

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sitagliptin/Metformin (Janumet[®], Velmetia[®])

MSD SHARP & DOHME GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 26.03.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	17
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	45
2.4 Referenzliste für Modul 2	46

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	15
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	17
Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international	17

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AGI	Alpha-Glucosidase-Hemmer
ATP	Adenosintriphosphat
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
cyclo-AMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase 4
EMA	European Medicines Agency
GIP	Glucose-dependent insulinotropic Polypeptide
GLP-1	Glucagon-like-Peptide 1
HbA1c	Hämoglobin A1c
PPAR- γ	Peroxisome Proliferator activated Receptor- γ
PZN	Pharmazentralnummer
PZN	Pharmazentralnummer

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Sitagliptin (als Sitagliptinphosphat 1 H₂O) und Metforminhydrochlorid
Markenname:	Janumet[®] 50 mg/850 mg Filmtabletten Janumet[®] 50 mg/1000 mg Filmtabletten Velmetia[®] 50 mg/850 mg Filmtabletten Velmetia[®] 50 mg/1000 mg Filmtabletten
ATC-Code:	Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Kombinationen von oralen Antidiabetika, ATC-Code: A10BD07

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Janumet®

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
3715656	EU/1/08/455/003	50 mg/850 mg	56 Filmtabletten
3716124	EU/1/08/455/015	50 mg/850 mg	196 Filmtabletten
0090138	EU/1/08/455/002	50 mg/850 mg	28 Filmtabletten (Klinikpackung)
3716130	EU/1/08/455/010	50 mg/1000 mg	56 Filmtabletten
3716288	EU/1/08/455/016	50 mg/1000 mg	196 Filmtabletten
-0090865	EU/1/08/455/009	50 mg/1000 mg	28 Filmtabletten (Klinikpackung)
Musterpackung ("Unverkäufliches Muster" ohne PZN)	EU/1/08/455/009	50 mg/1000 mg	28 Filmtabletten

Velmetia®

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
0089891	EU/1/08/456/003	50 mg/850 mg	56 Filmtabletten
0089916	EU/1/08/456/015	50 mg/850 mg	196 Filmtabletten
0089922	EU/1/08/456/002	50 mg/850 mg	28 Filmtabletten (Klinikpackung)
Musterpackung ("Unverkäufliches Muster" ohne PZN)	EU/1/08/456/002	50 mg/850 mg	28 Filmtabletten
0089945	EU/1/08/456/010	50 mg/1000 mg	56 Filmtabletten
0089951	EU/1/08/456/016	50 mg/1000 mg	196 Filmtabletten
0089968	EU/1/08/456/009	50 mg/1000 mg	28 Filmtabletten (Klinikpackung)
Musterpackung ("Unverkäufliches	EU/1/08/456/009	50 mg/1000 mg	28 Filmtabletten

Muster" ohne PZN)			
-------------------	--	--	--

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Festkombination Sitagliptin/Metformin (Janumet[®], Velmetia[®]) ist eine Kombination zweier Antidiabetika mit komplementären Wirkmechanismen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Typ-2-Diabetikern: Sitagliptinphosphat, ein Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP-4-)Inhibitor und Metforminhydrochlorid, ein Vertreter der Substanzklasse der Biguanide.

