

## **ANHANG I**

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

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Janumet 50 mg/850 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält Sitagliptinphosphat 1 H<sub>2</sub>O entsprechend 50 mg Sitagliptin und 850 mg Metforminhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette (Tablette).

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

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Für erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus:

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

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

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

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

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

#### Dosierung

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

### ***Erwachsene mit normaler Nierenfunktion (GFR $\geq$ 90 ml/min)***

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

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

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

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

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

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

#### Patienten, die mit einer Zweifachtherapie bestehend aus der vertragenen Maximaldosis Metformin und einem PPAR $\gamma$ -Agonisten unzureichend eingestellt sind:

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

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

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

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

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

### Spezielle Patientengruppen

#### Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate [GFR]  $\geq$  60 ml/min) ist keine Dosisanpassung notwendig. Vor Beginn der Behandlung mit metforminhaltigen Arzneimitteln und danach mindestens einmal jährlich sollte die GFR ermittelt werden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer weiteren Progression der Nierenfunktionsstörung und bei älteren Patienten sollte die Nierenfunktion häufiger, z. B. alle 3-6 Monate, kontrolliert werden.

Die maximale Tagesdosis von Metformin sollte möglichst auf 2-3 Dosen pro Tag aufgeteilt werden. Bevor die Einleitung einer Behandlung mit Metformin bei Patienten mit einer GFR  $<$  60 ml/min erwogen wird, sollten Faktoren, die das Risiko einer Laktatazidose erhöhen können (siehe Abschnitt 4.4), überprüft werden.

Falls keine angemessene Stärke von Janumet erhältlich ist, sollten statt der Fixdosiskombination die Einzelsubstanzen angewendet werden.

<b>GFR ml/min</b>	<b>Metformin</b>	<b>Sitagliptin</b>
60-89	Die maximale Tagesdosis beträgt 3.000 mg. Eine Dosisreduktion kann in Abhängigkeit von der Abnahme der Nierenfunktion in Betracht gezogen werden.	Die maximale Tagesdosis beträgt 100 mg.
45-59	Die maximale Tagesdosis beträgt 2.000 mg. Die Anfangsdosis beträgt höchstens die Hälfte der Maximaldosis.	Die maximale Tagesdosis beträgt 100 mg
30-44	Die maximale Tagesdosis beträgt 1.000 mg. Die Anfangsdosis beträgt höchstens die Hälfte der Maximaldosis.	Die maximale Tagesdosis beträgt 50 mg.
< 30	Metformin ist kontraindiziert.	Die maximale Tagesdosis beträgt 25 mg.

#### *Leberfunktionsstörung*

Janumet darf nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung eingesetzt werden (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Ältere Menschen*

Da Metformin und Sitagliptin renal eliminiert werden, sollte Janumet mit zunehmendem Alter der Patienten mit vermehrter Vorsicht angewendet werden. Eine Überwachung der Nierenfunktion ist angezeigt, um eine mit Metformin assoziierte Laktatazidose zu verhindern, insbesondere bei älteren Menschen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### *Kinder und Jugendliche*

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

#### Art der Anwendung

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

Janumet ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8);
- jeder Art von akuter metabolischer Azidose (z. B. Laktatazidose, diabetische Ketoazidose);
- diabetischem Präkoma;
- schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min) (siehe Abschnitt 4.4);
- akuten Erkrankungen, welche die Nierenfunktion beeinträchtigen können, wie:
  - Dehydratation,
  - schweren Infektionen,
  - Schock,
  - intravasculäre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln (siehe Abschnitt 4.4);
- akuten oder chronischen Erkrankungen, die eine Gewebhypoxie verursachen können, wie:
  - Herz- oder Lungeninsuffizienz,

- kürzlich erlittener Myokardinfarkt,
- Schock;
- Leberfunktionsstörung;
- akuter Alkoholvergiftung, Alkoholismus;
- Stillzeit.

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

##### Allgemeine Hinweise

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

##### Akute Pankreatitis

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

##### Laktatazidose

Laktatazidose, eine sehr seltene, aber schwerwiegende metabolische Komplikation, tritt am häufigsten bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion oder kardiorespiratorischer Erkrankung oder Sepsis auf. Bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion kommt es zur Kumulation von Metformin, die das Risiko einer Laktatazidose erhöht.

In Fällen von Dehydratation (schwerer Diarrhö oder Erbrechen, Fieber oder verminderter Flüssigkeitsaufnahme) sollte Metformin vorübergehend abgesetzt und möglichst Kontakt mit einem Arzt aufgenommen werden.

Eine Behandlung mit Arzneimitteln, die die Nierenfunktion akut beeinträchtigen können (wie z. B. Antihypertonika, Diuretika und NSARs) sollte bei mit Metformin behandelten Patienten mit Vorsicht eingeleitet werden. Weitere Risikofaktoren für eine Laktatazidose sind übermäßiger Alkoholkonsum, Leberfunktionsstörung, schlecht eingestellter Diabetes, Ketose, langes Fasten und alle mit Hypoxie assoziierten Erkrankungen sowie die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die eine Laktatazidose verursachen können (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Patienten und/oder ihre Betreuer sollten auf das Risiko einer Laktatazidose hingewiesen werden. Eine Laktatazidose ist gekennzeichnet durch azidotische Dyspnoe, Abdominalschmerzen, Muskelkrämpfe, Asthenie und Hypothermie, gefolgt von Koma. Bei vermuteten Symptomen muss der Patient die Einnahme von Metformin beenden und umgehend einen Arzt aufsuchen. Diagnostische Laborwerte sind ein verringerter pH-Wert des Blutes ( $< 7,35$ ), erhöhte Laktatplasmaspiegel ( $> 5 \text{ mmol/l}$ ) sowie eine Erhöhung der Anionenlücke und des Laktat/Pyruvat-Quotienten.

##### Nierenfunktion

Die GFR sollte vor Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen ermittelt werden (siehe Abschnitt 4.2). Metformin darf bei Patienten mit einer GFR  $< 30 \text{ ml/min}$  nicht angewendet und sollte in Situationen, die die Nierenfunktion verändern, vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

### Hypoglykämien

Bei Patienten, die Janumet in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Insulin erhalten, kann das Risiko einer Hypoglykämie bestehen. Daher kann eine Dosisreduktion des Sulfonylharnstoffs oder Insulins notwendig sein.

### Überempfindlichkeitsreaktionen

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

### 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 Janumet abzusetzen.

### Chirurgische Eingriffe

Janumet muss zur Zeit einer Operation unter Allgemein-, Spinal- oder Epiduralanästhesie abgesetzt werden. Die Therapie darf nicht früher als 48 Stunden nach der Operation oder nach Wiederaufnahme der oralen Ernährung und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat.

### Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel

Die intravaskuläre Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel kann zu einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie führen. Dies kann eine Metformin-Kumulation zur Folge haben und das Risiko einer Laktatazidose erhöhen. Die Behandlung mit Janumet muss im Vorfeld oder zum Zeitpunkt des bildgebenden Verfahrens unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

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

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

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

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

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

## Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

### Alkohol

Alkoholvergiftung ist mit einem erhöhten Risiko für eine Laktatazidose assoziiert, insbesondere in Zusammenhang mit Fasten, Mangelernährung oder Leberfunktionsstörung.

### Jodhaltige Kontrastmittel

Die Behandlung mit Janumet muss im Vorfeld oder zum Zeitpunkt des bildgebenden Verfahrens unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

### Kombinationen, bei denen Vorsicht geboten ist

Einige Arzneimittel können die Nierenfunktion ungünstig beeinflussen und dadurch das Risiko einer Laktatazidose erhöhen, wie z. B. NSARs einschließlich selektiver Cyclooxygenase(COX)-2-Hemmer, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und Diuretika, insbesondere Schleifendiuretika. Zu Beginn der Behandlung mit solchen Arzneimitteln oder bei ihrer Anwendung in Kombination mit Metformin ist eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.

Die gemeinsame Anwendung mit Arzneimitteln, die mit den an der Ausscheidung von Metformin beteiligten, üblichen renalen tubulären Transportsystemen interferieren (z. B. Organischer Kationentransporter-2 [OCT2] / „multidrug and toxin extrusion“ [MATE]-Inhibitoren wie Ranolazin, Vandetanib, Dolutegravir sowie Cimetidin) könnten die systemische Exposition von Metformin und damit das Risiko für eine Laktatazidose erhöhen. Nutzen und Risiko einer gemeinsamen Anwendung sind abzuwägen. Daher sollten eine engmaschige Kontrolle des Blutzuckers, eine Dosisanpassung innerhalb des empfohlenen Dosierungsbereichs und Änderungen der Diabetesbehandlung in Betracht gezogen werden, wenn gleichzeitig solche Arzneimittel gegeben werden.

Glukokortikoide (systemisch und topisch gegeben), Beta-2-Agonisten und Diuretika besitzen eine intrinsische hyperglykämische Wirkung. Der Patient sollte darüber informiert sein und sein Blutzucker sollte häufiger kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn der Behandlung mit solchen Arzneimitteln. Falls erforderlich, sollte die Dosis des Antidiabetikums während der Therapie mit dem zusätzlichen Arzneimittel sowie bei dessen Absetzen angepasst werden.

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

### Wirkung anderer Arzneimittel auf Sitagliptin

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

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

*In-vitro*-Studien zum Transport zeigten, dass Sitagliptin ein Substrat für p-Glykoprotein und den organischen Anionentransporter-3 (OAT-3) ist. Der OAT-3-vermittelte Transport von Sitagliptin wurde *in-vitro* durch Probenecid gehemmt; das Risiko klinisch relevanter Wechselwirkungen wird

jedoch als gering eingeschätzt. Die gleichzeitige Anwendung mit OAT-3-Inhibitoren wurde noch nicht *in-vivo* untersucht.

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

#### Wirkung von Sitagliptin auf andere Arzneimittel

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

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

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Sitagliptin bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität bei hohen Dosen von Sitagliptin gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

### Stillzeit

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

### Fertilität

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

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

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

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

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

##### Sitagliptin und Metformin

##### *Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen*

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), 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: Häufigkeit der Nebenwirkungen von Sitagliptin und Metformin allein in plazebokontrollierten klinischen Studien und nach Markteinführung**

Nebenwirkung	Häufigkeit der Nebenwirkung
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Thrombozytopenie	Selten
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen <sup>*,†</sup>	Häufigkeit nicht bekannt
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Hypoglykämie <sup>†</sup>	Häufig
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Somnolenz	Gelegentlich
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>	
Interstitielle Lungenkrankheit <sup>*</sup>	Häufigkeit nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Diarrhö	Gelegentlich
Übelkeit	Häufig
Flatulenz	Häufig
Obstipation	Gelegentlich
Schmerzen im Oberbauch	Gelegentlich

Nebenwirkung	Häufigkeit der Nebenwirkung
Erbrechen	Häufig
Akute Pankreatitis <sup>*,†,‡</sup>	Häufigkeit nicht bekannt
Letale und nicht letale hämorrhagische und nekrotisierende Pankreatitis <sup>*,†</sup>	Häufigkeit nicht bekannt
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Pruritus <sup>*</sup>	Gelegentlich
Angioödem <sup>*,†</sup>	Häufigkeit nicht bekannt
Hautausschlag <sup>*,†</sup>	Häufigkeit nicht bekannt
Urtikaria <sup>*,†</sup>	Häufigkeit nicht bekannt
Kutane Vaskulitis <sup>*,†</sup>	Häufigkeit nicht bekannt
Exfoliative Hauterkrankungen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom <sup>*,†</sup>	Häufigkeit nicht bekannt
Bullöses Pemphigoid <sup>*</sup>	Häufigkeit nicht bekannt
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	
Arthralgie <sup>*</sup>	Häufigkeit nicht bekannt
Myalgie <sup>*</sup>	Häufigkeit nicht bekannt
Schmerzen in den Extremitäten	Häufigkeit nicht bekannt
Rückenschmerzen <sup>*</sup>	Häufigkeit nicht bekannt
Arthropathie <sup>*</sup>	Häufigkeit nicht bekannt
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Nierenfunktionsstörungen <sup>*</sup>	Häufigkeit nicht bekannt
Akutes Nierenversagen <sup>*</sup>	Häufigkeit nicht bekannt

\* Nach Markteinführung identifizierte Nebenwirkungen.

