ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sitagliptin SUN 25 mg Filmtabletten
Sitagliptin SUN 50 mg Filmtabletten
Sitagliptin SUN 100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Sitagliptin SUN 25 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Sitagliptinfumarat, entsprechend 25 mg Sitagliptin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 4 mg hydriertes Rizinusöl.

Sitagliptin SUN 50 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Sitagliptinfumarat, entsprechend 50 mg Sitagliptin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 8 mg hydriertes Rizinusöl.

Sitagliptin SUN 100 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Sitagliptinfumarat, entsprechend 100 mg Sitagliptin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 16 mg hydriertes Rizinusöl.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Sitagliptin SUN 25 mg Filmtabletten

Hellrosa, runde Filmtabletten, Abmessungen ca. 6 mm x 3 mm, mit der Prägung F1 auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

Sitagliptin SUN 50 mg Filmtabletten

Hellbeige, runde Filmtabletten, Abmessungen ca. 8 mm x 4 mm, mit der Prägung F2 auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

Sitagliptin SUN 100 mg Filmtabletten

Beigefarbene, runde Filmtabletten, Abmessungen ca. 10 mm x 4,5 mm, mit der Prägung F3 auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist Sitagliptin SUN indiziert zur Verbesserung derBlutzuckerkontrolle:

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(PPARγ)-Agonisten (d. h. einem Thiazolidindion), wenn die Anwendung eines PPARγ-Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem PPARγ-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 PPARγ-Agonisten und Metformin, wenn die Anwendung eines PPARγ-Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimittelnden Blutzucker nicht ausreichend senken.

Sitagliptin SUN ist auch zusätzlich zu Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegungsowie 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 PPARγ-Agonisten, sollte die Dosis von Metformin und/oder des PPARγ-Agonisten beibehalten und Sitagliptin gleichzeitig gegeben werden.

Wenn Sitagliptin 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).

Verpasste Dosis

Wird eine Dosis Sitagliptin 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] ≥ 60 bis < 90 ml/min) benötigen keine Dosisanpassung.

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

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

Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR ≥ 15 bis < 30 ml/min) oder einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) (GFR < 15 ml/min) einschließlich derer, die eine Hämo- oder Peritonealdialyse benötigen, beträgt die Dosis von Sitagliptin 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 Sitagliptin und in regelmäßigen Abständen danach zu untersuchen.

Leberfunktionsstörung
Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung benötigen keine Dosisanpassung. Sitagliptin 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
Sitagliptin darf bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren aufgrund der unzureichenden Wirksamkeit nicht angewendet werden. Zurzeit verfügbare Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben. Sitagliptin wurde bei Kindern unter 10 Jahren nicht untersucht.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Sitagliptin SUN 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

Sitagliptin 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 Sitagliptin sowie andere potenziell eine Pankreatitis verursachende Arzneimittel abzusetzen; im Falle der Bestätigung einer akuten Pankreatitis, ist die Therapie mit Sitagliptin nicht wieder aufzunehmen. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Krankengeschichte ist Vorsicht geboten.

Hypoglykämien bei Kombination mit anderen Antidiabetika

In klinischen Studien zu Sitagliptin 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 PPARγ-Agonist) war die Häufigkeit der unter Sitagliptin berichteten Hypoglykämien ähnlich der unter Placebo. 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 Sitagliptin 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 Sitagliptin abzusetzen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Hydriertes Rizinusöl

Dieses Arzneimittel enthält hydriertes Rizinusöl, welches Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen kann.

