
Tel. +48 22 364 61 01

**France**

Pierre Fabre Médicament  
Tél: +33 (0) 1 49 10 80 00

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 66 11 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Neopharmed Gentili S.r.l.  
Tel: +39 02891321  
regulatory@mediolanum-farma.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Portugal**

LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos  
Farmacêuticos, SA  
Tel: +351 800204661  
medinfar@medinfar.pt

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204 201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

Orion Oyj  
Puh./Tel: +358 10 4261

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}.**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Xelevia 100 mg Filmtabletten

Wirkstoff: Sitagliptin

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Xelevia und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xelevia beachten?
3. Wie ist Xelevia einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Xelevia aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Xelevia und wofür wird es angewendet?

Xelevia enthält den Wirkstoff Sitagliptin und gehört zu einer Klasse von Arzneimitteln, die bei der Zuckerkrankheit eingenommen werden. Diese Arzneimittelklasse wird als DPP4-Hemmer (*Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren*) bezeichnet und dient zur Blutzuckerregulierung bei zuckerkranken erwachsenen Patienten mit *Typ-2-Diabetes*.

Dieses Arzneimittel trägt dazu bei, den nach einer Mahlzeit gebildeten Insulinspiegel zu erhöhen und senkt die vom Körper produzierte Zuckermenge.

Ihr Arzt hat Ihnen dieses Arzneimittel zur Blutzuckersenkung verordnet, da aufgrund Ihres Typ-2-Diabetes Ihr Blutzuckerspiegel zu hoch ist. Dieses Arzneimittel kann allein oder in Kombination mit bestimmten anderen Arzneimitteln zur Blutzuckersenkung (Insulin, Metformin, Sulfonylharnstoffe oder Glitazone) angewendet werden, die Sie möglicherweise bereits zur Behandlung Ihrer Zuckerkrankheit erhalten. Bitte halten Sie zusätzlich das mit Ihrem Arzt vereinbarte Ernährungs- und Bewegungsprogramm ein.

#### Was ist ein Typ-2-Diabetes?

Typ-2-Diabetes ist eine Erkrankung, bei der Ihr Körper das Bauchspeicheldrüsenhormon "Insulin" nicht in genügender Menge herstellt und dieses nicht ausreichend wirkungsvoll in den Stoffwechsel eingreifen kann. Ihr Körper produziert eventuell auch zu viel Zucker. In diesen Fällen steigt der Blutzuckerspiegel (Glukose im Blut) an. Dies kann zu schwerwiegenden gesundheitlichen Folgeschäden führen, wie z. B. Erkrankungen des Herzens, der Nieren, Erblindung und Amputation.

## 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xelevia beachten?

### **Xelevia darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Sitagliptin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Fälle von Bauchspeicheldrüsenentzündung (*Pankreatitis*) wurden bei Patienten beobachtet, die Xelevia einnahmen (siehe Abschnitt 4).

Falls bei Ihnen Blasen auf der Haut auftreten, kann dies ein Anzeichen einer Erkrankung, die als bullöses Pemphigoid bezeichnet wird, sein. Ihr Arzt kann Sie auffordern, Xelevia abzusetzen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Erkrankungen haben oder hatten:

- eine Erkrankung der Bauchspeicheldrüse (wie beispielsweise eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse (*Pankreatitis*)),
- Gallensteine, Alkoholabhängigkeit oder sehr hohe Blutfettwerte (insbesondere *Triglyzeride*). Diese Bedingungen können Ihr Risiko für das Auftreten einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse erhöhen (siehe Abschnitt 4).
- die als Diabetes mellitus Typ-1 (insulinabhängiger Diabetes) bezeichnete Zuckerkrankheit.
- eine Komplikation der Zuckerkrankheit mit hohen Blutzuckerspiegeln, schnellem Gewichtsverlust, Übelkeit oder Erbrechen (*diabetische Ketoazidose*).
- alle gegenwärtigen und vergangenen Nierenfunktionsstörungen in Ihrer Krankengeschichte.
- eine allergische Reaktion auf Xelevia (siehe Abschnitt 4).

Es ist unwahrscheinlich, dass dieses Arzneimittel zu einer Unterzuckerung (*Hypoglykämie*) führt, da es bei niedrigem Blutzuckerspiegel nicht wirkt. Wenn Sie dieses Arzneimittel jedoch zusammen mit einem Sulfonylharnstoff-haltigen Arzneimittel oder mit Insulin anwenden, kann Ihr Blutzucker stark abfallen (*Hypoglykämie*). Möglicherweise wird Ihr Arzt die Dosis Ihres Sulfonylharnstoff-haltigen Arzneimittels oder Insulins verringern.

