

## **BIJLAGE I**

### **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ristaben 25 mg filmomhulde tabletten  
Ristaben 50 mg filmomhulde tabletten  
Ristaben 100 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### Ristaben 25 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat sitagliptinefosfaatmonohydraat, equivalent aan 25 mg sitagliptine.

### Ristaben 50 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat sitagliptinefosfaatmonohydraat, equivalent aan 50 mg sitagliptine.

### Ristaben 100 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat sitagliptinefosfaatmonohydraat, equivalent aan 100 mg sitagliptine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

### Ristaben 25 mg filmomhulde tabletten

Ronde, roze filmomhulde tablet met aan één zijde '221'.

### Ristaben 50 mg filmomhulde tabletten

Ronde, lichtbeige filmomhulde tablet met aan één zijde '112'.

### Ristaben 100 mg filmomhulde tabletten

Ronde, beige filmomhulde tablet met aan één zijde '277'.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Bij volwassen patiënten met type 2-diabetes mellitus is Ristaben geïndiceerd voor verbetering van de bloedglucoseregulatie:

als monotherapie:

- voor patiënten bij wie met dieet en lichaamsbeweging alleen de glucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht en voor wie metformine ongeschikt is omdat het gecontra-indiceerd is of niet verdragen wordt.

als orale duotherapie in combinatie met:

- metformine als met dieet en lichaamsbeweging plus alleen metformine de glucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht.
- een sulfonylureumderivaat als met dieet en lichaamsbeweging plus de maximale verdragen dosis van alleen een sulfonylureumderivaat de glucosespiegel onvoldoende onder controle kan

worden gebracht en als metformine ongeschikt is omdat het gecontra-indiceerd is of niet verdragen wordt.

- een *peroxisome proliferator-activated receptor* gamma (PPAR $\gamma$ )-agonist (een thiazolidinedion) als gebruik van een PPAR $\gamma$ -agonist aangewezen is en als met dieet en lichaamsbeweging plus de PPAR $\gamma$ -agonist alleen de glucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht.

als orale tripeltherapie in combinatie met:

- een sulfonylureumderivaat en metformine, als met dieet en lichaamsbeweging plus behandeling met deze beide geneesmiddelen de glucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht.
- een PPAR $\gamma$ -agonist en metformine, wanneer gebruik van een PPAR $\gamma$ -agonist aangewezen is en als met dieet en lichaamsbeweging plus gecombineerde therapie met deze geneesmiddelen de glucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht.

Ristaben is ook geïndiceerd als toevoeging aan insuline (met of zonder metformine) als dieet en lichaamsbeweging plus stabiele dosis van insuline onvoldoende glucoseregulatie geven.

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

### Dosering

De dosis is 100 mg sitagliptine 1 dd. Wanneer gebruikt in combinatie met metformine en/of een PPAR $\gamma$ -agonist, moet de dosis van metformine en/of de PPAR $\gamma$ -agonist onveranderd blijven en moet Ristaben gelijktijdig worden toegediend.

Als Ristaben in combinatie met een sulfonylureumderivaat of met insuline wordt gebruikt, kan een lagere dosis van het sulfonylureumderivaat of de insuline worden overwogen om de kans op hypoglykemie te verminderen (zie rubriek 4.4).

Als een dosis Ristaben wordt overgeslagen, moet deze worden ingenomen zodra de patiënt eraan denkt. Op dezelfde dag mag geen dubbele dosis worden ingenomen.

### Speciale populaties

#### *Nierfunctiestoornis*

Wanneer gebruik van sitagliptine in combinatie met een ander antidiabetisch geneesmiddel wordt overwogen, moeten de voorwaarden voor gebruik van dit middel bij patiënten met een nierfunctiestoornis worden gecontroleerd.

Voor patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (glomerulaire filtratiesnelheid [GFR]  $\geq$  60 tot  $<$  90 ml/min) hoeft de dosering niet te worden aangepast.

Voor patiënten met een matige nierfunctiestoornis (GFR  $\geq$  45 tot  $<$  60 ml/min) hoeft de dosering niet te worden aangepast.

Voor patiënten met een matige nierfunctiestoornis (GFR  $\geq$  30 tot  $<$  45 ml/min) is de dosis Ristaben 50 mg eenmaal daags.

Voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (GFR  $\geq$  15 tot  $<$  30 ml/min) of eindstadium nierfalen (ESRD) (GFR  $<$  15 ml/min), waaronder degenen die hemodialyse of peritoneale dialyse nodig hebben, is de dosis Ristaben 25 mg eenmaal daags. Toediening kan geschieden ongeacht het tijdstip van de dialyse.

Omdat de dosis op basis van de nierfunctie moet worden aangepast, wordt aanbevolen vóór instelling van Ristaben en periodiek daarna de nierfunctie te beoordelen.

#### *Leverfunctiestoornis*

Voor patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis hoeft de dosis niet te worden aangepast. Ristaben is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis en voorzichtigheid is geboden (zie rubriek 5.2).

Omdat sitagliptine echter vooral renaal wordt uitgescheiden, wordt niet verwacht dat een ernstige leverfunctiestoornis van invloed is op de farmacokinetiek van sitagliptine.

#### *Ouderen*

De dosis hoeft niet op grond van leeftijd te worden aangepast.

#### *Pediatrische patiënten*

Sitagliptine mag niet gebruikt worden door kinderen en jongeren van 10 tot en met 17 jaar vanwege onvoldoende werkzaamheid. Momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2. Sitagliptine is niet onderzocht bij kinderen jonger dan 10 jaar.

#### Wijze van toediening

Ristaben kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen (zie rubriek 4.4 en 4.8).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Algemeen

Ristaben mag niet worden gebruikt bij patiënten met type 1-diabetes of voor de behandeling van diabetische ketoacidose.

#### Acute pancreatitis

Het gebruik van DPP-4-remmers is in verband gebracht met een risico op het ontwikkelen van acute pancreatitis. Patiënten moeten worden geïnformeerd over het kenmerkende symptoom van acute pancreatitis: aanhoudende, ernstige buikpijn. Na stopzetting van sitagliptine (met of zonder ondersteunende behandeling) is waargenomen dat de pancreatitis verdween, maar er zijn zeer zeldzame gevallen van necrotiserende of hemorragische pancreatitis en/of overlijden gemeld. Als pancreatitis vermoed wordt, moeten Ristaben en andere mogelijk suspecte geneesmiddelen worden stopgezet; als acute pancreatitis wordt bevestigd, mag Ristaben niet worden hervat. Voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis.

#### Hypoglykemie bij gebruik in combinatie met andere antihyperglykemische geneesmiddelen

In klinisch onderzoek met Ristaben als monotherapie en als onderdeel van combinatietherapie met geneesmiddelen waarvan niet bekend is dat deze hypoglykemie veroorzaken (zoals metformine en/of een PPAR $\gamma$ -agonist), was de gemelde frequentie van hypoglykemie met sitagliptine ongeveer gelijk aan die bij patiënten die placebo kregen. Hypoglykemie is waargenomen wanneer sitagliptine in combinatie met insuline of een sulfonylureumderivaat werd gebruikt. Daarom kan een lagere dosis van het sulfonylureumderivaat of de insuline worden overwogen om het risico op hypoglykemie te verminderen (zie rubriek 4.2).

### Nierfunctiestoornis

Sitagliptine wordt via de nieren uitgescheiden. Om plasmaconcentraties van sitagliptine te krijgen die overeenkomen met die van patiënten met een normale nierfunctie, worden lagere doseringen aanbevolen bij patiënten met GFR < 45 ml/min, en ook bij ESRD-patiënten die hemodialyse of peritoneale dialyse nodig hebben (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Wanneer gebruik van sitagliptine in combinatie met een ander antidiabetisch geneesmiddel wordt overwogen, moeten de voorwaarden voor gebruik van dit middel bij patiënten met een nierfunctiestoornis worden gecontroleerd.

### Overgevoeligheidsreacties

Er zijn postmarketingmeldingen van ernstige overgevoeligheidsreacties bij met sitagliptine behandelde patiënten. Deze reacties zijn onder andere anafylaxie, angio-oedeem en exfoliatieve huidaandoeningen, waaronder het Stevens-Johnsonsyndroom. Deze reacties begonnen in de eerste 3 maanden na aanvang van de behandeling, met enkele meldingen na de eerste dosis. Als een overgevoeligheidsreactie wordt vermoed, moet het gebruik van Ristaben worden gestopt, moeten andere mogelijke oorzaken van het voorval worden beoordeeld en een alternatieve behandeling voor de diabetes moet worden gestart.