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 Sitagliptin 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 Sitagliptin 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

Sitagliptin 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 Sitagliptin in Kombination miteinem 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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

Nebenwirkung	**Häufigkeit der Nebenwirkung**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Thrombozytopenie	Selten
Erkrankungen des Immunsystems	

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen[*,†]	Häufigkeit nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Hypoglykämie[†]	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	
Kopfschmerzen	Häufig
Schwindel	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	
Interstitielle Lungenkrankheit[*]	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Obstipation	Gelegentlich
Erbrechen[*]	Häufigkeit nicht bekannt
Akute Pankreatitis[*,†,‡]	Häufigkeit nicht bekannt
Letale und nicht letale hämorrhagische und nekrotisierende Pankreatitis[*,†]	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
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
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Arthralgie[*]	Häufigkeit nicht bekannt
Myalgie[*]	Häufigkeit nicht bekannt
Rückenschmerzen[*]	Häufigkeit nicht bekannt
Arthropathie[*]	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Nierenfunktionsstörungen[*]	Häufigkeit nicht bekannt
Akutes Nierenversagen[*]	Häufigkeit nicht bekannt

[*] Nach Markteinführung identifizierte Nebenwirkungen.
[†] Siehe Abschnitt 4.4.
[‡] 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 mindestens5% der Patienten auf und waren bei Patienten unter Sitagliptin häufiger.
Weitere Nebenwirkungen, die ungeachtet eines Kausalzusammenhangs mit der Medikation berichtet wurden, wie beispielsweise Osteoarthrose und Schmerzen in den Gliedmaßen, traten bei Patienten unter Sitagliptin zwar häufiger auf, (mit einer Inzidenz von > 0,5 % häufiger unter Sitagliptin als inder 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 (häufigzusammen 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]).

Kinder und Jugendliche

In klinischen Studien mit Sitagliptin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus war das Nebenwirkungsprofil mit dem bei erwachsenen Patienten beobachteten Nebenwirkungsprofil vergleichbar.

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 ≥ 30 und < 50 ml/min/1,73 m^2 lag) sowie 7 339 Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, ein. Beide Behandlungen wurden zusätzlich zu einer Standardversorgung, die hinsichtlich HbA_{1c}-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 % 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

Sitagliptin 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 Beteiligungvon 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_{1c} (HbA_{1c}) 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 bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus 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_{1c}, der Nüchternblutzuckerwerte (FPG [f*asting 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 Placebo beobachtet. In keiner der Studien erhöhte sich das Körpergewicht unter Sitagliptin im Vergleich zu Studienbeginn, und imVergleich zu einer geringen Gewichtsabnahme unter Placebo.

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 Placebo zu signifikanten Verbesserungen der Blutzuckerkontrolle. Die Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert bei den Patienten unter Sitagliptin entsprach der bei den Patienten unter Placebo. In diesen Studien wurden ähnliche Häufigkeiten von Hypoglykämien für Patienten unter Sitagliptin wie unter Placebo berichtet.

Das Design einer 24-wöchigen placebokontrollierten Studie diente der Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin (100 mg einmal täglich) in Verbindung mit Glimepirid allein oder mit Glimepirid in Kombination mit Metformin. Die zusätzliche Gabe von Sitagliptin zu Glimepirid oder zu Glimepirid 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 Placebo.

Das Design einer 26-wöchigen placebokontrollierten 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 Placebo. Die Inzidenz von Hypoglykämien bei den Patienten unter Sitagliptin war ebenfalls der unter Placebo ähnlich.

Eine 24-wöchige placebokontrollierte 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, placebokontrollierten, 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 Placebo; bei den Patienten unter Sitagliptin allein blieb das Gewicht unverändert. Die Häufigkeit von Hypoglykämien war in allen Behandlungsgruppen ähnlich.

Tabelle 2: HbA_{1c}-Werte in placebokontrollierten Monotherapie- und Kombinationstherapie-Studien*

Studie	Mittlerer Ausgangswert des HbA_{1c} (%)	Mittlere Veränderung des HbA_{1c} (%) vom Ausgangswert †	Placebo-korrigierte mittlere Veränderung des HbA_{1c} (%)† (95% KI)
Monotherapie-Studien			