Sitagliptin

Wirkmechanismus

Sitagliptin gehört zu einer Substanzklasse oraler Antidiabetika, den sog. Dipeptidyl-Peptidase 4 (DPP-4-)Inhibitoren, welche die Blutzuckerkontrolle bei Typ-2-Diabetikern dadurch verbessern, indem sie die Spiegel der aktiven Inkretinhormone erhöhen. Inkretinhormone, wie das Glukagon-like-Peptide 1 (GLP-1) und das Glukose-dependent insulinotropic Polypeptide (GIP), werden vom Darm über den Tag hinweg in die Blutbahn freigesetzt. Ihre Spiegel steigen als Reaktion auf eine Mahlzeit an. Die Inkretine sind Teil eines endogenen Systems, das bei der physiologischen Regulation der Glukosehomöostase eine Rolle spielt. Wenn die Blutglukosekonzentrationen erhöht sind, erhöhen GLP-1 und GIP die Insulinsynthese und –freisetzung aus den Beta-Zellen des Pankreas über intrazelluläre Signalwege unter Beteiligung von cyclo-AMP. In Tiermodellen zu Typ-2-Diabetes zeigte die Behandlung mit GLP-1 oder mit DPP-4-Inhibitoren eine Verbesserung der Sensibilität der Beta-Zellen gegenüber Glukose. Sie regte darüber hinaus die Insulinsynthese und –freisetzung an. Bei höheren Insulinspiegeln wird die Glukoseaufnahme in das Gewebe verstärkt. Zusätzlich senkt GLP-1 die Glukagonfreisetzung aus den Alpha-Zellen des Pankreas. Verringerte Glukagonkonzentrationen führen zusammen mit erhöhten Insulinspiegeln zu einer verminderten hepatischen Glukoseproduktion. Dies führt zur Senkung der Blutglukosespiegel. Die Wirkungen von GLP-1 und GIP sind glukoseabhängig, so dass bei niedrigen Blutglukosespiegeln weder eine Stimulation der Insulinfreisetzung noch die Unterdrückung der Glukagonfreisetzung durch GLP-1 beobachtet werden. Sowohl für GLP-1 als auch GIP gilt, dass bei Glukoseanstieg über den Normalwert die Insulinfreisetzung verstärkt angeregt wird. GLP-1 beeinträchtigt zudem die normale Glukagonreaktion auf Hypoglykämien nicht. Die Aktivität von GLP-1 und GIP wird durch das Enzym DPP-4 begrenzt, welches die Inkretine rasch zu inaktiven Produkten abbaut. Sitagliptin verhindert den durch DPP-4 bedingten Abbau der Inkretine und erhöht dadurch die Plasmakonzentrationen der aktiven

Formen von GLP-1 und GIP. Indem Sitagliptin die Spiegel aktiver Inkretine erhöht, steigert es die Insulinfreisetzung und senkt die Glukagonspiegel jeweils glukoseabhängig. Bei Typ-2-Diabetikern mit Hyperglykämie führen diese Veränderungen der Insulin- und Glukagonspiegel zu einer Reduzierung des Hämoglobin A1c (HbA1c) und niedrigeren Nüchtern- und postprandialen Blutzuckerwerten. Der glukoseabhängige Wirkmechanismus von Sitagliptin unterscheidet sich von dem der Sulfonylharnstoffe, welche glukoseunabhängig wirken. Dies bedeutet, dass unter Gabe von Sulfonylharnstoffen auch bei niedrigen Glukosespiegeln die Insulinfreisetzung erhöht wird, was bei Typ-2-Diabetikern und gesunden Personen zu Hypoglykämien führen kann (Fachinformation Januvia[®], Fachinformation Xelevia[®]).

Es ist an dieser Stelle zu betonen, dass Sitagliptin kein intrinsisches Hypoglykämierisiko besitzt. Dies erklärt sich durch den oben beschriebenen, innovativen Wirkmechanismus. Dieser gewährleistet, dass eine Insulinausschüttung stets an die Anwesenheit von Glukose gebunden ist und daher nur als Antwort auf die Aufnahme von Glukose in die Betazellen erfolgt. Da somit direkt auf einen Anstieg der Blutzuckerkonzentrationen reagiert wird, besteht im Gegensatz zu anderen insulinotropen Therapien (z.B. mit Sulfonylharnstoffen) kein erhöhtes Hypoglykämierisiko. In klinischen Studien zu Sitagliptin als Monotherapie und als Teil einer Kombinationstherapie mit Arzneimitteln, von denen es nicht bekannt ist, dass sie zu Hypoglykämien führen (d.h. Metformin und/oder ein PPAR γ -Agonist) war die Häufigkeit der unter Sitagliptin berichteten Hypoglykämien ähnlich der unter Plazebo. (Fachinformation Januvia[®], Fachinformation Xelevia[®]).

Metformin

Wirkmechanismus

Das Biguanid Metformin verbessert die glykämische Kontrolle ohne Stimulation der Insulinsekretion und ohne Gefahr der Hypoglykämie bzw. Gewichtszunahme (Jacob & Rosak, 2011). Metformin bewirkt eine Senkung sowohl des basalen als auch des postprandialen Blutzuckerspiegels, welche auf folgende Mechanismen zurückgeführt wird:

(1) Senkung der Glukoseproduktion in der Leber durch Hemmung der Glukoneogenese und der Glykogenolyse. (2) Erhöhung der Insulinempfindlichkeit in der Muskulatur und damit Verbesserung der peripheren Glukoseaufnahme und -verwertung. (3) Verzögerung der intestinalen Glukoseresorption (Fachinformation Glucophage[®]).

Zu o. g. Mechanismen tragen die Erhöhung der Transportkapazität von allen bis jetzt bekannten membranständigen Transportproteinen für Glukose (GLUTs) sowie eine Stimulation der intrazellulären Glykogensynthese bei. Zusätzlich wurde eine günstige Wirkung auf den Fettstoffwechsel durch eine Senkung des Gesamtcholesterins, des LDL- des LDL-Cholesterins und der Triglyzeride nachgewiesen (Fachinformation Glucophage[®]).