† Siehe Abschnitt 4.4.

‡ Siehe unten: *TECOS Kardiovaskuläre Sicherheitsstudie*.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

#### *Sitagliptin*

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

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

#### *Metformin*

Gastrointestinale Symptome wurden sehr häufig in klinischen Studien und nach Markteinführung bei Metformin berichtet. Gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Schmerzen im Oberbauch und Appetitverlust treten am häufigsten zu Behandlungsbeginn auf und bilden sich in den meisten Fällen spontan zurück. Weitere Nebenwirkungen in Zusammenhang mit Metformin umfassen metallischen Geschmack (häufig); Laktatazidose, Leberfunktionsstörungen, Hepatitis, Urtikaria, Erythem und Pruritus (sehr selten). Langzeitbehandlung mit Metformin wurde mit einer

Verminderung der Vitamin-B<sub>12</sub>-Resorption in Verbindung gebracht, die sehr selten zu einem klinisch relevanten Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel (z. B. *megaloblastäre Anämie*) führen kann. Die Häufigkeiten basieren auf den verfügbaren Informationen aus der Produktinformation von Metformin in der EU.

#### *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 Dosisfindungsstudien der Phase I wurden keine dosisabhängigen klinischen Nebenwirkungen von Sitagliptin bei Dosierungen bis zu 600 mg täglich über Zeiträume bis zu 10 Tagen und 400 mg täglich über Zeiträume bis zu 28 Tagen beobachtet.

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

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

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Kombinationen von oralen Antidiabetika  
ATC-Code: A10BD07

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

#### Sitagliptin

##### *Wirkmechanismus*

Sitagliptinphosphat ist ein oral wirksamer, potenter und hoch selektiver Inhibitor des Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP-4)-Enzyms zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus. Die DPP-4-Inhibitoren sind eine Substanzklasse, die als Inkretinverstärker wirken. Durch die Hemmung von DPP-4 erhöht Sitagliptin die Spiegel von zwei bekannten aktiven Inkretinhormonen: Glucagon-like-Peptid-1 (GLP-1) und Glucose-dependent insulintropic Polypeptid (GIP). Die Inkretine sind Teil eines endogenen Systems, das bei der physiologischen Regulation der Glukosehomöostase eine Rolle spielt. Wenn die Blutzuckerspiegel normal oder erhöht sind, erhöhen GLP-1 und GIP die Insulinsynthese und -freisetzung aus den Beta-Zellen des Pankreas. Zusätzlich senkt GLP-1 die Glucagonfreisetzung aus den Alpha-Zellen des Pankreas und führt so zu einer verminderten hepatischen Glukoseproduktion. Wenn die Blutzuckerspiegel niedrig sind, ist die Insulinfreisetzung nicht erhöht und die Glucagonsekretion wird nicht unterdrückt. Sitagliptin ist ein potenter und hoch selektiver Inhibitor des DPP-4-Enzyms und hemmt in therapeutischen Konzentrationen nicht die eng verwandten Enzyme DPP-8 oder DPP-9. Sitagliptin hat eine andere chemische Struktur und eine andere pharmakologische Wirkung als GLP-1-Analoga, Insulin, Sulfonylharnstoffe oder Meglitinide, Biguanide, PPAR- $\gamma$ - (Peroxisomen Proliferator aktivierter Rezeptor gamma) Agonisten, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren und Amylin-Analoga.

In einer zweitägigen Studie mit gesunden Probanden erhöhte Sitagliptin allein die aktiven GLP-1-Konzentrationen, während Metformin allein die aktiven und Gesamt-GLP-1-Konzentrationen in ähnlichem Ausmaß erhöhte. Die Koadministration von Sitagliptin und Metformin hatte eine additive Wirkung auf die aktiven GLP-1-Konzentrationen. Sitagliptin erhöhte die aktiven GIP-Konzentrationen, nicht aber Metformin.

##### *Klinische Wirksamkeit und Sicherheit*

Insgesamt verbesserte Sitagliptin die Blutzuckerkontrolle, wenn es als Monotherapie oder in einer Kombinationsbehandlung angewendet wurde.

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

#### Studien mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin

In einer 24-wöchigen plazebokontrollierten klinischen Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der zusätzlichen Gabe von 100 mg Sitagliptin einmal täglich zu einer bestehenden Therapie mit Metformin verbesserte Sitagliptin signifikant die glykämischen Parameter im Vergleich zu

Plazebo. Die Veränderungen des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert bei Patienten, die mit Sitagliptin behandelt wurden, waren vergleichbar zur Plazebogruppe. In dieser Studie wurde eine vergleichbare Inzidenz von Hypoglykämien bei Patienten, die mit Sitagliptin oder Plazebo behandelt wurden, berichtet.

In einer 24-wöchigen plazebokontrollierten faktoriellen Studie zur Initialtherapie mit der Kombination 50 mg Sitagliptin zweimal täglich und Metformin (500 mg oder 1.000 mg zweimal täglich) kam es zu einer signifikanten Verbesserung der glykämischen Parameter im Vergleich zur Monotherapie. Die Gewichtsabnahme unter der Kombination Sitagliptin/Metformin war ähnlich wie unter Metformin allein oder unter Plazebo; unter Sitagliptin allein veränderte sich das Gewicht nicht im Vergleich zum Ausgangswert. Die Inzidenz von Hypoglykämien war in allen Behandlungsgruppen vergleichbar.

#### Studie mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff

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

#### Studie mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin und einem PPAR $\gamma$ -Agonisten

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

#### Studie mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin und Insulin

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

**Tabelle 2: HbA<sub>1c</sub>-Ergebnisse in plazebokontrollierten Studien mit Sitagliptin und Metformin\***

Studie	Mittlerer Ausgangswert HbA <sub>1c</sub> (%)	Mittlere Veränderung des HbA <sub>1c</sub> (%) vom Ausgangswert	Plazebo- korrigierte mittlere Veränderung des HbA <sub>1c</sub> (%) (95 % CI)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer bestehenden Metformin-Therapie <sup>¶</sup> (n=453)	8,0	-0,7 <sup>†</sup>	-0,7 <sup>†,‡</sup> (-0,8, -0,5)

Studie	Mittlerer Ausgangswert HbA <sub>1c</sub> (%)	Mittlere Veränderung des HbA <sub>1c</sub> (%) vom Ausgangswert	Plazebo- korrigierte mittlere Veränderung des HbA <sub>1c</sub> (%) (95 % CI)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer bestehenden Glimepirid + Metformin Therapie <sup>¶</sup> (n=115)	8,3	-0,6 <sup>†</sup>	-0,9 <sup>†,‡</sup> (-1,1, -0,7)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer laufenden Therapie mit Pioglitazon <sup>¶</sup> + Metformin (n=152)	8,8	-1,2 <sup>†</sup>	-0,7 <sup>†,‡</sup> (-1,0, -0,5)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer laufenden Therapie mit Insulin und Metformin <sup>¶</sup> : (n=223)	8,7	-0,7 <sup>§</sup>	-0,5 <sup>§,‡</sup> (-0,7; -0,4)
Initialtherapie (zweimal täglich) <sup>¶</sup> : Sitagliptin 50 mg + Metformin 500 mg (n=183)	8,8	-1,4 <sup>†</sup>	-1,6 <sup>†,‡</sup> (-1,8, -1,3)
Initialtherapie (zweimal täglich) <sup>¶</sup> : Sitagliptin 50 mg + Metformin 1.000 mg (n=178)	8,8	-1,9 <sup>†</sup>	-2,1 <sup>†,‡</sup> (-2,3, -1,8)

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

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

<sup>‡</sup> p < 0,001 im Vergleich zu Plazebo oder zu Plazebo in Kombinationstherapie

<sup>¶</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) in Woche 24.

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

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

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

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

### Metformin

#### *Wirkmechanismus*

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

Die Wirkung von Metformin beruht wahrscheinlich auf 3 Mechanismen:

- Senkung der Glukoseproduktion in der Leber durch Hemmung der Glukoneogenese und der Glykogenolyse
- Erhöhung der Insulinempfindlichkeit in der Muskulatur und damit Verbesserung der peripheren Glukoseaufnahme und -verwertung
- Verzögerung der intestinalen Glukoseabsorption.

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

#### *Klinische Wirksamkeit und Sicherheit*

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

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

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

- signifikante Senkung des absoluten Risikos für Myokardinfarkt: Metformin  
11 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, Diät allein 18 Ereignisse/1.000 Patientenjahre (p=0,01)

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 Placebo (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 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		Plazebo		Hazard Ratio (95 % KI)  p-Wert <sup>†</sup>	
	n (%)	Inzidenz-rate pro 100 Patienten-jahre*	n (%)	Inzidenz-rate pro 100 Patienten-jahre*		
Analyse der Intention-to-Treat Population						
Anzahl der Patienten	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
<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

	Sitagliptin 100 mg		Plazebo			
	n (%)	Inzidenz- rate pro 100 Patienten- jahre*	n (%)	Inzidenz- rate pro 100 Patienten- jahre*	Hazard Ratio (95 % KI)	p- Wert <sup>†</sup>
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 Janumet eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen mit Typ-2-Diabetes mellitus gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Janumet

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

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

### Sitagliptin

#### *Resorption*

Nach oraler Gabe einer 100-mg-Dosis an gesunde Probanden wurde Sitagliptin schnell resorbiert, wobei die Spitzenplasmakonzentrationen (mediane  $T_{\max}$ ) 1 bis 4 Stunden nach Einnahme der Dosis auftraten; die mittlere Plasma-AUC von Sitagliptin betrug  $8,52 \mu\text{M} \cdot \text{h}$ , die  $C_{\max}$  950 nM. Die absolute Bioverfügbarkeit von Sitagliptin beträgt ca. 87 %. Da die gleichzeitige Aufnahme einer fettreichen Mahlzeit keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Sitagliptin hatte, kann Sitagliptin unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

Die Plasma-AUC von Sitagliptin stieg proportional mit der Dosis an. Für die  $C_{\max}$  und die  $C_{24 \text{ h}}$  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 [ $^{14}\text{C}$ ]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 [ $^{14}\text{C}$ ]markierten oralen Sitagliptin-Dosis an gesunde Probanden wurden ca. 100 % der angewendeten Radioaktivität in den Fäzes (13 %) oder im Urin (87 %) innerhalb einer Woche nach Gabe der Dosis ausgeschieden. Die 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-Glykoproteins, welches ebenfalls an der Vermittlung der renalen Elimination von Sitagliptin beteiligt sein könnte. Jedoch verminderte Ciclosporin, ein p-Glykoprotein-Inhibitor, die renale Clearance von Sitagliptin nicht. Sitagliptin ist kein Substrat für den OCT-2-, OAT-1- oder PEPT-1/2-vermittelten Transport. Sitagliptin hemmte *in-vitro* bei therapeutisch relevanten Plasmakonzentrationen weder den OAT-3 ( $\text{IC}_{50} = 160 \mu\text{M}$ ), noch den p-Glykoprotein (bis zu  $250 \mu\text{M}$ ) vermittelten Transport. In einer klinischen Studie hatte Sitagliptin eine geringe Wirkung auf die Plasmakonzentrationen von Digoxin, was darauf hinweist, dass Sitagliptin p-Glykoprotein leicht hemmen könnte.