### Bulleus pemfigoïd

Er zijn postmarketingmeldingen van bulleus pemfigoïd bij patiënten die DPP-4-remmers innamen, waaronder sitagliptine. Als bulleus pemfigoïd wordt vermoed, moet Ristaben worden stopgezet.

### Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Effecten van andere geneesmiddelen op sitagliptine

De hieronder beschreven klinische gegevens maken het aannemelijk dat sitagliptine weinig gevoelig is voor klinisch significante interacties met gelijktijdig toegediende geneesmiddelen.

*In vitro*-onderzoek wees uit dat het primaire enzym verantwoordelijk voor het beperkte metabolisme van sitagliptine CYP3A4 is, met inbreng van CYP2C8. Bij patiënten met een normale nierfunctie speelt metabolisme, ook dat via CYP3A4, slechts een geringe rol in de klaring van sitagliptine. Metabolisme kan een belangrijkere rol spelen bij de eliminatie van sitagliptine in de setting van een ernstige nierfunctiestoornis of eindstadium nierfalen (ESRD). Daarom is het mogelijk dat krachtige CYP3A4-remmers (zoals ketaconazol, itraconazol, ritonavir, claritromycine) bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of ESRD de farmacokinetiek van sitagliptine kunnen veranderen. De effecten van krachtige CYP3A4-remmers in de setting van een nierfunctiestoornis zijn niet in klinisch onderzoek bestudeerd.

*In vitro*-transportonderzoek wees uit dat sitagliptine een substraat voor p-glycoproteïne en *organic anion transporter-3* (OAT3) is. Door OAT3 gemedieerd transport van sitagliptine werd *in vitro* geremd door probenecide, hoewel het risico op klinisch significante interacties laag wordt geacht. Gelijktijdige toediening van OAT3-remmers is niet *in vivo* onderzocht.

*Metformine*: Gelijktijdige toediening van meerdere tweemaaldaagse doses van 1000 mg metformine met 50 mg sitagliptine gaf geen wezenlijke verandering van de farmacokinetiek van sitagliptine bij patiënten met type 2-diabetes.

*Ciclosporine*: Het effect van ciclosporine, een krachtige remmer van p-glycoproteïne, op de farmacokinetiek van sitagliptine is in een onderzoek beoordeeld. Gelijktijdige toediening van een eenmalige orale dosis sitagliptine 100 mg en een eenmalige orale dosis ciclosporine 600 mg verhoogde de AUC en C<sub>max</sub> van sitagliptine met ongeveer 29 % respectievelijk 68 %. Deze

veranderingen in de farmacokinetiek van sitagliptine werden niet klinisch relevant geacht. De renale klaring van sitagliptine veranderde niet wezenlijk. Daarom worden er met andere remmers van p-glycoproteïne geen belangrijke interacties verwacht.

#### Effecten van sitagliptine op andere geneesmiddelen

*Digoxine*: Sitagliptine had een gering effect op de plasmaconcentraties digoxine. Na dagelijkse toediening van 0,25 mg digoxine samen met 100 mg sitagliptine gedurende 10 dagen was de plasma-AUC van digoxine gemiddeld met 11 % en de plasma- $C_{max}$  gemiddeld met 18 % verhoogd. Er wordt geen aanpassing van de dosis digoxine aanbevolen. Maar patiënten met een risico op digoxinetoxiciteit moeten hierop worden gecontroleerd als sitagliptine en digoxine gelijktijdig worden toegediend.

Gegevens *in vitro* maken het aannemelijk dat sitagliptine CYP450-iso-enzymen niet remt of induceert. In klinisch onderzoek gaf sitagliptine geen wezenlijke verandering van de farmacokinetiek van metformine, glibenclamide, simvastatine, rosiglitazon, warfarine of orale anticonceptiva, waarmee *in vivo* bewezen is dat sitagliptine een lage neiging heeft om interacties te veroorzaken met substraten van CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 en *organic cationic transporter* (OCT). Sitagliptine kan *in vivo* een lichte remmer van p-glycoproteïne zijn.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van sitagliptine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is bij hoge doses reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Vanwege het gebrek aan gegevens bij de mens mag Ristaben niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of sitagliptine bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bij dieronderzoek bleek dat sitagliptine in de moedermelk werd uitgescheiden. Ristaben mag niet tijdens het geven van borstvoeding worden gebruikt.

#### Vruchtbaarheid

Gegevens uit dieronderzoek wijzen niet op effecten van behandeling met sitagliptine op de vruchtbaarheid van mannetjes en vrouwtjes. Gegevens bij de mens ontbreken.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Ristaben heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Bij het rijden of het gebruiken van machines moet er echter rekening mee gehouden worden dat duizeligheid en slaperigheid gemeld zijn.

Daarnaast moeten patiënten worden gewezen op het risico van hypoglykemie wanneer Ristaben in combinatie met een sulfonyleureumderivaat of met insuline wordt gebruikt.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ernstige bijwerkingen, waaronder pancreatitis en overgevoeligheidsreacties, zijn gemeld. Hypoglykemie is gemeld in combinatie met sulfonyleureumderivaten (4,7 %-13,8 %) en insuline (9,6 %) (zie rubriek 4.4).

### Tabel met bijwerkingen

Bijwerkingen staan hieronder (tabel 1) per systeemorgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 1. De frequentie van bijwerkingen in placebogecontroleerd klinisch onderzoek van sitagliptine monotherapie en postmarketingervaring**

Bijwerking	Frequentie van bijwerking
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
trombocytopenie	Zelden
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
overgevoelighedsreacties waaronder anafylaxie <sup>*,†</sup>	Frequentie niet bekend
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
hypoglykemie <sup>†</sup>	Vaak
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
hoofdpijn	Vaak
duizeligheid	Soms
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
interstitiële longziekte <sup>*</sup>	Frequentie niet bekend
<b>Maag-darmstelselaandoeningen</b>	
obstipatie	Soms
braken <sup>*</sup>	Frequentie niet bekend
acute pancreatitis <sup>*,†,‡</sup>	Frequentie niet bekend
fatale en niet-fatale hemorrhagische en necrotiserende pancreatitis <sup>*,†</sup>	Frequentie niet bekend
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
pruritus <sup>*</sup>	Soms
angio-oedeem <sup>*,†</sup>	Frequentie niet bekend
uitslag <sup>*,†</sup>	Frequentie niet bekend
urticaria <sup>*,†</sup>	Frequentie niet bekend
cutane vasculitis <sup>*,†</sup>	Frequentie niet bekend
exfoliatieve huidaandoeningen waaronder het Stevens-Johnsonsyndroom <sup>*,†</sup>	Frequentie niet bekend
bulleus pemfigoïd <sup>*</sup>	Frequentie niet bekend
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
artralgie <sup>*</sup>	Frequentie niet bekend
myalgie <sup>*</sup>	Frequentie niet bekend
rugpijn <sup>*</sup>	Frequentie niet bekend
artropathie <sup>*</sup>	Frequentie niet bekend
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
verminderde nierfunctie <sup>*</sup>	Frequentie niet bekend
acuut nierfalen <sup>*</sup>	Frequentie niet bekend

\*Bijwerkingen werden vastgesteld door middel van postmarketingsurveillance

† Zie rubriek 4.4.

‡ Zie *TECOS - Cardiovascular Safety Study* hieronder.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Naast de bovengenoemde geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen waren bijwerkingen die ongeacht causaal verband met de medicatie werden gemeld en die optraden bij minstens 5 % van de patiënten en vaker bij patiënten die met sitagliptine werden behandeld, onder meer bovensteluchtweginfectie en nasofaryngitis.

Overige bijwerkingen die werden gemeld ongeacht causaal verband met medicatie die vaker optraden bij patiënten die met sitagliptine werden behandeld (minder dan 5 %, maar met een incidentie die met sitagliptine > 0,5 % hoger was dan die in de controlegroep) waren osteoartritis en pijn in de extremiteiten.

Sommige bijwerkingen werden vaker waargenomen in studies met het gecombineerde gebruik van sitagliptine met andere antidiabetica dan in studies met sitagliptine monotherapie. Dit zijn onder andere hypoglykemie (frequentie zeer vaak in combinatie met sulfonylureumderivaten en metformine), influenza (vaak met insuline [met of zonder metformine]), misselijkheid en braken (vaak met metformine), flatulentie (vaak met metformine of pioglitazon), obstipatie (vaak met de combinatie van sulfonylureumderivaten en metformine), perifeer oedeem (vaak met pioglitazon of de combinatie van pioglitazon en metformine), somnolentie en diarree (soms met metformine) en droge mond (soms met insuline [met of zonder metformine]).

### Pediatrische patiënten

In klinische studies met sitagliptine bij pediatrische patiënten van 10 tot en met 17 jaar met type 2-diabetes mellitus was het bijwerkingenprofiel vergelijkbaar met dat bij volwassenen.