Sitagliptin 100 mg einmal täglich[§] (n=193)	8	-0,6	-0,6[‡] (-0,8, -0,4)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich[%] (n=229)	8	-0,6	-0,8[‡] (-1, -0,6)
Kombinationstherapie-Studien			
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer laufenden Metformin-Therapie[%] (n=453)	8	-0,7	-0,7[‡] (-0,8, -0,5)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer laufenden Pioglitazon-Therapie[%] (n=163)	8,1	-0,9	-0,7[‡] (-0,9, -0,5)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer laufenden Glimepirid-Therapie[%] (n=102)	8,4	-0,3	-0,6[‡] (-0,8, -0,3)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer laufenden Therapie mit Glimepirid + Metformin[%] (n=115)	8,3	-0,6	-0,9[‡] (-1,1, -0,7)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer laufenden Therapie mit Pioglitazon + Metformin[#] (n=152)	8,8	-1,2	-0,7[‡] (-1, -0,5)
Initialtherapie (zweimal täglich)[%]: Sitagliptin 50 mg + Metformin 500 mg (n=183)	8,8	-1,4	-1,6[‡] (-1,8, -1,3)
Initialtherapie (zweimal täglich)[%]: Sitagliptin 50 mg + Metformin 1000 mg (n=178)	8,8	-1,9	-2,1[‡] (-2,3, -1,8)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer laufenden Insulintherapie (+/- Metformin)[%]: (n=305)	8,7	-0,6[¶]	-0,6[‡,¶] (-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 Placebo oder zu Placebo + Kombinationsbehandlung.
[§] HbA_{1c} (%) in Woche 18.
[%] HbA_{1c} (%) in Woche 24
[#] HbA_{1c} (%) 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_{1c}-Wertes vom Ausgangswert 7,2 % betrugen -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_{1c}-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 %).

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 placebokontrollierte Studie mit 660 Patienten angelegt. Der HbA_{1c}-Ausgangswert lag bei 8,74 % und die Insulinausgangsdosis bei37 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 Placebo um 24 IU/Tag erhöht. Die Reduktion des HbA_{1c} bei Patienten unter Sitagliptin und Insulin (mit oder ohne Metformin) betrug -1,31 % im Vergleich zu -0,87 % bei Patienten unter Placebo 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 Placebo 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 Placebogruppe 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_{1c}-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 imEndstadium (ESRD) wurde 25 mg Sitagliptin einmal täglich mit 2,5 bis 20 mg/Tag Glipizidverglichen.
Nach 54 Wochen ergab sich unter Sitagliptin eine mittlere Reduktion des HbA_{1c}-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 Placebo vergleichbar war. Darüber hinaus ähnelten nach 12 Wochen die durchschnittlichen Absenkungen der HbA_{1c}-Werte (Sitagliptin -0,59 %; Placebo -0,18 %) und der Nüchtern-Blutglukosekonzentration (FPG) (Sitagliptin -25,5 mg/dl; Placebo -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_{1c}-Wert von ≥ 6,5 bis 8 % und manifester kardiovaskulärer Erkrankung,die zusätzlich zur Standardversorgung, die hinsichtlich HbA_{1c}-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^2 lag) oder mit Placebo (7 339 Patienten) behandelt wurden. Patienten mit einer eGFR von < 30 ml/min/1,73 m^2 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^2) ein.

Im Verlauf der Studie betrug die geschätzte mittlere Gesamtdifferenz (SD, Standardabweichung) der HbA_{1c}-Werte zwischen der Sitagliptin- und der Placebogruppe 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		**Placebo**			
	n (%)	**Inzidenz-rate pro 100 Patienten-jahre***	**n (%)**	**Inzidenz-rate pro 100 Patienten-jahre***	**HazardRatio (95 % KI)**	**p- Wert†**
Analyse der Intention-to-Treat Population						
Anzahl der Patienten	**7 332**		**7 339**			
Primärer kombinierter Endpunkt (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
Sekundärer kombinierter Endpunkt (Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,1)	< 0,001
Sekundärer Endpunkt						