#### *Besondere Patientengruppen*

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

#### *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 ( $\text{GFR} \geq 60$  bis  $< 90 \text{ ml/min}$ ) zu einem ca. 1,2-fachen und bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung ( $\text{GFR} \geq 45$  bis  $< 60 \text{ ml/min}$ ) 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 ( $\text{GFR} \geq 30$  bis  $< 45 \text{ ml/min}$ ) kam es zu einem ca. 2-fachen Anstieg, bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ( $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$ ) einschließlich dialysepflichtiger Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium 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).

### *Leberfunktionsstörung*

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

### *Ältere Patienten*

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

### *Pädiatrische Patienten*

Es wurden keine Studien mit Sitagliptin bei pädiatrischen Patienten durchgeführt.

### *Weitere Patientengruppen*

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

## Metformin

### *Resorption*

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

Nach oraler Gabe ist die Resorption von Metformin unvollständig und zeigt Sättigungscharakter. Man nimmt an, dass die Pharmakokinetik der Metforminresorption nicht linear ist. Bei der empfohlenen Dosierung und den gebräuchlichen Dosierungsintervallen von Metformin werden die Steady-State-Plasmakonzentrationen innerhalb von 24 - 48 Stunden erreicht und betragen im Allgemeinen weniger als 1  $\mu\text{g/ml}$ . In kontrollierten klinischen Studien überstiegen die maximalen Plasmakonzentrationen ( $C_{\max}$ ) von Metformin selbst bei maximaler Dosierung nicht 5  $\mu\text{g/ml}$ .

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

### *Verteilung*

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

### *Biotransformation*

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

### *Elimination*

Die renale Clearance für Metformin beträgt  $> 400 \text{ ml/min}$ , was darauf hinweist, dass Metformin durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion ausgeschieden wird. Nach einer oralen Dosis beträgt die terminale Eliminationshalbwertszeit ungefähr 6,5 Stunden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion sinkt

die renale Clearance proportional zur Kreatinin-Clearance, so dass die Eliminationshalbwertszeit verlängert wird und die Metforminkonzentration im Plasma steigt.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit Janumet wurden keine Tierstudien durchgeführt.

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

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

#### Sitagliptin

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

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

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

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

Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten bei Expositions-dosen 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 Expositions-dosen über dem 29-Fachen der humantherapeutischen Exposition gesehen. Aufgrund der hohen Sicherheitsspanne legen diese Ergebnisse kein relevantes Risiko für die menschliche Fortpflanzung nahe. Sitagliptin tritt in erheblichen Mengen in die Muttermilch säugender Ratten über (Verhältnis Muttermilch/Plasma: 4:1).

### Metformin

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

#### Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose (E 460)

Povidon K29/32 (E 1201)

Natriumdodecylsulfat

Natriumstearyl fumarat

#### Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)

Macrogol 3350

Talkum (E 553b)

Titandioxid (E 171)

Eisen(III)-oxid (E 172)

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

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

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

Nicht über 30 °C lagern.

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

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

Packungen zu 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 Filmtabletten, Bündelpackungen mit 196 (2 Packungen mit je 98) und 168 (2 Packungen mit je 84) Filmtabletten. Packung zu 50 x 1 Filmtabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Niederlande

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

EU/1/08/455/001  
EU/1/08/455/002  
EU/1/08/455/003  
EU/1/08/455/004  
EU/1/08/455/005  
EU/1/08/455/006  
EU/1/08/455/007  
EU/1/08/455/015  
EU/1/08/455/017  
EU/1/08/455/019  
EU/1/08/455/020

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Juli 2008  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. März 2013

## **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**

Janumet 50 mg/1000 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält Sitagliptinphosphat 1 H<sub>2</sub>O entsprechend 50 mg Sitagliptin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette (Tablette).

Kapselförmige rote Filmtablette mit der Prägung „577“ auf einer Seite.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Für erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus:

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

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

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

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

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

#### Dosierung

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

### ***Erwachsene mit normaler Nierenfunktion (GFR $\geq$ 90 ml/min)***

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

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

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

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

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

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

#### Patienten, die mit einer Zweifachtherapie bestehend aus der vertragenen Maximaldosis Metformin und einem PPAR $\gamma$ -Agonisten unzureichend eingestellt sind:

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

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

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

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

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

### Spezielle Patientengruppen

#### Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate [GFR]  $\geq$  60 ml/min) ist keine Dosisanpassung notwendig. Vor Beginn der Behandlung mit metforminhaltigen Arzneimitteln und danach mindestens einmal jährlich sollte die GFR ermittelt werden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer weiteren Progression der Nierenfunktionsstörung und bei älteren Patienten sollte die Nierenfunktion häufiger, z. B. alle 3-6 Monate, kontrolliert werden.

Die maximale Tagesdosis von Metformin sollte möglichst auf 2-3 Dosen pro Tag aufgeteilt werden. Bevor die Einleitung einer Behandlung mit Metformin bei Patienten mit einer GFR  $<$  60 ml/min erwogen wird, sollten Faktoren, die das Risiko einer Laktatazidose erhöhen können (siehe Abschnitt 4.4), überprüft werden.

Falls keine angemessene Stärke von Janumet erhältlich ist, sollten statt der Fixdosiskombination die Einzelsubstanzen angewendet werden.

<b>GFR ml/min</b>	<b>Metformin</b>	<b>Sitagliptin</b>
60-89	Die maximale Tagesdosis beträgt 3.000 mg. Eine Dosisreduktion kann in Abhängigkeit von der Abnahme der Nierenfunktion in Betracht gezogen werden.	Die maximale Tagesdosis beträgt 100 mg.
45-59	Die maximale Tagesdosis beträgt 2.000 mg. Die Anfangsdosis beträgt höchstens die Hälfte der Maximaldosis.	Die maximale Tagesdosis beträgt 100 mg
30-44	Die maximale Tagesdosis beträgt 1.000 mg. Die Anfangsdosis beträgt höchstens die Hälfte der Maximaldosis.	Die maximale Tagesdosis beträgt 50 mg.
< 30	Metformin ist kontraindiziert.	Die maximale Tagesdosis beträgt 25 mg.

#### *Leberfunktionsstörung*

Janumet darf nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung eingesetzt werden (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Ältere Menschen*

Da Metformin und Sitagliptin renal eliminiert werden, sollte Janumet mit zunehmendem Alter der Patienten mit vermehrter Vorsicht angewendet werden. Eine Überwachung der Nierenfunktion ist angezeigt, um eine mit Metformin assoziierte Laktatazidose zu verhindern, insbesondere bei älteren Menschen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### *Kinder und Jugendliche*

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

#### Art der Anwendung

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

Janumet ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8);
- jeder Art von akuter metabolischer Azidose (z. B. Laktatazidose, diabetische Ketoazidose);
- diabetischem Präkoma;
- schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min) (siehe Abschnitt 4.4);
- akuten Erkrankungen, welche die Nierenfunktion beeinträchtigen können, wie:
  - Dehydratation,
  - schweren Infektionen,
  - Schock,
  - intravasculäre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln (siehe Abschnitt 4.4);
- akuten oder chronischen Erkrankungen, die eine Gewebhypoxie verursachen können, wie:
  - Herz- oder Lungeninsuffizienz,

- kürzlich erlittener Myokardinfarkt,
- Schock;
- Leberfunktionsstörung;
- akuter Alkoholvergiftung, Alkoholismus;
- Stillzeit.

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

##### Allgemeine Hinweise

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

##### Akute Pankreatitis

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

##### Laktatazidose

Laktatazidose, eine sehr seltene, aber schwerwiegende metabolische Komplikation, tritt am häufigsten bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion oder kardiorespiratorischer Erkrankung oder Sepsis auf. Bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion kommt es zur Kumulation von Metformin, die das Risiko einer Laktatazidose erhöht.

In Fällen von Dehydratation (schwerer Diarrhö oder Erbrechen, Fieber oder verminderter Flüssigkeitsaufnahme) sollte Metformin vorübergehend abgesetzt und möglichst Kontakt mit einem Arzt aufgenommen werden.

Eine Behandlung mit Arzneimitteln, die die Nierenfunktion akut beeinträchtigen können (wie z. B. Antihypertonika, Diuretika und NSARs) sollte bei mit Metformin behandelten Patienten mit Vorsicht eingeleitet werden. Weitere Risikofaktoren für eine Laktatazidose sind übermäßiger Alkoholkonsum, Leberfunktionsstörung, schlecht eingestellter Diabetes, Ketose, langes Fasten und alle mit Hypoxie assoziierten Erkrankungen sowie die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die eine Laktatazidose verursachen können (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Patienten und/oder ihre Betreuer sollten auf das Risiko einer Laktatazidose hingewiesen werden. Eine Laktatazidose ist gekennzeichnet durch azidotische Dyspnoe, Abdominalschmerzen, Muskelkrämpfe, Asthenie und Hypothermie, gefolgt von Koma. Bei vermuteten Symptomen muss der Patient die Einnahme von Metformin beenden und umgehend einen Arzt aufsuchen. Diagnostische Laborwerte sind ein verringerter pH-Wert des Blutes ( $< 7,35$ ), erhöhte Laktatplasmaspiegel ( $> 5 \text{ mmol/l}$ ) sowie eine Erhöhung der Anionenlücke und des Laktat/Pyruvat-Quotienten.

##### Nierenfunktion

Die GFR sollte vor Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen ermittelt werden (siehe Abschnitt 4.2). Metformin darf bei Patienten mit einer GFR  $< 30 \text{ ml/min}$  nicht angewendet und sollte in Situationen, die die Nierenfunktion verändern, vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

### Hypoglykämien

Bei Patienten, die Janumet in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Insulin erhalten, kann das Risiko einer Hypoglykämie bestehen. Daher kann eine Dosisreduktion des Sulfonylharnstoffs oder Insulins notwendig sein.

### Überempfindlichkeitsreaktionen

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

### 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 Janumet abzusetzen.

### Chirurgische Eingriffe

Janumet muss zur Zeit einer Operation unter Allgemein-, Spinal- oder Epiduralanästhesie abgesetzt werden. Die Therapie darf nicht früher als 48 Stunden nach der Operation oder nach Wiederaufnahme der oralen Ernährung und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat.

### Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel

Die intravaskuläre Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel kann zu einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie führen. Dies kann eine Metformin-Kumulation zur Folge haben und das Risiko einer Laktatazidose erhöhen. Die Behandlung mit Janumet muss im Vorfeld oder zum Zeitpunkt des bildgebenden Verfahrens unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

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

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

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

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

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

## Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

### Alkohol

Alkoholvergiftung ist mit einem erhöhten Risiko für eine Laktatazidose assoziiert, insbesondere in Zusammenhang mit Fasten, Mangelernährung oder Leberfunktionsstörung.