### *TECOS - Cardiovascular Safety Study*

In het onderzoek 'Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin' (TECOS) werden 7332 patiënten behandeld met sitagliptine 100 mg per dag (of 50 mg per dag indien de uitgangswaarde voor eGFR  $\geq 30$  en  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> was) en werden 7339 patiënten in de 'intention-to-treat'-populatie behandeld met placebo. Beide behandelingen werden aanvullend gegeven naast de regionale standaardzorg voor HbA<sub>1c</sub> en cardiovasculaire risicofactoren. De totale incidentie van ernstige ongewenste voorvallen bij patiënten die sitagliptine kregen was vergelijkbaar met die bij patiënten die placebo kregen.

In de 'intention-to-treat'-populatie bij patiënten die bij aanvang van het onderzoek insuline en/of een sulfonylureumderivaat gebruikten, was de incidentie van ernstige hypoglykemie 2,7 % bij de patiënten die sitagliptine kregen en 2,5 % bij de patiënten die placebo kregen. Bij de patiënten die bij aanvang van het onderzoek geen insuline en/of een sulfonylureumderivaat gebruikten, was de incidentie van ernstige hypoglykemie 1,0 % bij patiënten die sitagliptine kregen en 0,7 % bij de patiënten die placebo kregen. De incidentie van bevestigde pancreatitis was 0,3 % bij de patiënten die sitagliptine kregen en 0,2 % bij de patiënten die placebo kregen.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Tijdens gecontroleerd klinisch onderzoek bij gezonde proefpersonen werden eenmalige doses tot 800 mg sitagliptine toegediend. In één studie werden bij een dosis van 800 mg sitagliptine minimale, niet klinisch relevant geachte verhogingen van de QTc waargenomen. Er is in klinisch onderzoek geen ervaring met doses boven 800 mg. In Fase I-studies met multi-pele doses werden geen dosisafhankelijke klinische bijwerkingen waargenomen bij doses sitagliptine van maximaal 600 mg per dag in periodes van maximaal 10 dagen en 400 mg per dag in periodes van maximaal 28 dagen.



In geval van een overdosering is het redelijk om de gebruikelijke ondersteunende maatregelen te treffen, bijvoorbeeld niet-geabsorbeerd materiaal uit het spijsverteringskanaal verwijderen, klinische controle instellen (waaronder een electrocardiogram laten maken) en waar nodig ondersteunende therapie instellen.

Sitagliptine is matig dialyseerbaar. In klinisch onderzoek werd tijdens een hemodialysesessie van 3-4 uur ongeveer 13,5 % van de dosis verwijderd. Langduriger hemodialyse kan worden overwogen als dat klinisch aangewezen is. Het is niet bekend of sitagliptine dialyseerbaar is door peritoneale dialyse.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen bij diabetes, dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-remmers, ATC-code: A10BH01.

#### Werkingsmechanisme

Ristaben behoort tot een klasse orale antihyperglykemische middelen die dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-remmers genoemd worden. De verbetering in glykemische controle die met dit geneesmiddel wordt waargenomen, wordt mogelijk gemedieerd door verhoging van de concentratie actieve incretinehormonen. Incretinehormonen, waaronder *glucagon-like polypeptide-1* (GLP-1) en *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP) worden de hele dag door de darm afgegeven, en de concentraties stijgen na een maaltijd. De incretines maken deel uit van een endogeen systeem dat betrokken is bij de fysiologische regulatie van de glucosehomeostase. Wanneer de bloedglucoseconcentraties normaal of verhoogd zijn, verhogen GLP-1 en GIP door intracellulaire signalen waarbij cyclisch AMP een rol speelt, de vorming en afgifte van insuline uit de bètacellen in de pancreas. Behandeling met GLP-1 of met DPP-4-remmers in diermodellen van type 2-diabetes blijkt de reactiviteit van bètacellen op glucose te verbeteren en de biosynthese en afgifte van insuline te stimuleren. Bij een hogere insulineconcentratie nemen de weefsels meer glucose op. Daarnaast verlaagt GLP-1 de uitscheiding van glucagon uit de alfacellen in de pancreas. Lagere glucagonconcentraties, samen met hogere insulineconcentraties, leiden tot een verminderde productie van glucose in de lever, waardoor de glucoseconcentraties in het bloed afnemen. De effecten van GLP-1 en GIP zijn glucoseafhankelijk, zodat bij lage glucoseconcentraties in het bloed er geen stimulering van de insulineafgifte en onderdrukking van de glucagonuitscheiding door GLP-1 wordt waargenomen. Voor zowel GLP-1 als GIP wordt de stimulering van de insulineafgifte versterkt als het glucose boven normale concentraties komt. Daarnaast verstoort GLP-1 de normale glucagonreactie op hypoglykemie niet. De activiteit van GLP-1 en GIP wordt beperkt door het DPP-4-enzym, dat de incretinehormonen snel hydrolyseert in onwerkzame producten. Sitagliptine voorkomt de hydrolyse van incretinehormonen door DPP-4, waardoor de plasmaconcentraties van de actieve vorm van GLP-1 en GIP worden verhoogd. Door de concentraties actieve incretines te laten stijgen, verhoogt sitagliptine de insulineafgifte en vermindert het de glucagonconcentraties op glucoseafhankelijke wijze. Bij patiënten met type 2-diabetes met hyperglykemie leiden deze veranderingen in de insuline- en glucagonconcentraties tot een lager hemoglobine A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) en lagere nuchtere en postprandiale glucoseconcentraties. Het glucoseafhankelijke mechanisme van sitagliptine is anders dan het mechanisme van de sulfonyleureumderivaten, die ook de insulineafgifte verhogen als het glucose laag is en wat bij patiënten met type 2-diabetes en bij gezonde proefpersonen hypoglykemie kan veroorzaken. Sitagliptine is een krachtige en zeer selectieve remmer van het enzym DPP-4 en geeft bij therapeutische concentraties geen remming van de nauw verwante enzymen DPP-8 of DPP-9.

In een tweedaags onderzoek bij gezonde proefpersonen verhoogde monotherapie met sitagliptine de concentraties actief GLP-1, terwijl monotherapie met metformine in vergelijkbare mate de concentraties actief en totaal GLP-1 verhoogde. Gelijktijdige toediening van sitagliptine en metformine had een additief effect op de concentraties actief GLP-1. Sitagliptine verhoogde de concentraties actief GIP, maar metformine niet.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

In het algemeen verbeterde sitagliptine de bloedglucoseregulatie bij gebruik als monotherapie of als combinatietherapie bij volwassen patiënten met type 2-diabetes (zie tabel 2).

Er zijn 2 onderzoeken verricht naar de werkzaamheid en veiligheid van sitagliptine in monotherapie. Behandeling met sitagliptine 100 mg 1 dd als monotherapie gaf in twee studies, een van 18 en een van 24 weken, significante verbeteringen van het HbA<sub>1c</sub>, nuchter plasmagluucose (FPG), en glucose 2 uur postprandiaal (2-uurs-PPG) in vergelijking met placebo. Een verbetering werd waargenomen van de surrogaatmarkers van de bètacelfunctie, waaronder HOMA- $\beta$  (*Homeostasis Model Assessment- $\beta$* ), pro-insuline/insulineratio, en parameters van de bètaceelreactiviteit uit de *frequently-sampled meal tolerance test*. De waargenomen incidentie van hypoglykemie bij met sitagliptine behandelde patiënten was vergelijkbaar met placebo. In beide studies nam het lichaamsgewicht bij behandeling met sitagliptine niet toe vergeleken met de uitgangswaarde versus een geringe verlaging bij patiënten die placebo kregen.

Sitagliptine 100 mg 1 dd gaf significante verbeteringen van de bloedglucoseregulatie versus placebo in twee 24-weekse studies met sitagliptine als add-on-therapie, een in combinatie met metformine en een in combinatie met pioglitazon. De verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in lichaamsgewicht was voor de met sitagliptine behandelde patiënten ongeveer gelijk aan de met placebo behandelde patiënten. In deze studies was er voor de met sitagliptine of placebo behandelde patiënten een ongeveer gelijke incidentie van hypoglykemie.

Er is een 24-weeks placebogecontroleerd onderzoek opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van sitagliptine (100 mg 1 dd) te beoordelen als het wordt toegevoegd aan alleen glibepride of glibepride in combinatie met metformine. De toevoeging van sitagliptine aan hetzij glibepride alleen of aan glibepride en metformine gaf significante verbeteringen van de bloedglucoseregulatie. Met sitagliptine behandelde patiënten hadden in vergelijking met hen die placebo kregen, een bescheiden toename van het lichaamsgewicht.

