

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Januvia 25 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat sitagliptinefosfaatmonohydraat, equivalent aan 25 mg sitagliptine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

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

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

*Bij volwassen patiënten met type 2-diabetes mellitus is Januvia 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 sulfonyleureumderivaat als met dieet en lichaamsbeweging plus de maximale verdragen dosis van alleen een sulfonyleureumderivaat 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.

Januvia 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 Januvia gelijktijdig worden toegediend.

Als Januvia 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 Januvia 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 (creatinineklaring [CrCl]  $\geq$  50 ml/min) hoeft de dosis niet te worden aangepast.

Voor patiënten met een matige nierfunctiestoornis (CrCl  $\geq$  30 tot  $<$  50 ml/min) is de dosis Januvia 50 mg 1 dd.

Voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (CrCl  $<$  30 ml/min) of eindstadium nierfalen (ESRD) die hemodialyse of peritoneale dialyse nodig hebben, is de dosis Januvia 25 mg 1 dd. 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 Januvia en periodiek daarna de nierfunctie te beoordelen.

#### *Leverfunctiestoornis*

Voor patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis hoeft de dosis niet te worden aangepast. Januvia 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. Er zijn beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar bij patiënten  $\geq 75$  jaar; met deze groep moet voorzichtigheid worden betracht.

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van sitagliptine bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

Januvia kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

## **4.3 Contra-indicaties**

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

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

### Algemeen

Januvia 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 Januvia en andere mogelijk suspecte geneesmiddelen worden stopgezet; als acute pancreatitis wordt bevestigd, mag Januvia 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 Januvia 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 sulfonyleureumderivaat werd gebruikt. Daarom kan een lagere dosis van het sulfonyleureumderivaat 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 bij patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis, en ook bij ESRD-patiënten die hemodialyse of peritoneale dialyse nodig hebben, lagere doses aanbevolen (zie rubrieken 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 Januvia worden gestopt, moeten andere mogelijke oorzaken van het voorval worden beoordeeld en een alternatieve behandeling voor de diabetes moet worden gestart.

#### 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  $C_{max}$  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 Januvia 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. Januvia 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

Januvia 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 Januvia in combinatie met een sulfonylureumderivaat 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 sulfonylureumderivaten (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>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
overgevoeligheidsreacties waaronder anafylaxie <sup>*,†</sup>	Frequentie niet bekend
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
hypoglykemie <sup>†</sup>	Vaak
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
hoofdpijn	Vaak
duizeligheid	Soms

Bijwerking	Frequentie van bijwerking
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
interstitiële longziekte*	Frequentie niet bekend
<b>Maag-darmstelselaandoeningen</b>	
obstipatie	Soms
braken*	Frequentie niet bekend
acute pancreatitis*,†	Frequentie niet bekend
fatale en niet-fatale hemorragische en necrotiserende pancreatitis*,†	Frequentie niet bekend
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
pruritus*	Soms
angio-oedeem*,†	Frequentie niet bekend
uitslag*,†	Frequentie niet bekend
urticaria*,†	Frequentie niet bekend
cutane vasculitis*,†	Frequentie niet bekend
exfoliatieve huidaandoeningen waaronder het Stevens-Johnsonsyndroom*,†	Frequentie niet bekend
bulleus pemfigoïd*	Frequentie niet bekend
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
artralgie*	Frequentie niet bekend
myalgie*	Frequentie niet bekend
rugpijn*	Frequentie niet bekend
artropathie*	Frequentie niet bekend
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
verminderde nierfunctie*	Frequentie niet bekend
acuut nierfalen*	Frequentie niet bekend

\*Bijwerkingen werden vastgesteld door middel van postmarketingsurveillance

†Zie rubriek 4.4.

### 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 sulfonyleureumderivaten 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 sulfonyleureumderivaten 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]).

### 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **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 multiple 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

Januvia 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 insulintropic 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 (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 plasmaglucose (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 bètacelreactiviteit 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 glimepiride of glimepiride in combinatie met metformine. De toevoeging van sitagliptine aan hetzij glimepiride alleen of aan glimepiride 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>			

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)
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  $\leq 5$  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).

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoeken met Januvia in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met type 2-diabetes mellitus (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## 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  $\mu\text{M}\cdot\text{u}$ , 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 Januvia met of zonder voedsel worden toegediend.

De plasma-AUC van sitagliptine nam op dosisproportionele wijze toe. Dosisproportionaliteit werd niet vastgesteld voor  $C_{max}$  en  $C_{24\text{uur}}$  ( $C_{max}$  nam meer dan dosisproportioneel toe en  $C_{24\text{uur}}$  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-glycoproteïneremmer, 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 ( $IC_{50}=160 \mu M$ ) of p-glycoproteïne (tot  $250 \mu M$ ) 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 een nierfunctiestoornis, op basis van creatinineklaring aangeduid als licht (50 tot  $< 80$  ml/min), matig (30 tot  $< 50$  ml/min) en ernstig ( $< 30$  ml/min), en patiënten met eindstadium nierfalen (ESRD) die hemodialyse ondergingen.

Patiënten met een lichte nierfunctiestoornis vertoonden geen klinisch significante verhoging van de plasmaconcentratie sitagliptine in vergelijking met normale gezonde proefpersonen. Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis werd een ongeveer 2-voudige verhoging van de plasma-AUC van sitagliptine waargenomen, en bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis en bij patiënten met ESRD die hemodialyse ondergingen, werd in vergelijking met normale gezonde proefpersonen een ongeveer 4-voudige verhoging waargenomen. 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 bij patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis, en ook bij ESRD-patiënten die gedialyseerd moeten worden, lagere doses aanbevolen (zie rubriek 4.2).

#### *Leverfunctiestoornis*

Voor patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score  $\leq 9$ ) hoeft de dosis Januvia 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*

Er zijn bij kinderen geen onderzoeken met Januvia verricht.

#### *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 snijtanden 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 carcinomen. 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



	<b>Januvia 25 mg filmomhulde tabletten</b>		<b>EMA/H/C/000722/WS/741</b>
	<b>Samenvatting van de productkenmerken (SmPC)</b>		<b>Pagina 15/16</b>

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 Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/07/383/001  
EU/1/07/383/002  
EU/1/07/383/003  
EU/1/07/383/004  
EU/1/07/383/005  
EU/1/07/383/006  
EU/1/07/383/019  
EU/1/07/383/020

	<b>Januvia 25 mg filmomhulde tabletten</b> <span style="float: right;"><b>EMA/H/C/000722/WS/741</b></span>	
	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 60%;"><b>Samenvatting van de productkenmerken (SmPC)</b></td> <td style="width: 40%; text-align: right;"><b>Pagina 16/16</b></td> </tr> </table>	<b>Samenvatting van de productkenmerken (SmPC)</b>
<b>Samenvatting van de productkenmerken (SmPC)</b>	<b>Pagina 16/16</b>	

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 maart 2007

Datum van laatste verlenging: 23 februari 2012

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

25 juni 2015

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