### Jodhaltige Kontrastmittel

Die Behandlung mit Janumet muss im Vorfeld oder zum Zeitpunkt des bildgebenden Verfahrens unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

### Kombinationen, bei denen Vorsicht geboten ist

Einige Arzneimittel können die Nierenfunktion ungünstig beeinflussen und dadurch das Risiko einer Laktatazidose erhöhen, wie z. B. NSARs einschließlich selektiver Cyclooxygenase(COX)-2-Hemmer, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und Diuretika, insbesondere Schleifendiuretika. Zu Beginn der Behandlung mit solchen Arzneimitteln oder bei ihrer Anwendung in Kombination mit Metformin ist eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.

Die gemeinsame Anwendung mit Arzneimitteln, die mit den an der Ausscheidung von Metformin beteiligten, üblichen renalen tubulären Transportsystemen interferieren (z. B. Organischer Kationentransporter-2 [OCT2] / „multidrug and toxin extrusion“ [MATE]-Inhibitoren wie Ranolazin, Vandetanib, Dolutegravir sowie Cimetidin) könnten die systemische Exposition von Metformin und damit das Risiko für eine Laktatazidose erhöhen. Nutzen und Risiko einer gemeinsamen Anwendung sind abzuwägen. Daher sollten eine engmaschige Kontrolle des Blutzuckers, eine Dosisanpassung innerhalb des empfohlenen Dosierungsbereichs und Änderungen der Diabetesbehandlung in Betracht gezogen werden, wenn gleichzeitig solche Arzneimittel gegeben werden.

Glukokortikoide (systemisch und topisch gegeben), Beta-2-Agonisten und Diuretika besitzen eine intrinsische hyperglykämische Wirkung. Der Patient sollte darüber informiert sein und sein Blutzucker sollte häufiger kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn der Behandlung mit solchen Arzneimitteln. Falls erforderlich, sollte die Dosis des Antidiabetikums während der Therapie mit dem zusätzlichen Arzneimittel sowie bei dessen Absetzen angepasst werden.

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

### Wirkung anderer Arzneimittel auf Sitagliptin

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

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

*In-vitro*-Studien zum Transport zeigten, dass Sitagliptin ein Substrat für p-Glykoprotein und den organischen Anionentransporter-3 (OAT-3) ist. Der OAT-3-vermittelte Transport von Sitagliptin wurde *in-vitro* durch Probenecid gehemmt; das Risiko klinisch relevanter Wechselwirkungen wird

jedoch als gering eingeschätzt. Die gleichzeitige Anwendung mit OAT-3-Inhibitoren wurde noch nicht *in-vivo* untersucht.

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

#### Wirkung von Sitagliptin auf andere Arzneimittel

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

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

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Sitagliptin bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität bei hohen Dosen von Sitagliptin gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

### Stillzeit

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

### Fertilität

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

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

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

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

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

##### Sitagliptin und Metformin

##### *Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen*

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), 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: Häufigkeit der Nebenwirkungen von Sitagliptin und Metformin allein in plazebokontrollierten klinischen Studien und nach Markteinführung**

Nebenwirkung	Häufigkeit der Nebenwirkung
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Thrombozytopenie	Selten
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen <sup>*,†</sup>	Häufigkeit nicht bekannt
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Hypoglykämie <sup>†</sup>	Häufig
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Somnolenz	Gelegentlich
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>	
Interstitielle Lungenkrankheit <sup>*</sup>	Häufigkeit nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Diarrhö	Gelegentlich
Übelkeit	Häufig
Flatulenz	Häufig
Obstipation	Gelegentlich
Schmerzen im Oberbauch	Gelegentlich

Nebenwirkung	Häufigkeit der Nebenwirkung
Erbrechen	Häufig
Akute Pankreatitis <sup>*,†,‡</sup>	Häufigkeit nicht bekannt
Letale und nicht letale hämorrhagische und nekrotisierende Pankreatitis <sup>*,†</sup>	Häufigkeit nicht bekannt
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Pruritus <sup>*</sup>	Gelegentlich
Angioödem <sup>*,†</sup>	Häufigkeit nicht bekannt
Hautausschlag <sup>*,†</sup>	Häufigkeit nicht bekannt
Urtikaria <sup>*,†</sup>	Häufigkeit nicht bekannt
Kutane Vaskulitis <sup>*,†</sup>	Häufigkeit nicht bekannt
Exfoliative Hauterkrankungen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom <sup>*,†</sup>	Häufigkeit nicht bekannt
Bullöses Pemphigoid <sup>*</sup>	Häufigkeit nicht bekannt
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Arthralgie <sup>*</sup>	Häufigkeit nicht bekannt
Myalgie <sup>*</sup>	Häufigkeit nicht bekannt
Schmerzen in den Extremitäten	Häufigkeit nicht bekannt
Rückenschmerzen <sup>*</sup>	Häufigkeit nicht bekannt
Arthropathie <sup>*</sup>	Häufigkeit nicht bekannt
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Nierenfunktionsstörungen <sup>*</sup>	Häufigkeit nicht bekannt
Akutes Nierenversagen <sup>*</sup>	Häufigkeit nicht bekannt

\* Nach Markteinführung identifizierte Nebenwirkungen.

† Siehe Abschnitt 4.4.

‡ Siehe unten: *TECOS Kardiovaskuläre Sicherheitsstudie*.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

#### *Sitagliptin*

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

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

#### *Metformin*

Gastrointestinale Symptome wurden sehr häufig in klinischen Studien und nach Markteinführung bei Metformin berichtet. Gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Schmerzen im Oberbauch und Appetitverlust treten am häufigsten zu Behandlungsbeginn auf und bilden sich in den meisten Fällen spontan zurück. Weitere Nebenwirkungen in Zusammenhang mit Metformin umfassen metallischen Geschmack (häufig); Laktatazidose, Leberfunktionsstörungen, Hepatitis, Urtikaria, Erythem und Pruritus (sehr selten). Langzeitbehandlung mit Metformin wurde mit einer

Verminderung der Vitamin-B<sub>12</sub>-Resorption in Verbindung gebracht, die sehr selten zu einem klinisch relevanten Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel (z. B. *megaloblastäre Anämie*) führen kann. Die Häufigkeiten basieren auf den verfügbaren Informationen aus der Produktinformation von Metformin in der EU.

#### *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 Dosisfindungsstudien der Phase I wurden keine dosisabhängigen klinischen Nebenwirkungen von Sitagliptin bei Dosierungen bis zu 600 mg täglich über Zeiträume bis zu 10 Tagen und 400 mg täglich über Zeiträume bis zu 28 Tagen beobachtet.

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

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

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Kombinationen von oralen Antidiabetika  
ATC-Code: A10BD07

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

#### Sitagliptin

##### *Wirkmechanismus*

Sitagliptinphosphat ist ein oral wirksamer, potenter und hoch selektiver Inhibitor des Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP-4)-Enzyms zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus. Die DPP-4-Inhibitoren sind eine Substanzklasse, die als Inkretinverstärker wirken. Durch die Hemmung von DPP-4 erhöht Sitagliptin die Spiegel von zwei bekannten aktiven Inkretinhormonen: Glucagon-like-Peptid-1 (GLP-1) und Glucose-dependent insulintropic Polypeptid (GIP). Die Inkretine sind Teil eines endogenen Systems, das bei der physiologischen Regulation der Glukosehomöostase eine Rolle spielt. Wenn die Blutzuckerspiegel normal oder erhöht sind, erhöhen GLP-1 und GIP die Insulinsynthese und -freisetzung aus den Beta-Zellen des Pankreas. Zusätzlich senkt GLP-1 die Glucagonfreisetzung aus den Alpha-Zellen des Pankreas und führt so zu einer verminderten hepatischen Glukoseproduktion. Wenn die Blutzuckerspiegel niedrig sind, ist die Insulinfreisetzung nicht erhöht und die Glucagonsekretion wird nicht unterdrückt. Sitagliptin ist ein potenter und hoch selektiver Inhibitor des DPP-4-Enzyms und hemmt in therapeutischen Konzentrationen nicht die eng verwandten Enzyme DPP-8 oder DPP-9. Sitagliptin hat eine andere chemische Struktur und eine andere pharmakologische Wirkung als GLP-1-Analoga, Insulin, Sulfonylharnstoffe oder Meglitinide, Biguanide, PPAR- $\gamma$ - (Peroxisomen Proliferator aktivierter Rezeptor gamma) Agonisten, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren und Amylin-Analoga.

In einer zweitägigen Studie mit gesunden Probanden erhöhte Sitagliptin allein die aktiven GLP-1-Konzentrationen, während Metformin allein die aktiven und Gesamt-GLP-1-Konzentrationen in ähnlichem Ausmaß erhöhte. Die Koadministration von Sitagliptin und Metformin hatte eine additive Wirkung auf die aktiven GLP-1-Konzentrationen. Sitagliptin erhöhte die aktiven GIP-Konzentrationen, nicht aber Metformin.

##### *Klinische Wirksamkeit und Sicherheit*

Insgesamt verbesserte Sitagliptin die Blutzuckerkontrolle, wenn es als Monotherapie oder in einer Kombinationsbehandlung angewendet wurde.

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

#### Studien mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin

In einer 24-wöchigen plazebokontrollierten klinischen Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der zusätzlichen Gabe von 100 mg Sitagliptin einmal täglich zu einer bestehenden Therapie mit Metformin verbesserte Sitagliptin signifikant die glykämischen Parameter im Vergleich zu

Plazebo. Die Veränderungen des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert bei Patienten, die mit Sitagliptin behandelt wurden, waren vergleichbar zur Plazebogruppe. In dieser Studie wurde eine vergleichbare Inzidenz von Hypoglykämien bei Patienten, die mit Sitagliptin oder Plazebo behandelt wurden, berichtet.

In einer 24-wöchigen plazebokontrollierten faktoriellen Studie zur Initialtherapie mit der Kombination 50 mg Sitagliptin zweimal täglich und Metformin (500 mg oder 1.000 mg zweimal täglich) kam es zu einer signifikanten Verbesserung der glykämischen Parameter im Vergleich zur Monotherapie. Die Gewichtsabnahme unter der Kombination Sitagliptin/Metformin war ähnlich wie unter Metformin allein oder unter Plazebo; unter Sitagliptin allein veränderte sich das Gewicht nicht im Vergleich zum Ausgangswert. Die Inzidenz von Hypoglykämien war in allen Behandlungsgruppen vergleichbar.