Een placebogecontroleerd onderzoek van 26 weken was opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van sitagliptine (100 mg 1 dd) toegevoegd aan de combinatie pioglitazon en metformine te beoordelen. Toevoeging van sitagliptine aan pioglitazon en metformine gaf significante verbeteringen van glykemische parameters. De verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in lichaamsgewicht was voor patiënten die met sitagliptine werden behandeld vergelijkbaar met die van patiënten die met placebo werden behandeld. De incidentie van hypoglykemie was ook vergelijkbaar voor patiënten die met sitagliptine of placebo werden behandeld.

Een 24-weeks placebogecontroleerd onderzoek was opgezet om de werkzaamheid en veiligheid te beoordelen van sitagliptine (100 mg 1 dd) toegevoegd aan insuline (met een stabiele dosis voor minstens 10 weken) met of zonder metformine (minstens 1500 mg). Bij patiënten die voorgemengde insuline kregen, was de gemiddelde dagelijkse dosis 70,9 E/dag. Bij patiënten die niet-voorgemengde (middellang- of langwerkende) insuline kregen, was de gemiddelde dagelijkse dosis 44,3 E/dag. De toevoeging van sitagliptine aan insuline gaf significante verbeteringen in de glykemische parameters. Er was in geen van beide groepen een verschil in lichaamsgewicht dat van belang was t.o.v. de uitgangswaarde.

In een 24-weeks placebogecontroleerd factorieel onderzoek van een aanvangsbehandeling gaf sitagliptine 50 mg 2 dd in combinatie met metformine (500 mg of 1000 mg 2 dd) in vergelijking met beide monotherapieën een significante verbetering van de glykemische parameters. De afname in lichaamsgewicht met de combinatie van sitagliptine en metformine was vergelijkbaar met die welke met metformine alleen of placebo werd gezien; er was voor patiënten op alleen sitagliptine geen verandering ten opzichte van de uitgangswaarde. De incidentie van hypoglykemie was voor de behandelingsgroepen ongeveer gelijk.

**Tabel 2. HbA<sub>1c</sub>-resultaten in placebogecontroleerde monotherapie- en combinatietherapie-studies\***

Studie	Gem. baseline-HbA <sub>1c</sub> (%)	Gem. verandering t.o.v. baseline-HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>†</sup>	Voor placebo gecorrigeerde gem. verandering in HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>‡</sup> (95 % BI)
<b>Monotherapiestudies</b>			
Sitagliptine 100 mg 1 dd <sup>§</sup> (N=193)	8,0	-0,5	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,4)
Sitagliptine 100 mg 1 dd <sup>  </sup> (N=229)	8,0	-0,6	-0,8 <sup>‡</sup> (-1,0, -0,6)
<b>Combinatietherapiestudies</b>			
Sitagliptine 100 mg 1 dd toegevoegd aan eerder ingesteld metformine <sup>  </sup> (N=453)	8,0	-0,7	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,5)
Sitagliptine 100 mg 1 dd toegevoegd aan eerder ingesteld pioglitazon <sup>  </sup> (N=163)	8,1	-0,9	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9, -0,5)
Sitagliptine 100 mg 1 dd toegevoegd aan eerder ingesteld glimepiride <sup>  </sup> (N=102)	8,4	-0,3	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,3)
Sitagliptine 100 mg 1 dd toegevoegd aan eerder ingesteld glimepiride + metformine <sup>  </sup> (N=115)	8,3	-0,6	-0,9 <sup>‡</sup> (-1,1, -0,7)
Sitagliptine 100 mg 1 dd toegevoegd aan eerder ingesteld pioglitazon + metformine <sup>#</sup> (N=152)	8,8	-1,2	-0,7 <sup>‡</sup> (-1,0, -0,5)
Aanvangsbehandeling 2 dd <sup>  </sup> : Sitagliptine 50 mg + metformine 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6 <sup>‡</sup> (-1,8, -1,3)
Aanvangsbehandeling 2 dd <sup>  </sup> : Sitagliptine 50 mg + metformine 1000 mg (N=178)	8,8	-1,9	-2,1 <sup>‡</sup> (-2,3, -1,8)
Sitagliptine 100 mg 1 dd toegevoegd aan eerder ingesteld insuline (+/- metformine) <sup>  </sup> (N=305)	8,7	-0,6 <sup>¶</sup>	-0,6 <sup>‡,¶</sup> (-0,7, -0,4)

\* All Patients Treated Population (een intention-to-treat-analyse).

<sup>†</sup> Kleinste-kwadraten-gemiddelden aangepast voor status eerdere antihyperglykemische therapie en baselinewaarde.

<sup>‡</sup> p < 0,001 vs. placebo of placebo + combinatiebehandeling.

<sup>§</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) in week 18.

<sup>||</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) in week 24.

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

<sup>¶</sup> Kleinste-kwadraten-gemiddelde aangepast voor gebruik van metformine bij Bezoek 1 (ja/nee), gebruik van insuline bij Bezoek 1 (voorgemengd vs. niet-voorgemengd [middellang- of langwerkend]), en baselinewaarde. Interacties van behandeling per stratum (gebruik metformine en insuline) waren niet significant (p > 0,10).

Er is een 24-weeks, met actieve stof (metformine) gecontroleerd onderzoek opgezet om de werkzaamheid en veiligheid te beoordelen van sitagliptine 100 mg 1 dd (N=528) vs. metformine (N=522) bij patiënten met onvoldoende glucoseregulatie met dieet en lichaamsbeweging en die geen antihyperglykemische behandeling kregen (minstens 4 maanden geen behandeling). De gemiddelde

dosis metformine was ongeveer 1900 mg per dag. De verlaging in HbA<sub>1c</sub> t.o.v. gemiddelde uitgangswaarden van 7,2 % was -0,43 % voor sitagliptine en -0,57 % voor metformine (per-protocolanalyse). De algehele incidentie van gastro-intestinale bijwerkingen die werden geacht geneesmiddelgerelateerd te zijn bij patiënten die met sitagliptine werden behandeld was 2,7% vs. 12,6 % bij met metformine behandelde patiënten. De incidentie van hypoglykemie was tussen de behandelingsgroepen niet significant verschillend (sitagliptine 1,3 %; metformine 1,9 %). Het lichaamsgewicht nam in beide groepen t.o.v. de uitgangswaarde af (sitagliptine -0,6 kg; metformine -1,9 kg).

In een onderzoek waarin de werkzaamheid en veiligheid van de toevoeging van sitagliptine 100 mg 1 dd of glipizide (een sulfonylureumderivaat) werden vergeleken bij patiënten met onvoldoende glykemische controle op monotherapie met metformine, was sitagliptine vergelijkbaar met glipizide voor wat betreft verlaging van het HbA<sub>1c</sub>. De gemiddelde dosis glipizide die in de comparatorgroep werd gebruikt, was 10 mg/dag, waarbij ongeveer 40 % van de patiënten tijdens de hele studie een dosis glipizide van ≤ 5 mg/dag nodig had. Maar in de sitagliptinegroep stopten meer patiënten wegens gebrek aan effect dan in de glipizidegroep. Met sitagliptine behandelde patiënten hadden een significante gemiddelde verlaging ten opzichte van de uitgangswaarde van het lichaamsgewicht versus een significante gewichtstoename bij patiënten die glipizide kregen (-1,5 vs. +1,1 kg). In dit onderzoek werd de pro-insuline/insulineratio, een marker van de doelmatigheid van de synthese en afgifte van insuline, bij behandeling met sitagliptine beter en met glipizide slechter. De incidentie van hypoglykemie in de sitagliptinegroep (4,9 %) was significant lager dan die in de glipizidegroep (32,0 %).

Een 24 weken durend placebogecontroleerd onderzoek bij 660 patiënten werd opgezet om het insulinesparend effect en de veiligheid te beoordelen van sitagliptine (100 mg 1 dd) toegevoegd aan insuline glargine met of zonder metformine (minstens 1500 mg) tijdens een intensivering van de insuliner therapie. De baseline HbA<sub>1c</sub> was 8,74 % en de baseline insulinedosis was 37 IE/dag. De patiënten kregen de instructie om hun insuline glarginedosering te titreren op basis van de nuchtere glucosewaarden gemeten met een vingerprik. Op week 24 was de toename in dagelijkse insulinedosis 19 IE/dag in de groep die met sitagliptine werd behandeld en 24 IE/dag in de placebogroep. De afname in HbA<sub>1c</sub> voor patiënten behandeld met sitagliptine en insuline (met of zonder metformine) was -1,31 % vergeleken met -0,87 % voor de patiënten die met placebo en insuline (met of zonder metformine) werden behandeld, een verschil van -0,45 % [95 % BI: -0,60, -0,29]. De incidentie van hypoglykemie was 25,2 % voor de patiënten op sitagliptine en insuline (met of zonder metformine) en 36,8 % voor patiënten op placebo en insuline (met of zonder metformine). Het verschil werd grotendeels veroorzaakt door een hoger percentage patiënten in de placebogroep dat 3 of meer episoden van hypoglykemie ondervond (9,4 versus 19,1 %). Er was geen verschil in de incidentie van ernstige hypoglykemie.