Kardiovaskulärer Tod	380 (5,2)	1,7	366 (5)	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)	0,76
Krankenhauseinweisung aufgrund instabiler Angina pectoris	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,9 (0,7–1,16)	0,419
Tod jeglicher Ursache	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,9–1,14)	0,875
Krankenhauseinweisung aufgrund von Herzinsuffizienz‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1 (0,83–1,2)	0,983

***** Die Inzidenzrate pro 100 Patientenjahre wird berechnet als 100 × (Gesamtanzahl der Patienten mit ≥ 1 Ereignis innerhalb des in Frage kommenden Expositionszeitraums pro Gesamt-Patientenjahre des Nachbeobachtungszeitraums).
† 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.
‡ Die Analyse der Krankenhauseinweisungen aufgrund von Herzinsuffizienz wurde hinsichtlich Herzinsuffizienz in der Anamnese bei Studieneinschluss adjustiert.

Kinder und Jugendliche

Eine 54-wöchige doppelblinde Studie wurde zur Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin 100 mg einmal täglich bei Kindern und Jugendlichen (zwischen 10 und 17 Jahren) mit Typ-2-Diabetes mellitus durchgeführt, welche mindestens 12 Wochen keine anti-hyperglykämische Therapie (mit einem HbA_{1c}-Wert zwischen 6,5 % und 10 %) erhalten hatten oder welche mindestens 12 Wochen eine stabile Insulindosis (mit einem HbA_{1c}-Wert zwischen 7 % und 10 %) erhalten hatten. Die Patienten erhielten über eine Dauer von 20 Wochen randomisiert entweder Sitagliptin 100 mg einmal täglich oder Placebo.

Der mittlere HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn lag bei 7,5 %. Die Behandlung mit Sitagliptin 100 mg einmal täglich führte nach 20 Wochen zu keiner signifikanten Verbesserung des HbA_{1c}-Wertes. Die Senkung des HbA_{1c}-Wertes bei Patienten unter Sitagliptin (N=95) lag bei 0 % im Vergleich zu 0,2 % (N=95) bei Patienten unter Placebo, dies entspricht einem Unterschied von -0,2 % (95 % KI: - 0,7; 0,3). Siehe Abschnitt 4.2.

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 µM • h, die C_{max} 950 nM.
Die absolute Bioverfügbarkeit von Sitagliptin beträgt ca. 87 %. Da die gleichzeitige Aufnahme einer fettreichen Mahlzeit keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Sitagliptin hatte, kann Sitagliptin unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

Nach einer [^{14}C]markierten oralen Sitagliptin-Dosis wurden ca. 16 % der Radioaktivität als Metaboliten von Sitagliptin ausgeschieden. Sechs Metaboliten wurden in Spuren gefunden, die jedoch nicht zu der DPP-4-inhibitorischen Aktivität von Sitagliptin im Plasma beitragen dürften. *In-vitro*-Studien wiesen darauf hin, dass CYP3A4, mit Beteiligung von CYP2C8, das hauptverantwortliche Enzym für die begrenzte 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 [^{14}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 Halbwertzeit ($t_{½}$) einer oralen 100-mg-Dosis Sitagliptin betrug ca. 12,4 Stunden. Sitagliptin akkumuliert kaum bei wiederholter Gabe. Die renale Clearancebetrug 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 (IC50 = 160 µM), noch den p-Glykoprotein (bis zu 250 µM) vermittelten Transport. In einer klinischen Studie hatte Sitagliptin eine geringe Wirkung auf die Plasmakonzentrationen von Digoxin, was darauf hinweist, dass Sitagliptin p-Glykoprotein leicht hemmen könnte.