#### Studie mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff

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

#### Studie mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin und einem PPAR $\gamma$ -Agonisten

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

#### Studie mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin und Insulin

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

**Tabelle 2: HbA<sub>1c</sub>-Ergebnisse in plazebokontrollierten Studien mit Sitagliptin und Metformin\***

Studie	Mittlerer Ausgangswert HbA <sub>1c</sub> (%)	Mittlere Veränderung des HbA <sub>1c</sub> (%) vom Ausgangswert	Plazebo- korrigierte mittlere Veränderung des HbA <sub>1c</sub> (%) (95 % CI)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer bestehenden Metformin-Therapie <sup>¶</sup> (n=453)	8,0	-0,7 <sup>†</sup>	-0,7 <sup>†,‡</sup> (-0,8, -0,5)

Studie	Mittlerer Ausgangswert HbA <sub>1c</sub> (%)	Mittlere Veränderung des HbA <sub>1c</sub> (%) vom Ausgangswert	Plazebo- korrigierte mittlere Veränderung des HbA <sub>1c</sub> (%) (95 % CI)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer bestehenden Glimepirid + Metformin Therapie <sup>¶</sup> (n=115)	8,3	-0,6 <sup>†</sup>	-0,9 <sup>†,‡</sup> (-1,1, -0,7)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer laufenden Therapie mit Pioglitazon <sup>¶</sup> + Metformin (n=152)	8,8	-1,2 <sup>†</sup>	-0,7 <sup>†,‡</sup> (-1,0, -0,5)
Sitagliptin 100 mg einmal täglich zusätzlich zu einer laufenden Therapie mit Insulin und Metformin <sup>¶</sup> : (n=223)	8,7	-0,7 <sup>§</sup>	-0,5 <sup>§,‡</sup> (-0,7; -0,4)
Initialtherapie (zweimal täglich) <sup>¶</sup> : Sitagliptin 50 mg + Metformin 500 mg (n=183)	8,8	-1,4 <sup>†</sup>	-1,6 <sup>†,‡</sup> (-1,8, -1,3)
Initialtherapie (zweimal täglich) <sup>¶</sup> : Sitagliptin 50 mg + Metformin 1.000 mg (n=178)	8,8	-1,9 <sup>†</sup>	-2,1 <sup>†,‡</sup> (-2,3, -1,8)

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

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

<sup>‡</sup> p < 0,001 im Vergleich zu Plazebo oder zu Plazebo in Kombinationstherapie

<sup>¶</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) in Woche 24.

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

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

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

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

### Metformin

#### *Wirkmechanismus*

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

Die Wirkung von Metformin beruht wahrscheinlich auf 3 Mechanismen:

- Senkung der Glukoseproduktion in der Leber durch Hemmung der Glukoneogenese und der Glykogenolyse
- Erhöhung der Insulinempfindlichkeit in der Muskulatur und damit Verbesserung der peripheren Glukoseaufnahme und -verwertung
- Verzögerung der intestinalen Glukoseabsorption.

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

#### *Klinische Wirksamkeit und Sicherheit*

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

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

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

- signifikante Senkung des absoluten Risikos für Myokardinfarkt: Metformin  
11 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, Diät allein 18 Ereignisse/1.000 Patientenjahre (p=0,01)

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 Placebo (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 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		Plazebo		Hazard Ratio (95 % KI)		p-Wert <sup>†</sup>
	n (%)	Inzidenz-rate pro 100 Patienten-jahre*	n (%)	Inzidenz-rate pro 100 Patienten-jahre*			
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 (0,89–1,10)	< 0,001	
Sekundärer Endpunkt							
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	

	Sitagliptin 100 mg		Plazebo			
	n (%)	Inzidenz- rate pro 100 Patienten- jahre*	n (%)	Inzidenz- rate pro 100 Patienten- jahre*	Hazard Ratio (95 % KI)	p- Wert <sup>†</sup>
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 Janumet eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen mit Typ-2-Diabetes mellitus gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Janumet

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

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

### Sitagliptin

#### *Resorption*

Nach oraler Gabe einer 100-mg-Dosis an gesunde Probanden wurde Sitagliptin schnell resorbiert, wobei die Spitzenplasmakonzentrationen (mediane  $T_{\max}$ ) 1 bis 4 Stunden nach Einnahme der Dosis auftraten; die mittlere Plasma-AUC von Sitagliptin betrug  $8,52 \mu\text{M} \cdot \text{h}$ , die  $C_{\max}$  950 nM. Die absolute Bioverfügbarkeit von Sitagliptin beträgt ca. 87 %. Da die gleichzeitige Aufnahme einer fettreichen Mahlzeit keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Sitagliptin hatte, kann Sitagliptin unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

Die Plasma-AUC von Sitagliptin stieg proportional mit der Dosis an. Für die  $C_{\max}$  und die  $C_{24 \text{ h}}$  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 [ $^{14}\text{C}$ ]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 [ $^{14}\text{C}$ ]markierten oralen Sitagliptin-Dosis an gesunde Probanden wurden ca. 100 % der angewendeten Radioaktivität in den Fäzes (13 %) oder im Urin (87 %) innerhalb einer Woche nach Gabe der Dosis ausgeschieden. Die 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-Glykoproteins, welches ebenfalls an der Vermittlung der renalen Elimination von Sitagliptin beteiligt sein könnte. Jedoch verminderte Ciclosporin, ein p-Glykoprotein-Inhibitor, die renale Clearance von Sitagliptin nicht. Sitagliptin ist kein Substrat für den OCT-2-, OAT-1- oder PEPT-1/2-vermittelten Transport. Sitagliptin hemmte *in-vitro* bei therapeutisch relevanten Plasmakonzentrationen weder den OAT-3 ( $\text{IC}_{50} = 160 \mu\text{M}$ ), noch den p-Glykoprotein (bis zu  $250 \mu\text{M}$ ) vermittelten Transport. In einer klinischen Studie hatte Sitagliptin eine geringe Wirkung auf die Plasmakonzentrationen von Digoxin, was darauf hinweist, dass Sitagliptin p-Glykoprotein leicht hemmen könnte.

#### *Besondere Patientengruppen*

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

#### *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 ( $\text{GFR} \geq 60$  bis  $< 90 \text{ ml/min}$ ) zu einem ca. 1,2-fachen und bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung ( $\text{GFR} \geq 45$  bis  $< 60 \text{ ml/min}$ ) 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 ( $\text{GFR} \geq 30$  bis  $< 45 \text{ ml/min}$ ) kam es zu einem ca. 2-fachen Anstieg, bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ( $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$ ) einschließlich dialysepflichtiger Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium 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).

### *Leberfunktionsstörung*

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

### *Ältere Patienten*

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

### *Pädiatrische Patienten*

Es wurden keine Studien mit Sitagliptin bei pädiatrischen Patienten durchgeführt.

### *Weitere Patientengruppen*

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

## Metformin

### *Resorption*

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

Nach oraler Gabe ist die Resorption von Metformin unvollständig und zeigt Sättigungscharakter. Man nimmt an, dass die Pharmakokinetik der Metforminresorption nicht linear ist. Bei der empfohlenen Dosierung und den gebräuchlichen Dosierungsintervallen von Metformin werden die Steady-State-Plasmakonzentrationen innerhalb von 24 - 48 Stunden erreicht und betragen im Allgemeinen weniger als 1  $\mu\text{g/ml}$ . In kontrollierten klinischen Studien überstiegen die maximalen Plasmakonzentrationen ( $C_{\max}$ ) von Metformin selbst bei maximaler Dosierung nicht 5  $\mu\text{g/ml}$ .

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

### *Verteilung*

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

### *Biotransformation*

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

### *Elimination*

Die renale Clearance für Metformin beträgt  $> 400 \text{ ml/min}$ , was darauf hinweist, dass Metformin durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion ausgeschieden wird. Nach einer oralen Dosis beträgt die terminale Eliminationshalbwertszeit ungefähr 6,5 Stunden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion sinkt

die renale Clearance proportional zur Kreatinin-Clearance, so dass die Eliminationshalbwertszeit verlängert wird und die Metforminkonzentration im Plasma steigt.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit Janumet wurden keine Tierstudien durchgeführt.

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

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

#### Sitagliptin

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

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

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

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

Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten bei Expositions-dosen 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 Expositions-dosen über dem 29-Fachen der humantherapeutischen Exposition gesehen. Aufgrund der hohen Sicherheitsspanne legen diese Ergebnisse kein relevantes Risiko für die menschliche Fortpflanzung nahe. Sitagliptin tritt in erheblichen Mengen in die Muttermilch säugender Ratten über (Verhältnis Muttermilch/Plasma: 4:1).

### Metformin

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

#### Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose (E 460)

Povidon K29/32 (E 1201)

Natriumdodecylsulfat

Natriumstearyl fumarat

#### Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)

Macrogol 3350

Talkum (E 553b)

Titandioxid (E 171)

Eisen(III)-oxid (E 172)

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

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

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

Nicht über 30 °C lagern.

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

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

Packungen zu 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 Filmtabletten, Bündelpackungen mit 196 (2 Packungen mit je 98) und 168 (2 Packungen mit je 84) Filmtabletten. Packung zu 50 x 1 Filmtabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Niederlande

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

EU/1/08/455/008  
EU/1/08/455/009  
EU/1/08/455/010  
EU/1/08/455/011  
EU/1/08/455/012  
EU/1/08/455/013  
EU/1/08/455/014  
EU/1/08/455/016  
EU/1/08/455/018  
EU/1/08/455/021  
EU/1/08/455/022

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Juli 2008  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. März 2013

## **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 des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Niederlande

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

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 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

Janumet 50 mg/850 mg Filmtabletten  
Sitagliptin/Metforminhydrochlorid

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Sitagliptinphosphat 1 H<sub>2</sub>O entsprechend 50 mg Sitagliptin und 850 mg Metforminhydrochlorid.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten  
28 Filmtabletten  
56 Filmtabletten  
60 Filmtabletten  
112 Filmtabletten  
168 Filmtabletten  
180 Filmtabletten  
196 Filmtabletten  
50 x 1 Filmtabletten  
Bündelpackung mit 196 (2 Packungen mit je 98) Filmtabletten  
Bündelpackung mit 168 (2 Packungen mit je 84) 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**

Nicht über 30 °C lagern.

**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 B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/08/455/001 14 Filmtabletten  
EU/1/08/455/002 28 Filmtabletten  
EU/1/08/455/003 56 Filmtabletten  
EU/1/08/455/019 60 Filmtabletten  
EU/1/08/455/004 112 Filmtabletten  
EU/1/08/455/005 168 Filmtabletten  
EU/1/08/455/020 180 Filmtabletten  
EU/1/08/455/006 196 Filmtabletten  
EU/1/08/455/007 50 x 1 Filmtabletten  
EU/1/08/455/015 196 (2 x 98) Filmtabletten  
EU/1/08/455/017 168 (2 x 84) Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Janumet  
50 mg  
850 mg

<b>17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE</b>
---

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

<b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT</b>
---

PC:

SN:

NN:

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**INTERMEDIÄRKARTON für Bündelpackungen mit 2 Packungen - ohne Blue Box –  
50 mg/850 mg Filmtabletten**

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Janumet 50 mg/850 mg Filmtabletten  
Sitagliptin/Metforminhydrochlorid

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Sitagliptinphosphat 1 H<sub>2</sub>O entsprechend 50 mg Sitagliptin und 850 mg Metforminhydrochlorid.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

98 Filmtabletten. Teil einer Bündelpackung – Einzelverkauf unzulässig.  
84 Filmtabletten. Teil einer Bündelpackung – Einzelverkauf unzulässig.

### 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

Nicht über 30 °C lagern.

**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 B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/08/455/015  
EU/1/08/455/017

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN****BLISTERPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Janumet 50 mg/850 mg Tabletten  
Sitagliptin/Metformin-HCl

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

MSD

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis: oder Verw. bis: oder EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B. oder Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Janumet 50 mg/1000 mg Filmtabletten  
Sitagliptin/Metforminhydrochlorid

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Sitagliptinphosphat 1 H<sub>2</sub>O entsprechend 50 mg Sitagliptin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten  
28 Filmtabletten  
56 Filmtabletten  
60 Filmtabletten  
112 Filmtabletten  
168 Filmtabletten  
180 Filmtabletten  
196 Filmtabletten  
50 x 1 Filmtabletten  
Bündelpackung mit 196 (2 Packungen mit je 98) Filmtabletten  
Bündelpackung mit 168 (2 Packungen mit je 84) 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**

Nicht über 30 °C lagern.