Bij patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis is een onderzoek verricht waarin sitagliptine 25 of 50 mg 1 dd werd vergeleken met glipizide 2,5 tot 20 mg/dag. Aan dit onderzoek namen 423 patiënten met een chronische nierfunctiestoornis deel (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid < 50 ml/min). Na 54 weken was de gemiddelde verlaging t.o.v. baseline in HbA<sub>1c</sub>, -0,76 % met sitagliptine en -0,64 % met glipizide (per-protocolanalyse). In dit onderzoek waren de werkzaamheid en het veiligheidsprofiel van sitagliptine 25 of 50 mg 1 dd over het algemeen vergelijkbaar met die welke zijn waargenomen in andere monotherapiestudies bij patiënten met een normale nierfunctie. De incidentie van hypoglykemie in de sitagliptinegroep (6,2 %) was significant lager dan in de glipizidegroep (17,0 %). Er was ook een significant verschil tussen de groepen ten aanzien van verandering in lichaamsgewicht t.o.v. baseline (sitagliptine -0,6 kg; glipizide +1,2 kg).

In een ander onderzoek is sitagliptine 25 mg 1 dd vergeleken met glipizide 2,5 tot 20 mg/dag bij 129 patiënten met ESRD die gedialyseerd werden. Na 54 weken was de gemiddelde verlaging t.o.v. baseline in HbA<sub>1c</sub> -0,72 % met sitagliptine en -0,87 % met glipizide. In dit onderzoek waren de werkzaamheid en het veiligheidsprofiel van sitagliptine 25 mg 1 dd over het algemeen vergelijkbaar met die welke zijn waargenomen in andere monotherapiestudies bij patiënten met een normale

nierfunctie. De incidentie van hypoglykemie was tussen de behandelingsgroepen niet significant verschillend (sitagliptine 6,3 %; glipizide 10,8 %).

In een ander onderzoek bij 91 patiënten met type 2-diabetes en een chronische nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 50 ml/min) waren de veiligheid en verdraagbaarheid van behandeling met sitagliptine 25 of 50 mg 1 dd over het algemeen vergelijkbaar met placebo. Daarnaast waren na 12 weken de gemiddelde verlagingen van het HbA<sub>1c</sub> (sitagliptine -0,59 %; placebo -0,18 %) en FPG (sitagliptine -1,42 mmol/l; placebo -0,17 mmol/l) over het algemeen vergelijkbaar met die welke zijn waargenomen in andere monotherapiestudies bij patiënten met een normale nierfunctie (zie rubriek 5.2).

TECOS was een gerandomiseerd onderzoek uitgevoerd bij 14.671 patiënten in de 'intention-to-treat'-populatie met een HbA<sub>1c</sub> van ≥ 6,5 tot 8,0 % bij wie cardiovasculaire ziekte was vastgesteld en die werden behandeld met sitagliptine (7332) 100 mg per dag (of 50 mg per dag indien de uitgangswaarde voor eGFR ≥ 30 en < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> was) of met placebo (7339) als aanvulling op de regionale standaardzorg voor HbA<sub>1c</sub> en cardiovasculaire risicofactoren. Patiënten met een eGFR van < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mochten niet aan het onderzoek deelnemen. In de onderzoekspopulatie waren 2004 patiënten in de leeftijd van ≥ 75 en 3324 patiënten met een nierfunctiestoornis (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Tijdens het onderzoek was het totale geschatte gemiddelde (SD) verschil in HbA<sub>1c</sub> tussen de sitagliptinegroep en de placebogroep 0,29 % (0,01), 95 %-BI (-0,32, -0,27); p < 0,001.

Het primaire cardiovasculaire eindpunt was een samenstelling van het eerste optreden van cardiovasculaire dood, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte of ziekenhuisopname voor instabiele angina pectoris. Secundaire cardiovasculaire eindpunten waren onder andere het eerste optreden van cardiovasculaire dood, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte; het eerste optreden van de individuele onderdelen van de primaire samenstelling; overlijden, door welke oorzaak dan ook; en ziekenhuisopname voor congestief hartfalen.

Na een mediane follow-upperiode van 3 jaar werd het risico op ernstige ongewenste cardiovasculaire voorvallen of het risico op ziekenhuisopname voor hartfalen niet hoger door het gebruik van sitagliptine wanneer dit als aanvulling op de standaardzorg werd gegeven, in vergelijking met de standaardzorg zonder sitagliptine bij patiënten met diabetes type 2 (tabel 3).

**Tabel 3. Percentages van samengestelde cardiovasculaire uitkomsten en belangrijke secundaire uitkomsten**

	sitagliptine 100 mg		placebo		Hazardratio (95 %-BI)	p- waarde <sup>†</sup>
	N (%)	Incidentiecijfers per 100 patiënt-jaren*	N (%)	Incidentiecijfers per 100 patiënt-jaren*		
<b>Analyse in de 'intention-to-treat'-populatie</b>						
<b>Aantal patiënten</b>	7332		7339			
<b>Primair samengesteld eindpunt</b> (cardiovasculaire dood, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte of ziekenhuisopname voor instabiele angina pectoris)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89-1,08)	< 0,001
<b>Secundair samengesteld eindpunt</b> (cardiovasculaire dood, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89-1,10)	< 0,001

	sitagliptine 100 mg		placebo		Hazardratio (95 %-BI)	p- waarde <sup>†</sup>
	N (%)	Incidentiecijfers per 100 patiënt-jaren*	N (%)	Incidentiecijfers per 100 patiënt-jaren*		
<b>Secundaire uitkomst</b>						
Cardiovasculaire dood	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89-1,19)	0,711
Alle myocardinfarcten (fataal en niet-fataal)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81-1,11)	0,487
Alle beroertes (fataal en niet-fataal)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79-1,19)	0,760
Ziekenhuisopname voor instabiele angina pectoris	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70-1,16)	0,419
Overlijden, door welke oorzaak dan ook	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90-1,14)	0,875
Ziekenhuisopname voor hartfalen <sup>‡</sup>	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83-1,20)	0,983

\* Incidentiecijfer per 100 patiëntjaren is berekend als  $100 \times$  (totaal aantal patiënten met  $\geq 1$  voorval tijdens in aanmerking komende blootstellingsperiode per totaal aantal patiëntjaren van follow-upperiode).

<sup>†</sup> Op basis van een Cox-model dat is gestratificeerd naar regio. Voor samengestelde eindpunten komt de p-waarde overeen met een 'non-inferiority'-test die moet aantonen dat de hazardratio lager is dan 1,3. Voor alle andere eindpunten komen de p-waarden overeen met een test voor verschillen in hazardcijfers.

<sup>‡</sup> De analyse van ziekenhuisopname voor hartfalen werd aangepast voor een voorgeschiedenis van hartfalen bij aanvang van het onderzoek.

### Pediatrie patiënten

Een 54 weken durend dubbelblind onderzoek werd uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van sitagliptine 100 mg eenmaal daags te evalueren bij pediatrie patiënten (10 tot en met 17 jaar) met type 2-diabetes die ten minste 12 weken geen antihyperglykemische behandeling hadden gehad (met HbA1c 6,5 % tot 10 %) of die ten minste 12 weken een stabiele dosis insuline gebruikten (HbA1c 7 % tot 10 %). Patiënten werden gerandomiseerd naar sitagliptine 100 mg eenmaal daags of placebo met een duur van 20 weken.

Het gemiddelde HbA1c bij aanvang was 7,5 %. Behandeling met sitagliptine 100 mg zorgde niet voor een significante verbetering in HbA1c na 20 weken. De verlaging in HbA1c bij patiënten die met sitagliptine behandeld werden ( $n = 95$ ) was 0,0 % vergeleken met 0,2 % bij patiënten die placebo kregen ( $n = 95$ ), een verschil van -0,2 % (95 %-BI: -0,7; 0,3). Zie rubriek 4.2.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Na orale toediening van een dosis van 100 mg aan gezonde proefpersonen werd sitagliptine snel geabsorbeerd, waarbij de piekplasmaconcentraties (mediane  $T_{max}$ ) 1 tot 4 uur na de dosis optraden; het gemiddelde plasma-AUC van sitagliptine was  $8,52 \mu M \cdot u$ , de  $C_{max}$  was 950 nM. De absolute biologische beschikbaarheid van sitagliptine is ongeveer 87 %. Omdat toediening van sitagliptine met een vetrijke maaltijd geen effect had op de farmacokinetiek, kan Ristaben met of zonder voedsel worden toegediend.