### **Kinder und Jugendliche**

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel sicher und wirksam ist, wenn es bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet wird.

### **Einnahme von Xelevia zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Informieren Sie Ihren Arzt insbesondere, wenn Sie Digoxin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen und anderen Herzerkrankungen) einnehmen. Der Digoxinspiegel in Ihrem Blut muss bei Einnahme zusammen mit Xelevia möglicherweise überprüft werden.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Sie sollten dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft nicht einnehmen.

Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch übergeht. Daher sollten Sie dieses Arzneimittel nicht einnehmen, wenn Sie stillen bzw. stillen wollen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Dieses Arzneimittel hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch sollte beachtet werden, dass über Schwindel und Schläfrigkeit berichtet wurde, was Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen kann.

Bei Einnahme dieses Arzneimittels in Kombination mit sog. Sulfonylharnstoffen oder mit Insulin kann es zu einer Unterzuckerung (*Hypoglykämie*) kommen, die Ihre Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen sowie eine Tätigkeit ohne sicheren Stand beeinflussen kann.

### **3. Wie ist Xelevia einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die übliche empfohlene Dosis beträgt:

- eine 100-mg-Filmtablette
- einmal täglich
- zum Einnehmen.

Falls Sie an einer Nierenerkrankung leiden, kann Ihr Arzt Ihnen eine niedrigere Dosierung (wie z. B. 25 mg oder 50 mg) verordnen.

Sie können dieses Arzneimittel unabhängig von der Nahrungsaufnahme einnehmen.

Ihr Arzt kann Ihnen dieses Arzneimittel allein oder mit bestimmten anderen Arzneimitteln zur Blutzuckersenkung verordnen.

Diät und körperliche Betätigung können Ihren Körper unterstützen, den Blutzucker besser zu verwerten. Daher ist es wichtig, während der Einnahme von Xelevia die vom Arzt empfohlene Diät und Bewegung einzuhalten.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Xelevia eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie mehr als die verordnete Dosierung eingenommen haben, wenden Sie sich sofort an einen Arzt.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Xelevia vergessen haben**

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, holen Sie diese nach, sobald Sie sich daran erinnern. Wenn Sie Ihr Versäumnis erst beim nächsten Einnahmezeitpunkt bemerken, lassen Sie die vergessene Dosis aus und setzen Sie dann die Einnahme wie verordnet fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis dieses Arzneimittels ein.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Xelevia abbrechen**

Fahren Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels so lange fort, wie Ihr Arzt es Ihnen verschreibt, damit Sie weiterhin dazu beitragen können Ihren Blutzuckerspiegel zu kontrollieren. Sie sollten die Einnahme dieses Arzneimittels nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt abbrechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

STOPPEN Sie die Einnahme von Xelevia und wenden Sie sich sofort an einen Arzt, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken:

- starke und anhaltende Schmerzen im Bauchraum (Bereich des Oberbauches), die in den Rücken ausstrahlen können, sowie mit oder ohne Übelkeit und Erbrechen, da dies Anzeichen für eine entzündliche Bauchspeicheldrüse (*Pankreatitis*) sein können.

Wenn Sie eine schwerwiegende, allergische Reaktion entwickeln (Häufigkeit nicht bekannt) mit Hautausschlag, Nesselsucht (nässender und juckender Hautausschlag), Blasen auf der Haut/Hautabschälungen, Schwellungen von Gesicht, Lippen, Zunge oder Rachen, die zu Atem- oder Schluckbeschwerden führen können, nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht weiter ein und wenden Sie sich sofort an einen Arzt. Ihr Arzt kann Ihnen Arzneimittel gegen Ihre allergische Reaktion verschreiben und ein anderes Arzneimittel gegen Ihre Zuckerkrankheit (*Typ-2-Diabetes*) verordnen.

Bei einigen Patienten kam es zu folgenden Nebenwirkungen, wenn sie Sitagliptin, den Wirkstoff von Xelevia, zusätzlich zu einer laufenden Behandlung mit Metformin einnahmen:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Anwendern betreffen): erniedrigter Blutzucker (*Hypoglykämie*), Übelkeit, Blähungen, Erbrechen

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Anwendern betreffen): Magenschmerzen, Durchfall, Verstopfung, Schläfrigkeit

Bei einigen Patienten kam es zu unterschiedlichen Arten von Magenbeschwerden, wenn die Behandlung mit Sitagliptin und Metformin gleichzeitig begonnen wurde (Häufigkeit ist „häufig“).