**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 B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/08/455/008 14 Filmtabletten  
EU/1/08/455/009 28 Filmtabletten  
EU/1/08/455/010 56 Filmtabletten  
EU/1/08/455/021 60 Filmtabletten  
EU/1/08/455/011 112 Filmtabletten  
EU/1/08/455/012 168 Filmtabletten  
EU/1/08/455/022 180 Filmtabletten  
EU/1/08/455/013 196 Filmtabletten  
EU/1/08/455/014 50 x 1 Filmtabletten  
EU/1/08/455/016 196 (2 x98) Filmtabletten  
EU/1/08/455/018 168 (2 x84) Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Janumet  
50 mg  
1000 mg

<b>17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE</b>
---

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

<b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT</b>
---

PC:

SN:

NN:

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**INTERMEDIÄRKARTON für Bündelpackungen mit 2 Packungen - ohne Blue Box –  
50 mg/1000 mg Filmtabletten**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Janumet 50 mg/1000 mg Filmtabletten  
Sitagliptin/Metforminhydrochlorid

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält Sitagliptinphosphat 1 H<sub>2</sub>O entsprechend 50 mg Sitagliptin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

98 Filmtabletten. Teil einer Bündelpackung – Einzelverkauf unzulässig.  
84 Filmtabletten. Teil einer Bündelpackung – Einzelverkauf unzulässig.

### **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**

Nicht über 30 °C lagern.

**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 B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/08/455/016  
EU/1/08/455/018

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN****BLISTERPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Janumet 50 mg/1000 mg Tabletten  
Sitagliptin/Metformin-HCl

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

MSD

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis: oder Verw. bis: oder EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B. oder Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Patienten**

### **Janumet 50 mg/850 mg Filmtabletten**

Wirkstoffe: Sitagliptin und Metforminhydrochlorid  
(1 Tablette enthält 50 mg Sitagliptin und 850 mg Metforminhydrochlorid)

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

#### **1. Was ist Janumet und wofür wird es angewendet?**

Janumet enthält zwei unterschiedliche Wirkstoffe, nämlich Sitagliptin und Metforminhydrochlorid (auch Metformin genannt).

- Sitagliptin ist eine Substanz zur Blutzuckerregulierung und gehört zur Klasse der als DPP-4-Hemmer (*Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren*) bezeichneten Arzneimittel.
- Metformin ist eine weitere Substanz zur Blutzuckerregulierung und gehört zur Klasse der als Biguanide bezeichneten Arzneimittel.

Sie wirken gemeinsam, um bei erwachsenen Patienten mit einer bestimmten Form der Zuckerkrankheit, die als Diabetes mellitus Typ 2 bezeichnet wird, den Blutzuckerspiegel zu regulieren. Dieses Arzneimittel hilft, den nach einer Mahlzeit gebildeten Insulinspiegel zu erhöhen und die von Ihrem Körper hergestellte Zuckermenge zu senken.

Dieses Arzneimittel senkt Ihren Blutzucker. Bitte halten Sie zusätzlich das mit Ihrem Arzt vereinbarte Ernährungs- und Bewegungsprogramm ein. Dieses Arzneimittel kann allein oder zusammen mit bestimmten anderen Arzneimitteln zur Behandlung eines Diabetes (Insulin oder Arzneimitteln mit Wirkstoffen wie Sulfonylharnstoffe oder Glitazone) angewendet werden.

Was ist ein Typ-2-Diabetes?

Typ-2-Diabetes ist eine Erkrankung, bei der Ihr Körper nicht genug von dem Bauchspeicheldrüsenhormon "Insulin" 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 Janumet beachten?

### Janumet darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Sitagliptin oder Metformin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine schwere Einschränkung der Nierenfunktion haben.
- wenn Sie unkontrollierten Diabetes haben, zum Beispiel mit schwerer Hyperglykämie (sehr hohem Blutzucker), Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, schneller Gewichtsabnahme, Laktatazidose (siehe „Risiko einer Laktatazidose“ weiter unten) oder Ketoazidose. Die Ketoazidose ist ein Zustand, bei dem sich als „Ketonkörper“ bezeichnete Substanzen im Blut anhäufen, die zu einem diabetischen Präkoma führen können. Zu den Symptomen gehören Magenschmerzen, schnelle und tiefe Atmung, Schläfrigkeit oder die Entwicklung eines ungewöhnlichen fruchtigen Geruchs des Atems.
- wenn Sie an einer schweren Infektion erkrankt sind oder einen starken Flüssigkeitsverlust erlitten haben, z. B. durch Erbrechen oder Durchfall.
- wenn Sie sich einer Röntgenuntersuchung mit Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel unterziehen müssen. Sie müssen Janumet vor der Röntgenuntersuchung und nach Rücksprache mit Ihrem Arzt zwei oder mehrere Tage danach – abhängig von Ihrer Nierenfunktion – absetzen.
- wenn Sie vor kurzem einen Herzanfall hatten oder schwere Kreislaufprobleme haben, wie Kreislaufversagen und Atembeschwerden.
- wenn Sie an einer Lebererkrankung leiden.
- wenn Sie übermäßige Alkoholgengen zu sich nehmen (sowohl täglich oder auch nur hin und wieder).
- wenn Sie stillen.

Nehmen Sie Janumet nicht ein, wenn einer der oben erwähnten Punkte auf Sie zutrifft und besprechen Sie mit Ihrem Arzt andere Möglichkeiten zur Behandlung Ihres Diabetes. Bei Unsicherheit wenden Sie sich vor der Einnahme von Janumet an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Fälle von Bauchspeicheldrüsenentzündung (*Pankreatitis*) wurden bei Patienten beobachtet, die Janumet 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, Janumet abzusetzen.

### Risiko einer Laktatazidose

Janumet kann vor allem dann, wenn Ihre Nieren nicht richtig funktionieren, eine sehr seltene, aber sehr schwerwiegende Nebenwirkung verursachen, die als Laktatazidose bezeichnet wird. Das Risiko, eine Laktatazidose zu entwickeln, wird auch durch schlecht eingestellten Diabetes, schwere Infektionen, längeres Fasten oder Alkoholkonsum, Dehydrierung (weitere Informationen siehe unten), Leberprobleme und Erkrankungen erhöht, bei denen ein Teil des Körpers nicht mit genügend Sauerstoff versorgt wird (zum Beispiel bei akuten schweren Herzerkrankungen).

Falls einer der genannten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt hinsichtlich weiterer Anweisungen.

**Unterbrechen Sie die Einnahme von Janumet für eine kurze Zeit, wenn Sie einen Zustand haben, der mit einer Dehydrierung** (erheblicher Verlust an Körperflüssigkeit) verbunden sein kann, wie beispielsweise schweres Erbrechen, Durchfall, Fieber, Hitzebelastung oder geringere

Flüssigkeitsaufnahme als normalerweise. Sprechen Sie hinsichtlich weiterer Anweisungen mit Ihrem Arzt.

**Beenden Sie die Einnahme von Janumet und wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt oder an das nächstgelegene Krankenhaus, wenn Sie Symptome einer Laktatazidose bemerken, da dieser Zustand zum Koma führen kann.**

Symptome einer Laktatazidose sind:

- Erbrechen
- Bauchschmerzen
- Muskelkrämpfe
- allgemeines Unwohlsein mit starker Müdigkeit
- Schwierigkeiten beim Atmen
- verringerte Körpertemperatur und Herzklopfen

Eine Laktatazidose ist ein medizinischer Notfall und muss in einem Krankenhaus behandelt werden.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Janumet einnehmen,

- wenn Sie eine Erkrankung der Bauchspeicheldrüse, wie beispielsweise eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse (*Pankreatitis*), haben oder hatten.
- wenn Sie Gallensteine, Alkoholabhängigkeit oder sehr hohe Blutfettwerte (insbesondere *Triglyzeride*) haben oder hatten. Diese Bedingungen können Ihr Risiko für das Auftreten einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse erhöhen (siehe Abschnitt 4).
- wenn Sie die als Diabetes mellitus Typ-1 (insulinabhängiger Diabetes) bezeichnete Zuckerkrankheit haben.
- wenn Sie eine Überempfindlichkeitsreaktion auf Janumet (Wirkstoffe und sonstige Bestandteile siehe unter Abschnitt 6) haben oder hatten (siehe Abschnitt 4).
- wenn Sie gleichzeitig weitere Arzneimittel zur Behandlung der Zuckerkrankheit anwenden, Sulfonylharnstoffe oder Insulin, da es infolgedessen zu einer Unterzuckerung (*Hypoglykämie*) kommen könnte. Ihr Arzt kann dann eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffes oder Insulins verordnen.

Falls bei Ihnen eine größere Operation geplant ist, müssen Sie die Einnahme von Janumet während des Eingriffs und für einige Zeit danach unterbrechen. Ihr Arzt wird entscheiden, wann Sie Ihre Behandlung mit Janumet beenden müssen und wann die Behandlung wieder begonnen werden kann.

Falls Sie sich unsicher sind, ob einer der oben erwähnten Punkte auf Sie zutrifft, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, bevor Sie Janumet einnehmen.

Während der Behandlung mit Janumet wird Ihr Arzt mindestens einmal jährlich oder – falls Sie älter sind und/oder sich Ihre Nierenfunktion verschlechtert – auch häufiger Ihre Nierenfunktion kontrollieren.

### **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 Janumet zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Falls Ihnen ein jodhaltiges Kontrastmittel in Ihr Blut gespritzt werden muss, zum Beispiel in Zusammenhang mit einer Röntgenaufnahme oder einer Computertomografie, müssen Sie die Einnahme von Janumet vor bzw. zum Zeitpunkt der Injektion unterbrechen. Ihr Arzt wird entscheiden, wann Sie Ihre Behandlung mit Janumet beenden müssen und wann die Behandlung wieder begonnen werden kann.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Möglicherweise müssen Ihr Blutzucker und Ihre Nierenfunktion häufiger kontrolliert werden oder Ihr Arzt muss eventuell die Dosierung von Janumet anpassen. Es ist besonders wichtig, folgende Arzneimittel zu erwähnen:

- Arzneimittel (zum Einnehmen, zur Inhalation oder Injektion) zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen wie z. B. Asthma oder Rheuma (*Kortikosteroide*)
- Arzneimittel, die die Harnbildung steigern (*Diuretika*)
- Arzneimittel zur Behandlung von Schmerzen und Entzündungen (*NSARs und COX-2-Hemmer* wie beispielsweise Ibuprofen und Celecoxib)
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck (*ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten*)
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Bronchialasthma ( *$\beta$ -Sympathomimetika*)
- jodhaltige Kontrastmittel oder Arzneimittel, die Alkohol enthalten
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Magenproblemen wie Cimetidin
- Ranolazin, ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzenge (*Angina pectoris*)
- Dolutegravir, ein Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektionen
- Vandetanib, ein Arzneimittel zur Behandlung einer bestimmten Art von Schilddrüsenkrebs (*medulläres Schilddrüsenkarzinom*)
- Digoxin (zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen und anderen Herzerkrankungen). Der Digoxinspiegel in Ihrem Blut muss bei Einnahme zusammen mit Janumet möglicherweise überprüft werden.