De plasma-AUC van sitagliptine nam op dosisproportionele wijze toe. Dosisproportionaliteit werd niet vastgesteld voor  $C_{max}$  en  $C_{24uur}$  ( $C_{max}$  nam meer dan dosisproportioneel toe en  $C_{24uur}$  nam minder dan dosisproportioneel toe).

### Distributie

Het gemiddelde verdelingsvolume in steady state na een eenmalige intraveneuze dosis sitagliptine 100 mg aan gezonde proefpersonen is ongeveer 198 liter. De fractie van reversibel aan plasma-eiwitten gebonden sitagliptine is gering (38 %).

### Biotransformatie

Sitagliptine wordt voornamelijk onveranderd uitgescheiden in de urine, en metabolisme is een ondergeschikte *pathway*. Ongeveer 79 % van het sitagliptine wordt onveranderd in de urine uitgescheiden.

Na een orale, met  $^{14}\text{C}$  gelabelde dosis sitagliptine werd ongeveer 16 % van de radioactiviteit als metabolieten van sitagliptine uitgescheiden. Zes metabolieten werden in sporenconcentraties gedetecteerd en dragen naar verwachting niet bij aan de DPP-4-remmende activiteit van sitagliptine in het plasma. Uit onderzoek *in vitro* bleek dat het enzym dat primair verantwoordelijk voor het beperkte metabolisme van sitagliptine, CYP3A4 was, met een bijdrage van CYP2C8.

Uit gegevens *in vitro* bleek dat sitagliptine geen remmer is van de CYP-isozymen CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 of 2B6, en geen inductor is van CYP3A4 en CYP1A2.

### Eliminatie

Na toediening van een orale, met  $^{14}\text{C}$  gelabelde dosis sitagliptine aan gezonde proefpersonen, werd ongeveer 100 % van de toegediende radioactiviteit binnen een week na toediening met de feces (13 %) of urine (87 %) uitgescheiden. De schijnbare terminale  $T_{1/2}$  na een orale dosis sitagliptine 100 mg was ongeveer 12,4 uur. Accumulatie van sitagliptine na meermalige doses is slechts minimaal. De renale klaring was ongeveer 350 ml/min.

Eliminatie van sitagliptine vindt primair via renale excretie plaats waarbij actieve tubulaire secretie een rol speelt. Sitagliptine is een substraat voor *human organic anion transporter-3* (hOAT-3), dat betrokken kan zijn bij de renale uitscheiding van sitagliptine. De klinische relevantie van hOAT-3 in het transport van sitagliptine is niet vastgesteld. Sitagliptine is ook een substraat van p-glycoproteïne, dat betrokken kan zijn bij de regulering van de renale eliminatie van sitagliptine. Maar ciclosporine, een p-glycoproteïne-remmer, verminderde de renale klaring van sitagliptine niet. Sitagliptine is geen substraat voor OCT2 of OAT1 of PEPT1/2-transporters. *In vitro* gaf sitagliptine bij therapeutisch relevante plasmaconcentraties geen remming van het door OAT3 ( $\text{IC}_{50}=160 \mu\text{M}$ ) of p-glycoproteïne (tot  $250 \mu\text{M}$ ) gemedieerd transport. In een klinisch onderzoek had sitagliptine een gering effect op de plasmaconcentraties digoxine, wat erop wijst dat sitagliptine een lichte remmer van p-glycoproteïne kan zijn.

### Kenmerken bij patiënten

De farmacokinetiek van sitagliptine was bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met type 2-diabetes over het algemeen vergelijkbaar.

#### *Nierfunctiestoornis*

Er is een open-labelonderzoek met eenmalige doses verricht om de farmacokinetiek van een verminderde dosis sitagliptine (50 mg) te beoordelen bij patiënten met wisselende mate van chronische nierfunctiestoornis in vergelijking met normale gezonde proefpersonen. De studie omvatte patiënten met lichte, matige en ernstige nierfunctiestoornis, evenals patiënten met eindstadium nierfalen (ESRD) die hemodialyse ondergingen. Daarnaast zijn de effecten onderzocht van een nierfunctiestoornis op de farmacokinetiek van sitagliptine bij patiënten met type 2-diabetes en een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis (waaronder ESRD) met behulp van analyses van de farmacokinetiek van de populatie.

Vergeleken met normale gezonde proefpersonen uit de controlegroep was bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis ( $\text{GFR} \geq 60$  tot  $< 90$  ml/min) en een matige nierfunctiestoornis ( $\text{GFR} \geq 45$  tot  $< 60$  ml/min) de plasma-AUC van sitagliptine respectievelijk ongeveer 1,2 keer en 1,6 keer verhoogd. Omdat verhogingen van deze omvang niet klinisch relevant zijn, is een aanpassing van de dosering bij deze patiënten niet nodig.

Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis ( $\text{GFR} \geq 30$  tot  $< 45$  ml/min) was de plasma-AUC van sitagliptine ongeveer 2 keer verhoogd, en ongeveer 4 keer bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis ( $\text{GFR} < 30$  ml/min), waaronder patiënten met ESRD die hemodialyse ondergingen.

Sitagliptine werd matig verwijderd door hemodialyse (13,5 % gedurende een 3- tot 4-urige hemodialysesessie die 4 uur na toediening begon). Om plasmaconcentraties van sitagliptine te krijgen die overeenkomen met die van patiënten met een normale nierfunctie, worden lagere doseringen aanbevolen bij patiënten met GFR < 45 ml/min (zie rubriek 4.2).

#### *Leverfunctiestoornis*

Voor patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score  $\leq 9$ ) hoeft de dosis Ristaben niet te worden aangepast. Er is geen klinische ervaring bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score > 9). Maar omdat sitagliptine vooral renaal wordt uitgescheiden, wordt niet verwacht dat een ernstige leverfunctiestoornis van invloed is op de farmacokinetiek van sitagliptine.

#### *Ouderen*

De dosis hoeft niet op grond van leeftijd te worden aangepast. Leeftijd had op grond van een populatieanalyse van farmacokinetische gegevens uit Fase I en Fase II geen klinisch significante invloed op de farmacokinetiek van sitagliptine. Oudere proefpersonen (65 tot 80 jaar) hadden een ongeveer 19 % hogere plasmaconcentratie sitagliptine dan jongere proefpersonen.

#### *Pediatrische patiënten*

De farmacokinetiek van sitagliptine (enkele dosis van 50 mg, 100 mg of 200 mg) werd onderzocht bij pediatrie patiënten (10 tot en met 17 jaar) met type 2-diabetes. In deze populatie was de voor dosis aangepaste plasma-AUC van sitagliptine ongeveer 18 % lager vergeleken met volwassen patiënten met type 2-diabetes bij een dosis van 100 mg. Dit wordt niet beschouwd als een verschil van klinische betekenis vergeleken met volwassen patiënten gebaseerd op de vlakke PK/PD-relatie tussen de doses van 50 mg en 100 mg. Er zijn geen onderzoeken met sitagliptine uitgevoerd bij kinderen jonger dan 10 jaar.

#### *Andere kenmerken van patiënten*

De dosis hoeft niet op grond van geslacht, ras of queteletindex (BMI) te worden aangepast. Deze kenmerken hadden op grond van een samengestelde analyse van farmacokinetische gegevens uit Fase I en een populatieanalyse van farmacokinetische gegevens uit Fase I en Fase II geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van sitagliptine.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Bij knaagdieren werd bij een systemische blootstelling die 58 maal hoger was dan die bij de mens, renale en hepatische toxiciteit waargenomen, terwijl het geen-effectniveau op 19 maal de blootstelling bij de mens bleek te liggen. Bij ratten werden bij een blootstelling die 67 maal hoger was dan de klinische blootstelling, afwijkingen aan de snijstanden waargenomen; het geen-effectniveau voor deze bevinding was in het 14-weekse onderzoek bij ratten 58-voudig. De relevantie van deze bevindingen voor mensen is niet bekend. Voorbijgaande, met de behandeling samenhangende fysieke tekenen, waarvan sommige op neurale toxiciteit duiden, zoals ademen door open mond, speekselvloed, witte schuimachtige emesis, ataxie, trillen, verminderde activiteit en/of gebogen houding werden bij honden waargenomen bij een blootstelling van ongeveer 23 maal de klinische blootstelling. Daarnaast werd ook zeer lichte tot lichte degeneratie van skeletspieren histologisch waargenomen bij doses die leidden tot een systemische blootstelling van ongeveer 23 maal die bij de mens. Een geen-effectniveau voor deze bevindingen werd gevonden bij een 6-voudige blootstelling van het klinische blootstellingsniveau.