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

Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Sitagliptin wurde in einer offenen Studie mit einer reduzierten Einzeldosis von Sitagliptin (50 mg) untersucht. Es wurden Patienten in verschiedenen Stadien der chronischen 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 ≥ 60 bis < 90 ml/min) zu einem ca. 1,2-fachen und bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (GFR ≥ 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 ≥ 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 ingeringem 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 geringereDosierungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score ≤ 9) benötigen keine Dosisanpassung. Es gibt keine klinischen Erfahrungen mit Sitagliptin 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

Die Pharmakokinetik von Sitagliptin (Einzeldosen von 50 mg, 100 mg und 200 mg) wurde bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 10 bis 17 Jahren) mit Typ-2-Diabetes mellitus untersucht. Bei dieser Population war die dosisangepasste AUC von Sitagliptin im Plasma im Vergleich zu erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus nach Gabe einer 100-mg-Dosis ca. 18 % niedriger. Aufgrund des flachen Verlaufs der PK/PD-Beziehung zwischen der 50 mg und der 100 mg Dosis wird dieser Unterschied im Vergleich zu erwachsenen Patienten nicht als klinisch bedeutsam erachtet. Es wurden keine Studien mit Sitagliptin bei Kindern unter 10 Jahren 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 vonSitagliptin.

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 dieserErgebnisse 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

Calciumhydrogenphosphat (E341)
Crospovidon Typ A (E1202)
Hydriertes Rizinusöl
Glyceroldibehenat (Ph.Eur.)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E470b)

Filmüberzug

Hypromellose 2910/5 (E464)
Titandioxid (E171)
Macrogol 6000 (E1521)
Talkum (E553b)
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Sitagliptin SUN Filmtabletten sind in Blisterpackungen aus PA/Alu/PE + Trockenmittel/HDPE/Alu oder PA/Alu/PE + Trockenmittel/Alu verpackt in Umkartons mit 28, 56 oder 98 Filmtabletten.

Sitagliptin SUN Filmtabletten sind auch in einzelnen HDPE-Flaschen mit 90 Filmtabletten erhältlich.

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 Anforderungenzu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132JH Hoofddorp
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Sitagliptin SUN 25 mg Filmtabletten

EU/1/21/1598/001
EU/1/21/1598/002
EU/1/21/1598/003
EU/1/21/1598/004
EU/1/21/1598/013
EU/1/21/1598/014
EU/1/21/1598/015

Sitagliptin SUN 50 mg Filmtabletten

EU/1/21/1598/005
EU/1/21/1598/006
EU/1/21/1598/007
EU/1/21/1598/008
EU/1/21/1598/016
EU/1/21/1598/017
EU/1/21/1598/018

Sitagliptin SUN 100 mg Filmtabletten

EU/1/21/1598/009
EU/1/21/1598/010
EU/1/21/1598/011

EU/1/21/1598/012
EU/1/21/1598/019
EU/1/21/1598/020
EU/1/21/1598/021

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. Dezember 2021

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, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

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, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132JH Hoofddorp
Niederlande

Terapia S.A.
Str. Fabricii nr. 124
Cluj-Napoca, 400632
Rumänien

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 [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs 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 (MAH) 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

Sitagliptin SUN 25 mg Filmtabletten
Sitagliptin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Sitagliptinfumarat, entsprechend 25 mg Sitagliptin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält hydriertes Rizinusöl. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

Umkarton für Blisterpackung:
28 Filmtabletten
56 Filmtabletten
98 Filmtabletten

Umkarton für Flasche:
90 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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1598/001	28 Filmtabletten
EU/1/21/1598/002	56 Filmtabletten
EU/1/21/1598/003	98 Filmtabletten
EU/1/21/1598/013	28 Filmtabletten
EU/1/21/1598/014	56 Filmtabletten
EU/1/21/1598/015	98 Filmtabletten
EU/1/21/1598/004	90 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

sitagliptin sun 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

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sitagliptin SUN 25 mg Filmtabletten
Sitagliptin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sun Pharma Logo

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sitagliptin SUN 25 mg Filmtabletten
Sitagliptin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Sitagliptinfumarat, entsprechend 25 mg Sitagliptin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält hydriertes Rizinusöl. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

90 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

verw. 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

Sun Pharma Logo

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sitagliptin SUN 50 mg Filmtabletten
Sitagliptin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Sitagliptinfumarat, entsprechend 50 mg Sitagliptin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält hydriertes Rizinusöl. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