#### **Einnahme von Janumet zusammen mit Alkohol**

Meiden Sie während der Einnahme von Janumet übermäßigen Alkoholkonsum, da dieser das Risiko einer Laktatazidose erhöhen kann (siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

#### **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 oder wenn Sie stillen nicht einnehmen. Siehe Abschnitt 2, „**Janumet darf nicht eingenommen werden**“.

#### **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 unter Sitagliptin (einer der Wirkstoffe von Janumet), 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 Janumet 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.

- Nehmen Sie eine Tablette:
  - zweimal täglich
  - zu den Mahlzeiten mit reichlich Wasser, um Magenbeschwerden zu vermeiden.

- Ihr Arzt wird Ihre Dosierung erhöhen, sofern Ihr Blutzucker nicht wie notwendig reguliert werden konnte.
- Falls Sie eine eingeschränkte Nierenfunktion haben, wird Ihr Arzt Ihnen möglicherweise eine niedrigere Dosis verordnen

Sie sollten während der Einnahme dieses Arzneimittels Ihre von Ihrem Arzt empfohlene Diät fortsetzen und darauf achten, dass Ihre Kohlenhydrataufnahme gleichmäßig über den Tag verteilt ist.

Es ist unwahrscheinlich, dass es unter diesem Arzneimittel allein zu einer Unterzuckerung (*Hypoglykämie*) kommt.

Wenn dieses Arzneimittel mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Insulin kombiniert wird, kann es jedoch zu einer Unterzuckerung (*Hypoglykämie*) kommen und Ihr Arzt wird möglicherweise die Dosis Ihres Sulfonylharnstoffs oder Insulins reduzieren.

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

Wenn Sie mehr als die verordnete Dosierung von diesem Arzneimittel eingenommen haben, wenden Sie sich sofort an einen Arzt. Suchen Sie ein Krankenhaus auf, wenn Sie Anzeichen von Laktatazidose verspüren wie Kältegefühl oder Unwohlsein, schwere Übelkeit oder Erbrechen, Magenschmerzen, unerklärlicher Gewichtsverlust, Muskelkrämpfe oder beschleunigte Atmung (siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

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

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, holen Sie diese nach, sobald Sie daran denken. 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 Janumet abbrechen**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel so lange ein, wie vom Arzt verordnet, so dass Sie auch weiterhin zur Regulierung Ihres Blutzuckers beitragen. Sie sollten die Einnahme dieses Arzneimittels nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt abbrechen. Wenn Sie die Einnahme von Janumet abbrechen, kann Ihr Blutzuckerspiegel wieder ansteigen.

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 Janumet 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.

Janumet kann eine sehr seltene (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen), aber sehr schwerwiegende Nebenwirkung, die sogenannte Laktatazidose, hervorrufen (siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“). Falls diese bei Ihnen auftritt, **müssen Sie die Einnahme von Janumet beenden und umgehend einen Arzt oder das nächstgelegene Krankenhaus aufsuchen**, da eine Laktatazidose zum Koma führen kann.

Wenn Sie eine schwerwiegende, allergische Reaktion entwickeln (Häufigkeit nicht bekannt) mit Hautausschlag, Nesselsucht (nässender und juckender Hautausschlag), Blasen auf der Haut/Hautabschälungen und 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, nachdem sie zu Metformin zusätzlich Sitagliptin erhielten:

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 Beginn der Kombinationsbehandlung mit Sitagliptin und Metformin zu Durchfall, Übelkeit, Blähungen, Verstopfung, Magenschmerzen oder Erbrechen (Häufigkeit ist „häufig“).

Bei einigen Patienten kam es während der Einnahme dieses Arzneimittels mit einem Sulfonylharnstoff (wie z. B. Glimepirid) 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 dieses Arzneimittels mit Pioglitazon zu folgenden Nebenwirkungen:

Häufig: Schwellungen an Händen oder Beinen

Bei einigen Patienten kam es während der Einnahme dieses Arzneimittels in Kombination mit der Anwendung von Insulin zu folgenden Nebenwirkungen:

Sehr häufig: erniedrigter Blutzucker (*Hypoglykämie*)

Gelegentlich: trockener Mund, Kopfschmerzen

Bei einigen Patienten kam es in klinischen Studien während der Einnahme von Sitagliptin (einer der Wirkstoffe von Janumet) allein oder nach Markteinführung während der Einnahme von Janumet oder Sitagliptin allein oder zusammen mit anderen Arzneimitteln gegen die Zuckerkrankheit zu folgenden Nebenwirkungen:

Häufig: erniedrigter Blutzucker (*Hypoglykämie*), Kopfschmerzen, Infektionen der oberen Atemwege, verstopfte oder laufende Nase und Halsschmerzen, degenerative Gelenkerkrankung (*Osteoarthritis*), 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)

Bei einigen Patienten kam es während der Einnahme von Metformin allein zu folgenden Nebenwirkungen:

Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Magenschmerzen und Appetitverlust.

Diese Anzeichen können zu Beginn der Einnahme von Metformin auftreten und sind üblicherweise vorübergehend.

Häufig: metallischer Geschmack

Sehr selten: erniedrigte Vitamin-B<sub>12</sub>-Spiegel, Leberentzündung (*Hepatitis*), Nesselsucht, Hautrötung (Ausschlag) oder Juckreiz.

## **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 Janumet 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.

Nicht über 30 °C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker oder Ihren örtlichen Entsorgungsbetrieb, 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 Janumet enthält**

- Die Wirkstoffe sind Sitagliptin und Metformin. Jede Filmtablette (Tablette) enthält Sitagliptinphosphat 1 H<sub>2</sub>O entsprechend 50 mg Sitagliptin und 850 mg Metforminhydrochlorid.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Im Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose (E 460), Povidon K29/32 (E 1201), Natriumdodecylsulfat und Natriumstearyl fumarat. Zusätzlich enthält der Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Macrogol 3350, Talkum (E 553b), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172) und Eisen(II,III)-oxid (E 172).

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

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

Lichtundurchlässige Blisterpackungen (PVC/PE/PVDC und Aluminium). Packungen zu 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 Filmtabletten, Bündelpackungen mit 196 (2 Packungen mit je 98) und 168 (2 Packungen mit je 84) Filmtabletten. Packung zu 50 x 1 Filmtabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Niederlande

### **Hersteller**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem

## Niederlande

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

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

### België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +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

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

### 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

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

### France

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

### 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

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

### Malta

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

### Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.  
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

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

### Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 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**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**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**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**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**

### **Janumet 50 mg/1000 mg Filmtabletten**

Wirkstoffe: Sitagliptin und Metforminhydrochlorid  
(1 Tablette enthält 50 mg Sitagliptin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid)

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

#### **1. Was ist Janumet und wofür wird es angewendet?**

Janumet enthält zwei unterschiedliche Wirkstoffe, nämlich Sitagliptin und Metforminhydrochlorid (auch Metformin genannt).

- Sitagliptin ist eine Substanz zur Blutzuckerregulierung und gehört zur Klasse der als DPP-4-Hemmer (*Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren*) bezeichneten Arzneimittel.
- Metformin ist eine weitere Substanz zur Blutzuckerregulierung und gehört zur Klasse der als Biguanide bezeichneten Arzneimittel.

Sie wirken gemeinsam, um bei erwachsenen Patienten mit einer bestimmten Form der Zuckerkrankheit, die als Diabetes mellitus Typ 2 bezeichnet wird, den Blutzuckerspiegel zu regulieren. Dieses Arzneimittel hilft, den nach einer Mahlzeit gebildeten Insulinspiegel zu erhöhen und die von Ihrem Körper hergestellte Zuckermenge zu senken.

Dieses Arzneimittel senkt Ihren Blutzucker. Bitte halten Sie zusätzlich das mit Ihrem Arzt vereinbarte Ernährungs- und Bewegungsprogramm ein. Dieses Arzneimittel kann allein oder zusammen mit bestimmten anderen Arzneimitteln zur Behandlung eines Diabetes (Insulin oder Arzneimitteln mit Wirkstoffen wie Sulfonylharnstoffe oder Glitazone) angewendet werden.

Was ist ein Typ-2-Diabetes?

Typ-2-Diabetes ist eine Erkrankung, bei der Ihr Körper nicht genug von dem Bauchspeicheldrüsenhormon "Insulin" 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 Janumet beachten?

### Janumet darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Sitagliptin oder Metformin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine schwere Einschränkung der Nierenfunktion haben.
- wenn Sie unkontrollierten Diabetes haben, zum Beispiel mit schwerer Hyperglykämie (sehr hohem Blutzucker), Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, schneller Gewichtsabnahme, Laktatazidose (siehe „Risiko einer Laktatazidose“ weiter unten) oder Ketoazidose. Die Ketoazidose ist ein Zustand, bei dem sich als „Ketonkörper“ bezeichnete Substanzen im Blut anhäufen, die zu einem diabetischen Präkoma führen können. Zu den Symptomen gehören Magenschmerzen, schnelle und tiefe Atmung, Schläfrigkeit oder die Entwicklung eines ungewöhnlichen fruchtigen Geruchs des Atems.
- wenn Sie an einer schweren Infektion erkrankt sind oder einen starken Flüssigkeitsverlust erlitten haben, z. B. durch Erbrechen oder Durchfall.
- wenn Sie sich einer Röntgenuntersuchung mit Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel unterziehen müssen. Sie müssen Janumet vor der Röntgenuntersuchung und nach Rücksprache mit Ihrem Arzt zwei oder mehrere Tage danach – abhängig von Ihrer Nierenfunktion – absetzen.
- wenn Sie vor kurzem einen Herzanfall hatten oder schwere Kreislaufprobleme haben, wie Kreislaufversagen und Atembeschwerden.
- wenn Sie an einer Lebererkrankung leiden.
- wenn Sie übermäßige Alkoholgengen zu sich nehmen (sowohl täglich oder auch nur hin und wieder).
- wenn Sie stillen.

Nehmen Sie Janumet nicht ein, wenn einer der oben erwähnten Punkte auf Sie zutrifft und besprechen Sie mit Ihrem Arzt andere Möglichkeiten zur Behandlung Ihres Diabetes. Bei Unsicherheit wenden Sie sich vor der Einnahme von Janumet an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Fälle von Bauchspeicheldrüsenentzündung (*Pankreatitis*) wurden bei Patienten beobachtet, die Janumet 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, Janumet abzusetzen.

### Risiko einer Laktatazidose

Janumet kann vor allem dann, wenn Ihre Nieren nicht richtig funktionieren, eine sehr seltene, aber sehr schwerwiegende Nebenwirkung verursachen, die als Laktatazidose bezeichnet wird. Das Risiko, eine Laktatazidose zu entwickeln, wird auch durch schlecht eingestellten Diabetes, schwere Infektionen, längeres Fasten oder Alkoholkonsum, Dehydrierung (weitere Informationen siehe unten), Leberprobleme und Erkrankungen erhöht, bei denen ein Teil des Körpers nicht mit genügend Sauerstoff versorgt wird (zum Beispiel bei akuten schweren Herzerkrankungen).

Falls einer der genannten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt hinsichtlich weiterer Anweisungen.

**Unterbrechen Sie die Einnahme von Janumet für eine kurze Zeit, wenn Sie einen Zustand haben, der mit einer Dehydrierung** (erheblicher Verlust an Körperflüssigkeit) verbunden sein kann, wie beispielsweise schweres Erbrechen, Durchfall, Fieber, Hitzebelastung oder geringere

Flüssigkeitsaufnahme als normalerweise. Sprechen Sie hinsichtlich weiterer Anweisungen mit Ihrem Arzt.