Van sitagliptine is in het preklinisch onderzoek geen genotoxiciteit vastgesteld. Sitagliptine was bij muizen niet carcinogeen. Bij ratten was er bij een systemische blootstelling die 58 maal hoger was dan die bij de mens, een verhoogde incidentie van hepatische adenomen en carcinoemen. Omdat hepatotoxiciteit blijkt te correleren met inductie van hepatische neoplasie bij ratten, was deze verhoogde incidentie van hepatische tumoren bij ratten waarschijnlijk secundair aan chronische levertoxiciteit bij deze hoge dosis. Vanwege de hoge veiligheidsmarge (19-voudig bij dit geen-



effectniveau) worden deze neoplastische veranderingen niet relevant geacht voor de situatie bij de mens.

Er werden bij mannetjes- en vrouwtjesratten die vóór en tijdens de paringsperiode sitagliptine kregen, geen ongunstige effecten op de vruchtbaarheid waargenomen.

In een onderzoek naar pre-/postnatale ontwikkeling bij ratten gaf sitagliptine geen bijwerkingen te zien.

Onderzoek naar reproductietoxiciteit gaf een lichte, met de behandeling samenhangende verhoogde incidentie van foetale ribdeformaties (ontbrekende, hypoplastische of golvende ribben) te zien in de nakomelingen van ratten bij een systemische blootstelling die meer dan 29 maal hoger was dan die bij de mens. Maternale toxiciteit werd bij konijnen gezien bij meer dan 29 maal de blootstelling bij de mens. Gezien de hoge veiligheidsmarges suggereren deze bevindingen geen relevant risico voor de voortplanting bij de mens. Sitagliptine wordt bij zogende ratten in aanzienlijke hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden (melk/plasmaratio 4:1).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern:

microkristallijne cellulose (E460)  
calciumwaterstoffosfaat, watervrij (E341)  
natriumcroscarmellose (E468)  
magnesiumstearaat (E470b)  
natriumstearylumaraat

#### Filmomhulling:

poly(vinylalcohol)  
macrogol 3350  
talk (E553b)  
titaandioxide (E171)  
rood ijzeroxide (E172)  
geel ijzeroxide (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Ondoorzichtige blisterverpakkingen (PVC/PE/PVDC en aluminium). Verpakkingen van 14, 28, 30, 56, 84, 90 of 98 filmomhulde tabletten en 50 x 1 filmomhulde tabletten in geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

### Ristaben 25 mg filmomhulde tabletten

EU/1/10/621/001  
EU/1/10/621/002  
EU/1/10/621/003  
EU/1/10/621/004  
EU/1/10/621/005  
EU/1/10/621/006  
EU/1/10/621/019  
EU/1/10/621/020

### Ristaben 50 mg filmomhulde tabletten

EU/1/10/621/007  
EU/1/10/621/008  
EU/1/10/621/009  
EU/1/10/621/010  
EU/1/10/621/011  
EU/1/10/621/012  
EU/1/10/621/021  
EU/1/10/621/022

### Ristaben 100 mg filmomhulde tabletten

EU/1/10/621/013  
EU/1/10/621/014  
EU/1/10/621/015  
EU/1/10/621/016  
EU/1/10/621/017  
EU/1/10/621/018  
EU/1/10/621/023  
EU/1/10/621/024

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 maart 2010  
Datum van laatste verlenging: 16 december 2014

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

BIOTON S.A.  
Macierzysz, ul. Poznańska 12  
05-850 Ożarów Mazowiecki  
Polen

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ristaben 25 mg filmomhulde tabletten  
sitagliptine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat sitagliptinefosfaatmonohydraat overeenkomend met 25 mg sitagliptine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 filmomhulde tabletten  
28 filmomhulde tabletten  
30 filmomhulde tabletten  
56 filmomhulde tabletten  
84 filmomhulde tabletten  
90 filmomhulde tabletten  
98 filmomhulde tabletten  
50 x 1 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**



**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/10/621/001 14 filmomhulde tabletten  
EU/1/10/621/002 28 filmomhulde tabletten  
EU/1/10/621/019 30 filmomhulde tabletten  
EU/1/10/621/003 56 filmomhulde tabletten  
EU/1/10/621/004 84 filmomhulde tabletten  
EU/1/10/621/020 90 filmomhulde tabletten  
EU/1/10/621/005 98 filmomhulde tabletten  
EU/1/10/621/006 50 x 1 filmomhulde tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

ristaben 25 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ristaben 25 mg tabletten  
sitagliptine

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

MSD

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ristaben 50 mg filmomhulde tabletten  
sitagliptine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat sitagliptinefosfaatmonohydraat overeenkomend met 50 mg sitagliptine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 filmomhulde tabletten  
28 filmomhulde tabletten  
30 filmomhulde tabletten  
56 filmomhulde tabletten  
84 filmomhulde tabletten  
90 filmomhulde tabletten  
98 filmomhulde tabletten  
50 x 1 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/10/621/007 14 filmomhulde tabletten  
EU/1/10/621/008 28 filmomhulde tabletten  
EU/1/10/621/021 30 filmomhulde tabletten  
EU/1/10/621/009 56 filmomhulde tabletten  
EU/1/10/621/010 84 filmomhulde tabletten  
EU/1/10/621/022 90 filmomhulde tabletten  
EU/1/10/621/011 98 filmomhulde tabletten  
EU/1/10/621/012 50 x 1 filmomhulde tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

ristaben 50 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ristaben 50 mg tabletten  
sitagliptine

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

MSD

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ristaben 100 mg filmomhulde tabletten  
sitagliptine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat sitagliptinefosfaatmonohydraat overeenkomend met 100 mg sitagliptine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 filmomhulde tabletten  
28 filmomhulde tabletten  
30 filmomhulde tabletten  
56 filmomhulde tabletten  
84 filmomhulde tabletten  
90 filmomhulde tabletten  
98 filmomhulde tabletten  
50 x 1 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/10/621/013 14 filmomhulde tabletten  
EU/1/10/621/014 28 filmomhulde tabletten  
EU/1/10/621/023 30 filmomhulde tabletten  
EU/1/10/621/015 56 filmomhulde tabletten  
EU/1/10/621/016 84 filmomhulde tabletten  
EU/1/10/621/024 90 filmomhulde tabletten  
EU/1/10/621/017 98 filmomhulde tabletten  
EU/1/10/621/018 50 x 1 filmomhulde tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

ristaben 100 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC



SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ristaben 100 mg tabletten  
sitagliptine

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

MSD

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

**Ristaben 25 mg filmomhulde tabletten**  
**Ristaben 50 mg filmomhulde tabletten**  
**Ristaben 100 mg filmomhulde tabletten**  
sitagliptine

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Ristaben en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Ristaben en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Ristaben bevat de werkzame stof sitagliptine die behoort tot een klasse geneesmiddelen die DPP-4-remmers (dipeptidylpeptidase-4-remmers) worden genoemd. Deze geneesmiddelen verlagen het bloedsuikergehalte bij volwassen patiënten met type 2-diabetes mellitus (suikerziekte).

Dit geneesmiddel helpt de hoeveelheid insuline die na een maaltijd wordt aangemaakt te verhogen en vermindert de hoeveelheid suiker die door het lichaam wordt aangemaakt.

Uw arts heeft dit geneesmiddel voorgeschreven om uw bloedsuikergehalte te verlagen; uw bloedsuikergehalte is te hoog omdat u aan type 2-diabetes lijdt. Dit geneesmiddel kan alleen worden gebruikt of in combinatie met bepaalde andere geneesmiddelen (insuline, metformine, sulfonylureumderivaten of glitazonen) die het bloedsuikergehalte verlagen en die u mogelijk al voor uw diabetes gebruikt samen met een dieet en schema voor lichaamsbeweging.

Wat is type 2-diabetes?

Type 2-diabetes is een aandoening waarbij uw lichaam onvoldoende insuline aanmaakt en waarbij de insuline die uw lichaam wel aanmaakt, niet zo goed werkt als zou moeten. Uw lichaam kan ook te veel suiker maken. Als dat gebeurt, hoopt deze suiker (glucose) zich in het bloed op. Dat kan tot ernstige medische problemen leiden zoals hartziekten, nierziekten, blindheid en amputatie.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet innemen?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Er zijn bij patiënten die Ristaben kregen gevallen van ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis) gemeld (zie rubriek 4).

Als u blaarvorming op de huid opmerkt, kan dit een teken zijn van een aandoening die bulleus pemfigoïd wordt genoemd. Uw arts kan u vragen met Ristaben te stoppen.