Umkarton für Blisterpackung:
28 Filmtabletten
56 Filmtabletten
98 Filmtabletten

Umkarton für Flasche:
90 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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1598/005	28 Filmtabletten
EU/1/21/1598/006	56 Filmtabletten
EU/1/21/1598/007	98 Filmtabletten
EU/1/21/1598/016	28 Filmtabletten
EU/1/21/1598/017	56 Filmtabletten
EU/1/21/1598/018	98 Filmtabletten
EU/1/21/1598/008	90 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

sitagliptin sun 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

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sitagliptin SUN 50 mg Filmtabletten
Sitagliptin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sun Pharma Logo

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sitagliptin SUN 50 mg Filmtabletten
Sitagliptin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Sitagliptinfumarat, entsprechend 50 mg Sitagliptin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält hydriertes Rizinusöl. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

90 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

verw. 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

Sun Pharma Logo

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sitagliptin SUN 100 mg Filmtabletten
Sitagliptin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Sitagliptinfumarat, entsprechend 100 mg Sitagliptin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält hydriertes Rizinusöl. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

Umkarton für Blisterpackung:
28 Filmtabletten
56 Filmtabletten
98 Filmtabletten

Umkarton für Flasche:
90 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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1598/009	28 Filmtabletten
EU/1/21/1598/010	56 Filmtabletten
EU/1/21/1598/011	98 Filmtabletten
EU/1/21/1598/019	28 Filmtabletten
EU/1/21/1598/020	56 Filmtabletten
EU/1/21/1598/021	98 Filmtabletten
EU/1/21/1598/012	90 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

sitagliptin sun 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

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sitagliptin SUN 100 mg Filmtabletten
Sitagliptin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sun Pharma Logo

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sitagliptin SUN 100 mg Filmtabletten
Sitagliptin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Sitagliptinfumarat, entsprechend 100 mg Sitagliptin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält hydriertes Rizinusöl. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

90 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

verw. 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

Sun Pharma Logo

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Sitagliptin SUN 25 mg Filmtabletten
Sitagliptin SUN 50 mg Filmtabletten
Sitagliptin SUN 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 Sitagliptin SUN und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Sitagliptin SUN beachten?
3. Wie ist Sitagliptin SUN einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Sitagliptin SUN aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Sitagliptin SUN und wofür wird es angewendet?

Sitagliptin SUN enthält den Wirkstoff Sitagliptin und gehört zu einer Klasse von Arzneimitteln, die bei derZuckerkrankheit 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 Sitagliptin SUN beachten?

Sitagliptin SUN 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 Sitagliptin 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, Sitagliptin SUN 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 Sitagliptin (siehe Abschnitt 4)

Es ist unwahrscheinlich, dass dieses Arzneimittel zu einer Unterzuckerung (*Hypoglykämie*) führt, daes 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 dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Es ist bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren nicht wirksam. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel sicher und wirksam ist, wenn es bei Kindern unter 10 Jahren angewendet wird.

Einnahme von Sitagliptin SUN 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 IhremBlut muss bei Einnahme zusammen mit Sitagliptin 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 Arztoder 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 Insulinkann es zu einer Unterzuckerung (*Hypoglykämie*) kommen, die Ihre Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen sowie eine Tätigkeit ohne sicheren Stand beeinflussen kann.

Sitagliptin SUN enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".

Sitagliptin SUN enthält hydriertes Rizinusöl
Dieses kann Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen.

3. Wie ist Sitagliptin SUN 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 Sitagliptin die vom Arzt empfohlene Diät und Bewegung einzuhalten.