Bei einigen Patienten kam es während der Einnahme von Sitagliptin mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin zu folgenden Nebenwirkungen:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Anwendern betreffen): erniedrigter Blutzucker (*Hypoglykämie*)

Häufig: Verstopfung

Bei einigen Patienten kam es während der Einnahme von Sitagliptin mit Pioglitazon zu folgenden Nebenwirkungen:

Häufig: Blähungen, Schwellungen an den Händen oder Beinen.

Bei einigen Patienten kam es während der Einnahme von Sitagliptin mit Pioglitazon und Metformin zu folgenden Nebenwirkungen:

Häufig: Schwellungen an Händen oder Beinen

Bei einigen Patienten kam es während der Einnahme von Sitagliptin in Kombination mit der Anwendung von Insulin (mit oder ohne Metformin) zu folgenden Nebenwirkungen:

Häufig: grippeähnliche Beschwerden

Gelegentlich: trockener Mund

Bei einigen Patienten kam es in klinischen Studien während der Einnahme von Sitagliptin als einziges blutzuckersenkendes Arzneimittel oder nach Markteinführung unter der Einnahme von Xelevia als einziges blutzuckersenkendes Arzneimittel und/oder in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln zu folgenden Nebenwirkungen:

Häufig: erniedrigter Blutzucker (*Hypoglykämie*), Kopfschmerzen, Infektion der oberen Atemwege, verstopfte oder laufende Nase und Halsschmerzen, degenerative Gelenkerkrankung (*Osteoarthritis*), Schmerzen in den Armen oder Beinen

Gelegentlich: Schwindel, Verstopfung, Juckreiz

Häufigkeit nicht bekannt: Nierenfunktionsstörungen (in manchen Fällen wurde eine Blutwäsche [*Dialyse*] erforderlich), Erbrechen, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Rückenschmerzen,

interstitielle Lungenkrankheit, bullöses Pemphigoid (eine Form der blasenbildenden Erkrankungen der Haut)

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Xelevia aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung (Durchdrückpackung) und dem Umkarton nach „Verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie das Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker oder bei Ihrem örtlichen Entsorger, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Xelevia enthält**

- Der Wirkstoff ist Sitagliptin. Jede Filmtablette enthält Sitagliptinphosphat 1 H<sub>2</sub>O entsprechend 100 mg Sitagliptin.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Im Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose (E 460), Calciumhydrogenphosphat (E 341), Croscarmellose-Natrium (E 468), Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (E 470b) und Natriumstearyl fumarat (Ph. Eur.). Der Filmüberzug enthält Poly(vinylalkohol), Macrogol (3350), Talkum (E 553b), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172) und Eisen(III)-oxid (E 172).

### **Wie Xelevia aussieht und Inhalt der Packung**

Runde, beige Filmtablette mit der Aufschrift „277“ auf einer Seite.

Lichtundurchlässige Blisterpackungen (PVC/PE/PVDC und Aluminium).

Packungen zu 14, 28, 30, 56, 84, 90 oder 98 Filmtabletten sowie 50 x 1 Filmtabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**



Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Shotton Lane, Cramlington  
Northumberland NE23 3JU  
Vereinigtes Königreich

Merck Sharp & Dohme BV  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Niederlande

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32 (0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

**България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 4482 4000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

BERLIN-CHEMIE AG  
Tel: +49 (0) 30 67070

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: + 30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Ferrer Internacional, S.A.  
Tel: +34 93 600 37 00  
medicaldep@ferrergrupo.com

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32 (0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**Magyarország**

Egis Gyógyszergyár Zrt.  
Tel.: + 36 1 803 55 55  
mailbox@egis.hu

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme BV  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

POLPHARMA Biuro Handlowe Sp. z o.o.  
Tel. +48 22 364 61 01

**France**

Pierre Fabre Médicament  
Tél: +33 (0) 1 49 10 80 00

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 66 11 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Neopharmed Gentili S.r.l.  
Tel: +39 02891321  
regulatory@mediolanum-farma.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Portugal**

LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos  
Farmacêuticos, SA  
Tel: +351 800204661  
medinfar@medinfar.pt

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204 201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

Orion Oyj  
Puh./Tel: +358 10 4261

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}.**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.