**Beenden Sie die Einnahme von Janumet und wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt oder an das nächstgelegene Krankenhaus, wenn Sie Symptome einer Laktatazidose bemerken, da dieser Zustand zum Koma führen kann.**

Symptome einer Laktatazidose sind:

- Erbrechen
- Bauchschmerzen
- Muskelkrämpfe
- allgemeines Unwohlsein mit starker Müdigkeit
- Schwierigkeiten beim Atmen
- verringerte Körpertemperatur und Herzklopfen

Eine Laktatazidose ist ein medizinischer Notfall und muss in einem Krankenhaus behandelt werden.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Janumet einnehmen,

- wenn Sie eine Erkrankung der Bauchspeicheldrüse, wie beispielsweise eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse (*Pankreatitis*), haben oder hatten.
- wenn Sie Gallensteine, Alkoholabhängigkeit oder sehr hohe Blutfettwerte (insbesondere *Triglyzeride*) haben oder hatten. Diese Bedingungen können Ihr Risiko für das Auftreten einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse erhöhen (siehe Abschnitt 4).
- wenn Sie die als Diabetes mellitus Typ-1 (insulinabhängiger Diabetes) bezeichnete Zuckerkrankheit haben.
- wenn Sie eine Überempfindlichkeitsreaktion auf Janumet (Wirkstoffe und sonstige Bestandteile siehe unter Abschnitt 6) haben oder hatten (siehe Abschnitt 4).
- wenn Sie gleichzeitig weitere Arzneimittel zur Behandlung der Zuckerkrankheit anwenden, Sulfonylharnstoffe oder Insulin, da es infolgedessen zu einer Unterzuckerung (*Hypoglykämie*) kommen könnte. Ihr Arzt kann dann eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffes oder Insulins verordnen.

Falls bei Ihnen eine größere Operation geplant ist, müssen Sie die Einnahme von Janumet während des Eingriffs und für einige Zeit danach unterbrechen. Ihr Arzt wird entscheiden, wann Sie Ihre Behandlung mit Janumet beenden müssen und wann die Behandlung wieder begonnen werden kann.

Falls Sie sich unsicher sind, ob einer der oben erwähnten Punkte auf Sie zutrifft, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, bevor Sie Janumet einnehmen.

Während der Behandlung mit Janumet wird Ihr Arzt mindestens einmal jährlich oder – falls Sie älter sind und/oder sich Ihre Nierenfunktion verschlechtert – auch häufiger Ihre Nierenfunktion kontrollieren.

### **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 Janumet zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Falls Ihnen ein jodhaltiges Kontrastmittel in Ihr Blut gespritzt werden muss, zum Beispiel in Zusammenhang mit einer Röntgenaufnahme oder einer Computertomografie, müssen Sie die Einnahme von Janumet vor bzw. zum Zeitpunkt der Injektion unterbrechen. Ihr Arzt wird entscheiden, wann Sie Ihre Behandlung mit Janumet beenden müssen und wann die Behandlung wieder begonnen werden kann.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Möglicherweise müssen Ihr Blutzucker und Ihre Nierenfunktion häufiger kontrolliert werden oder Ihr Arzt muss eventuell die Dosierung von Janumet anpassen. Es ist besonders wichtig, folgende Arzneimittel zu erwähnen:

- Arzneimittel (zum Einnehmen, zur Inhalation oder Injektion) zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen wie z. B. Asthma oder Rheuma (*Kortikosteroide*)
- Arzneimittel, die die Harnbildung steigern (*Diuretika*)
- Arzneimittel zur Behandlung von Schmerzen und Entzündungen (*NSARs und COX-2-Hemmer* wie beispielsweise Ibuprofen und Celecoxib)
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck (*ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten*)
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Bronchialasthma ( *$\beta$ -Sympathomimetika*)
- jodhaltige Kontrastmittel oder Arzneimittel, die Alkohol enthalten
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Magenproblemen wie Cimetidin
- Ranolazin, ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzenge (*Angina pectoris*)
- Dolutegravir, ein Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektionen
- Vandetanib, ein Arzneimittel zur Behandlung einer bestimmten Art von Schilddrüsenkrebs (*medulläres Schilddrüsenkarzinom*)
- Digoxin (zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen und anderen Herzerkrankungen). Der Digoxinspiegel in Ihrem Blut muss bei Einnahme zusammen mit Janumet möglicherweise überprüft werden.

#### **Einnahme von Janumet zusammen mit Alkohol**

Meiden Sie während der Einnahme von Janumet übermäßigen Alkoholkonsum, da dieser das Risiko einer Laktatazidose erhöhen kann (siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

#### **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 oder wenn Sie stillen nicht einnehmen. Siehe Abschnitt 2, „**Janumet darf nicht eingenommen werden**“.

#### **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 unter Sitagliptin (einer der Wirkstoffe von Janumet), 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 Janumet 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.

- Nehmen Sie eine Tablette:
  - zweimal täglich
  - zu den Mahlzeiten mit reichlich Wasser, um Magenbeschwerden zu vermeiden.

- Ihr Arzt wird Ihre Dosierung erhöhen, sofern Ihr Blutzucker nicht wie notwendig reguliert werden konnte.
- Falls Sie eine eingeschränkte Nierenfunktion haben, wird Ihr Arzt Ihnen möglicherweise eine niedrigere Dosis verordnen

Sie sollten während der Einnahme dieses Arzneimittels Ihre von Ihrem Arzt empfohlene Diät fortsetzen und darauf achten, dass Ihre Kohlenhydrataufnahme gleichmäßig über den Tag verteilt ist.

Es ist unwahrscheinlich, dass es unter diesem Arzneimittel allein zu einer Unterzuckerung (*Hypoglykämie*) kommt.

Wenn dieses Arzneimittel mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Insulin kombiniert wird, kann es jedoch zu einer Unterzuckerung (*Hypoglykämie*) kommen und Ihr Arzt wird möglicherweise die Dosis Ihres Sulfonylharnstoffs oder Insulins reduzieren.

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

Wenn Sie mehr als die verordnete Dosierung von diesem Arzneimittel eingenommen haben, wenden Sie sich sofort an einen Arzt. Suchen Sie ein Krankenhaus auf, wenn Sie Anzeichen von Laktatazidose verspüren wie Kältegefühl oder Unwohlsein, schwere Übelkeit oder Erbrechen, Magenschmerzen, unerklärlicher Gewichtsverlust, Muskelkrämpfe oder beschleunigte Atmung (siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

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

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, holen Sie diese nach, sobald Sie daran denken. 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 Janumet abbrechen**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel so lange ein, wie vom Arzt verordnet, so dass Sie auch weiterhin zur Regulierung Ihres Blutzuckers beitragen. Sie sollten die Einnahme dieses Arzneimittels nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt abbrechen. Wenn Sie die Einnahme von Janumet abbrechen, kann Ihr Blutzuckerspiegel wieder ansteigen.

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 Janumet 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.

Janumet kann eine sehr seltene (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen), aber sehr schwerwiegende Nebenwirkung, die sogenannte Laktatazidose, hervorrufen (siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“). Falls diese bei Ihnen auftritt, **müssen Sie die Einnahme von Janumet beenden und umgehend einen Arzt oder das nächstgelegene Krankenhaus aufsuchen**, da eine Laktatazidose zum Koma führen kann.

Wenn Sie eine schwerwiegende, allergische Reaktion entwickeln (Häufigkeit nicht bekannt) mit Hautausschlag, Nesselsucht (nässender und juckender Hautausschlag), Blasen auf der Haut/Hautabschälungen und 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, nachdem sie zu Metformin zusätzlich Sitagliptin erhielten:

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 Beginn der Kombinationsbehandlung mit Sitagliptin und Metformin zu Durchfall, Übelkeit, Blähungen, Verstopfung, Magenschmerzen oder Erbrechen (Häufigkeit ist „häufig“).

Bei einigen Patienten kam es während der Einnahme dieses Arzneimittels mit einem Sulfonylharnstoff (wie z. B. Glimepirid) 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 dieses Arzneimittels mit Pioglitazon zu folgenden Nebenwirkungen:

Häufig: Schwellungen an Händen oder Beinen

Bei einigen Patienten kam es während der Einnahme dieses Arzneimittels in Kombination mit der Anwendung von Insulin zu folgenden Nebenwirkungen:

Sehr häufig: erniedrigter Blutzucker (*Hypoglykämie*)

Gelegentlich: trockener Mund, Kopfschmerzen

Bei einigen Patienten kam es in klinischen Studien während der Einnahme von Sitagliptin (einer der Wirkstoffe von Janumet) allein oder nach Markteinführung während der Einnahme von Janumet oder Sitagliptin allein oder zusammen mit anderen Arzneimitteln gegen die Zuckerkrankheit zu folgenden Nebenwirkungen:

Häufig: erniedrigter Blutzucker (*Hypoglykämie*), Kopfschmerzen, Infektionen der oberen Atemwege, verstopfte oder laufende Nase und Halsschmerzen, degenerative Gelenkerkrankung (*Osteoarthritis*), 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)

Bei einigen Patienten kam es während der Einnahme von Metformin allein zu folgenden Nebenwirkungen:

Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Magenschmerzen und Appetitverlust.

Diese Anzeichen können zu Beginn der Einnahme von Metformin auftreten und sind üblicherweise vorübergehend.

Häufig: metallischer Geschmack

Sehr selten: erniedrigte Vitamin-B<sub>12</sub>-Spiegel, Leberentzündung (*Hepatitis*), Nesselsucht, Hautrötung (Ausschlag) oder Juckreiz.

## **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 Janumet 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.

Nicht über 30 °C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker oder Ihren örtlichen Entsorgungsbetrieb, 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 Janumet enthält**

- Die Wirkstoffe sind Sitagliptin und Metformin. Jede Filmtablette (Tablette) enthält Sitagliptinphosphat 1 H<sub>2</sub>O entsprechend 50 mg Sitagliptin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Im Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose (E 460), Povidon K29/32 (E 1201), Natriumdodecylsulfat und Natriumstearyl fumarat. Zusätzlich enthält der Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Macrogol 3350, Talkum (E 553b), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172) und Eisen(II,III)-oxid (E 172).

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

Kapselförmige, rote Filmtablette mit der Prägung „577“ auf einer Seite.

Lichtundurchlässige Blisterpackungen (PVC/PE/PVDC und Aluminium). Packungen zu 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 Filmtabletten, Bündelpackungen mit 196 (2 Packungen mit je 98) und 168 (2 Packungen mit je 84) Filmtabletten. Packung zu 50 x 1 Filmtabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Niederlande

**Hersteller**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Niederlande

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

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E  
Τηλ: + 30-210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**Österreich**

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

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**France**

MSD France

Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp &amp; Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp &amp; Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.

Tel: +39 06 361911

medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp &amp; Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)

cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp &amp; Dohme Latvija

Tel: +371 67364 224

msd\_lv@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp &amp; Dohme, Lda

Tel: +351 21 4465700

inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp &amp; Dohme Romania S.R.L.

Tel: +4021 529 29 00

msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp &amp; Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: + 386 1 5204 201

msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp &amp; Dohme, s. r. o.

Tel.: +421 2 58282010

dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 804 650

info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp &amp; Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 77 5700488

medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp &amp; 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.