Wenn Sie eine größere Menge von Sitagliptin SUN 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 Sitagliptin SUN 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 Sitagliptin SUN 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 Sitagliptin 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 zusätzlich zu einer laufenden Behandlung mit Metformin einnahmen:
Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen): erniedrigter Blutzucker (*Hypoglykämie*), Übelkeit, Blähungen, Erbrechen

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten 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 Behandelten 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 Metforminzu 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 Sitagliptin 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 (*Osteoarthrose*), Schmerzen in den Armen oder Beinen

Gelegentlich: Schwindel, Verstopfung, Juckreiz

Selten: verminderte Anzahl der Blutplättchen

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 Sitagliptin SUN aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung und dem Umkarton nach „verwendbar bis/ verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sichauf den letzten Tag des angegebenen 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 Sitagliptin SUN enthält
- Der Wirkstoff ist Sitagliptin:
  - Jede Sitagliptin SUN 25 mg Filmtablette enthält Sitagliptinfumarat, entsprechend 25 mg Sitagliptin.
  - Jede Sitagliptin SUN 50 mg Filmtablette enthält Sitagliptinfumarat, entsprechend 50 mg Sitagliptin.
  - Jede Sitagliptin SUN 100 mg Filmtablette enthält Sitagliptinfumarat, entsprechend 100 mg Sitagliptin.

- Die sonstigen Bestandteile sind:
  - Tablettenkern: Calciumhydrogenphosphat (E341), Crospovidon Typ A (E1202), hydriertes Rizinusöl, Glyceroldibehenat (Ph.Eur.), Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E470b).
  - Filmüberzug: Hypromellose 2910/5 (E464), Titandioxid (E171), Macrogol 6000 (E1521), Talkum (E553b), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172).

Wie Sitagliptin SUN aussieht und Inhalt der Packung
- Sitagliptin SUN 25 mg Filmtabletten: Hellrosa, runde Filmtabletten, Abmessungen ca. 6 mm x 3 mm, mit der Prägung F1 auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.
- Sitagliptin SUN 50 mg Filmtabletten: Hellbeige, runde Filmtabletten, Abmessungen ca. 8 mm x 4 mm, mit der Prägung F2 auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.
- Sitagliptin SUN 100 mg Filmtabletten: Beigefarbene, runde Filmtabletten, Abmessungen ca. 10 mm x 4,5 mm, mit der Prägung F3 auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

Sitagliptin SUN Filmtabletten sind in Blisterpackungen aus PA/Alu/PE + Trockenmittel/HDPE/Alu oder PA/Alu/PE + Trockenmittel/Alu verpackt.
Sie sind in Packungsgrößen von 28, 56 oder 98 Filmtabletten erhältlich.

Sitagliptin SUN Filmtabletten sind auch in Packungen mit einer HDPE-Flasche mit 90 Filmtabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132JH Hoofddorp
Niederlande

Hersteller
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132JH Hoofddorp
Niederlande

Terapia S.A.
Str. Fabricii nr. 124
Cluj-Napoca, 400632
Rumänien

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

België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/
Danmark/Eesti/Ελλάδα/Hrvatska/Ireland/Ísland/
Κύπρος/Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/
Malta/Nederland/Norge/Österreich/Portugal/
Slovenija/Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/
Nederlandene/Holland/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/
Ολλανδία/Nīderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/
L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Países Baixos/
Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna
Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./
+31 (0)23 568 5501

Deutschland
Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Deutschland
Tel. +49 (0) 214 40399 0

España
Sun Pharma Laboratorios, S.L.
Rambla de Catalunya 53-55
08007 Barcelona

España
tel. +34 93 342 78 90

France
Sun Pharma France
31 rue des Poissonniers
92200 Neuilly-sur-Seine
France
Tel. +33 1 41 44 44 50

Italia
Sun Pharma Italia Srl
Viale Giulio Richard, 1
20143 Milano
Italia
tel. +39 02 33 49 07 93

Polska
Ranbaxy (Poland) Sp. Z o. o.
ul. Idzikowskiego 16
00-710 Warszawa
Polska
Tel. +48 22 642 07 75

România
Terapia S.A.
Str. Fabricii nr 124
Cluj-Napoca, Judeţul Cluj
România
Tel. +40 (264) 501 500

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

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