Als u een van de volgende aandoeningen heeft of heeft gehad, moet u dat uw arts melden:

- een aandoening van de alvleesklier (zoals pancreatitis)
- galstenen, alcoholafhankelijkheid of een zeer hoge concentratie triglyceriden (een vorm van vet) in uw bloed. Deze aandoeningen kunnen de kans vergroten dat u pancreatitis krijgt (zie rubriek 4)
- type 1-diabetes
- diabetische ketoacidose (een complicatie van diabetes met een hoog bloedsuikergehalte, snel gewichtsverlies, misselijkheid of braken)
- nierproblemen die u heeft of heeft gehad
- een allergische reactie op Ristaben (zie rubriek 4).

Dit geneesmiddel zal waarschijnlijk geen laag bloedsuikergehalte veroorzaken, want het werkt niet als uw bloedsuikergehalte laag is. Maar als dit geneesmiddel wordt gebruikt in combinatie met een sulfonylureumderivaat of met insuline, kan een laag bloedsuikergehalte (hypoglykemie) optreden. Het kan zijn dat uw arts de dosis van het sulfonylureumderivaat of de insuline verlaagt.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Dit geneesmiddel mag niet gebruikt worden door kinderen en jongeren tot 18 jaar. Het werkt niet bij kinderen en jongeren tussen 10 en 17 jaar. Het is niet bekend of dit geneesmiddel veilig is en werkt bij gebruik bij kinderen jonger dan 10 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Ristaben nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel het uw arts met name als u digoxine (een geneesmiddel om onregelmatige hartslag en andere hartproblemen te behandelen) gebruikt. Wanneer u digoxine samen met Ristaben gebruikt, kan het nodig zijn om het digoxinegehalte in uw bloed te controleren.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. U mag dit geneesmiddel niet tijdens de zwangerschap innemen.

Het is niet bekend of dit geneesmiddel bij de mens in de moedermelk terechtkomt. Als u borstvoeding geeft of van plan bent borstvoeding te geven, mag u dit geneesmiddel niet innemen.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Dit geneesmiddel heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Duizeligheid en slaperigheid zijn echter gemeld. Dit kan invloed hebben op uw rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

Gebruik van dit geneesmiddel in combinatie met geneesmiddelen die sulfonylureumderivaten worden genoemd of met insuline kan een laag bloedsuikergehalte (hypoglykemie) veroorzaken. Dit kan invloed hebben op uw rijvaardigheid, uw vermogen om machines te gebruiken of te werken zonder een vast steunpunt.

### **Ristaben bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De gebruikelijk aanbevolen dosis is:

- 1 filmomhulde tablet 100 mg
- 1x per dag
- via de mond

Als u nierproblemen heeft, dan kan het zijn dat uw arts lagere doses voorschrijft (zoals 25 mg of 50 mg).

U kunt dit geneesmiddel met of zonder voedsel en drank innemen.

Uw arts kan dit geneesmiddel als enig middel voorschrijven of met bepaalde andere geneesmiddelen die het bloedsuikergehalte verlagen.

Dieet en lichaamsbeweging kunnen uw lichaam helpen de bloedglucose beter te gebruiken. Het is belangrijk om de adviezen van uw arts voor dieet en lichaamsbeweging op te volgen zolang als u Ristaben inneemt.

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u meer dan de voorgeschreven dosis van dit geneesmiddel heeft ingenomen, neem dan direct contact op met uw arts.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Als u een dosis heeft overgeslagen, neem deze dan in zodra u hieraan denkt. Als u er niet aan denkt totdat het tijd is voor uw volgende dosis, sla dan de gemiste dosis over en ga door met het normale schema. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

#### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Blijf dit geneesmiddel innemen voor zolang als uw arts het voorschrijft zodat uw bloedsuikergehalte onder controle blijft. U mag niet met dit geneesmiddel stoppen zonder overleg met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

STOP met het gebruik van Ristaben en neem onmiddellijk contact op met een arts als u een van de volgende ernstige bijwerkingen bemerkt:

- Ernstige en aanhoudende buikpijn (maagstreek) die zou kunnen uitstralen naar uw rug, met of zonder misselijkheid en braken, omdat dit verschijnselen kunnen zijn van een ontstoken alvleesklier (pancreatitis).

Als u een ernstige allergische reactie krijgt (frequentie niet bekend), waaronder uitslag, netelroos (galbulten), blaren op de huid/afschilferende huid en zwelling van het gezicht, de lippen, tong en keel waardoor ademen of slikken moeilijk kan zijn, stop dan met het gebruik van dit geneesmiddel en bel direct uw arts. Uw arts kan een geneesmiddel voor de behandeling van de allergische reactie en een ander geneesmiddel voor de diabetes voorschrijven.

Sommige patiënten hebben bij toevoeging van sitagliptine aan metformine de volgende bijwerkingen gekregen:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers): laag bloedsuikergehalte, misselijkheid, winderigheid, braken

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers): maagpijn, diarree, verstopping, sufheid.

Sommige patiënten hebben verschillende soorten maagklachten gekregen toen ze waren begonnen met een combinatie van sitagliptine en metformine (frequentie is vaak).

Sommige patiënten hebben bij gebruik van sitagliptine in combinatie met een sulfonylureumderivaat en metformine de volgende bijwerkingen gekregen:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers): laag bloedsuikergehalte

Vaak: verstopping.

Sommige patiënten hebben bij gebruik van sitagliptine en pioglitazon de volgende bijwerkingen gekregen:

Vaak: winderigheid, zwelling van de handen of benen.

Sommige patiënten hebben bij gebruik van sitagliptine in combinatie met pioglitazon en metformine de volgende bijwerkingen gekregen:

Vaak: zwelling van de handen of benen.

Sommige patiënten hebben bij gebruik van sitagliptine met insuline (met of zonder metformine) de volgende bijwerkingen gekregen:

Vaak: griep

Soms: droge mond.

Sommige patiënten hebben bij gebruik van alleen sitagliptine in klinische studies of alleen sitagliptine en/of samen met andere diabetesgeneesmiddelen na het op de markt komen, de volgende bijwerkingen gekregen:

Vaak: laag bloedsuikergehalte, hoofdpijn, bovensteluchtweginfectie, verstopte neus of loopneus en keelpijn, chronische gewrichtsaandoening (osteoarthritis), pijn in arm of been

Soms: duizeligheid, verstopping, jeuk

Zelden: verminderd aantal bloedplaatjes

Frequentie niet bekend: nierproblemen (waarvoor soms dialyse nodig kan zijn), braken, gewrichtspijn, spierpijn, rugpijn, interstitiële longziekte, bulleus pemfigoïd (een soort blaren op de huid).

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de blisterverpakking en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is sitagliptine:
  - o Elke Ristaben 25 mg filmomhulde tablet (tablet) bevat sitagliptinefosfaatmonohydraat, overeenkomend met 25 mg sitagliptine.
  - o Elke Ristaben 50 mg filmomhulde tablet (tablet) bevat sitagliptinefosfaatmonohydraat, overeenkomend met 50 mg sitagliptine.
  - o Elke Ristaben 100 mg filmomhulde tablet (tablet) bevat sitagliptinefosfaatmonohydraat, overeenkomend met 100 mg sitagliptine.
  
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - o Tabletkern: microkristallijne cellulose (E460), watervrij calciumwaterstoffosfaat (E341), natriumcroscarmellose (E468), magnesiumstearaat (E470b) en natriumstearylumaraat.
  - o Filmomhulling van de tablet: poly(vinylalcohol), macrogol 3350, talk (E553b), titaandioxide (E171), rood ijzeroxide (E172) en geel ijzeroxide (E172).

### Hoe ziet Ristaben eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Ristaben 25 mg filmomhulde tabletten zijn ronde, roze filmomhulde tabletten met aan één zijde '221'.
- Ristaben 50 mg filmomhulde tabletten zijn ronde, licht beige filmomhulde tabletten met aan één zijde '112'.
- Ristaben 100 mg filmomhulde tabletten zijn ronde, beige filmomhulde tabletten met aan één zijde '277'.

Ondoorzichtige blisterverpakkingen (PVC/PE/PVDC en aluminium). Verpakkingen van 14, 28, 30, 56, 84, 90 of 98 filmomhulde tabletten en 50 x 1 filmomhulde tabletten in geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

### Fabrikant

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

BIOTON S.A.



Macierzysz, ul. Poznańska 12  
05-850 Ożarów Mazowiecki  
Polen

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)27766211  
dproc\_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  
dproc\_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 0)  
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  
dproc\_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  
Tél: +32 (0)27766211  
dproc\_belux@merck.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
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 66 11 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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 67364224  
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 (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human  
Health) Limited  
Tel: + 353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees  
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.