Sitagliptin und Metformin besitzen somit unterschiedliche, in einer Kombination jedoch komplementäre Wirkmechanismen. Diese komplementäre Wirkung zeigte sich auch in einer additiven Wirkung auf die aktiven GLP-1-Konzentrationen. In einer zweitägigen Studie mit gesunden Probanden erhöhte Sitagliptin allein die aktiven GLP-1-Konzentrationen, während Metformin allein die aktiven und Gesamt-GLP-1-Konzentrationen in ähnlichem Ausmaß erhöhte. Die Koadministration von Sitagliptin und Metformin hatte eine additive Wirkung auf die aktiven GLP-1-Konzentrationen. Sitagliptin erhöhte die aktiven GIP-Konzentrationen, nicht aber Metformin (Migoya et al., 2010; Fachinformation Janumet®; Fachinformation Velmetia®).

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zunächst werden an dieser Stelle kurz verschiedene Vertreter der DPP-4-Inhibitoren beschrieben und danach die zugelassenen Fixkombinationen mit Metformin vorgestellt. Anschließend werden die Wirkmechanismen weiterer in Deutschland zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassener Arzneimittelklassen (Sulfonylharnstoffe und Glinide, Alpha-Glucosidase-Hemmer, Glitazone, GLP-1-Mimetika, Inhibitoren des Natrium-Glukose-Cotransporters 2 sowie Insulin) dargelegt. Der Wirkmechanismus von Metformin wurde bereits oben beschrieben.

Sitagliptin und andere DPP-4-Inhibitoren

Die in Deutschland im zentralen Zulassungsverfahren zugelassenen DPP-4-Hemmer sind Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin und Linagliptin. Ein weiterer Wirkstoff, Alogliptin, befindet sich zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch im Zulassungsverfahren der European Medicines Agency (European Medicines Agency: Medicines under Evaluation, 2012). Die Wirkmechanismen von Vildagliptin, Saxagliptin sowie Linagliptin entsprechen prinzipiell dem oben beschriebenen von Sitagliptin. Alle Substanzen sind reversible kompetitive Hemmstoffe, welche eine hohe Affinität zum Enzym Dipeptidyl-Peptidase 4 zeigen.

Sitagliptin zeichnet sich hierbei durch die hoch selektive ca. 97% Hemmung (Alba et al., 2009) des Enzyms Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) aus. Folglich handelt es sich bei Sitagliptin um einen hoch spezifischen Inhibitor der DPP-4, der auf verwandte Dipeptidyl-Peptidasen (z. B. DPP-8 und DPP-9) bei physiologischen Dosierungen keinen toxischen Effekt gezeigt hat (Lyseng-Williamson, 2007). Die Metabolisierung von Sitagliptin spielt eine untergeordnete Rolle, es wird größtenteils unverändert ausgeschieden. Sitagliptin wird nur ca. zu 20% über den Cytochrom P450 Metabolismus (CYP3A4 unter Zuhilfenahme von

CYP2C8) verstoffwechselt. In-vitro-Daten legen allerdings nahe, dass Sitagliptin CYP450-Isoenzyme weder hemmt noch induziert (Fachinformation Januvia[®] bzw. Xelevia[®]).

Alle in Europa zugelassenen oben erwähnten DPP-4-Hemmer sind mittlerweile auch in der Fixkombination mit Metformin zugelassen und bei Typ-2-Diabetikern, deren Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin nicht ausreichend kontrolliert ist oder die bereits auf die Einzelwirkstoffe eingestellt sind, angezeigt: Vildagliptin/Metformin (11/2007); Sitagliptin/Metformin (07/2008); Saxagliptin/Metformin (11/2011) sowie Linagliptin/Metformin (07/2012) (Fachinformation Eucreas[®], Fachinformation Janumet[®], Fachinformation Komboglyze[®], Fachinformation Jentadueto[®]).

Sulfonylharnstoffe und Glinide

Sulfonylharnstoffe

Sulfonylharnstoffe wirken sowohl bei Stoffwechselgesunden als auch bei Patienten mit einem nicht insulinabhängigen Diabetes mellitus blutzuckersenkend. Dieser Effekt entsteht durch eine Steigerung der Insulinsekretion aus den Beta-Zellen des Pankreas. Dabei regulieren Sulfonylharnstoffe die Insulinsekretion durch Hemmung ATP-gesteuerter Kaliumkanäle in der Betazellmembran. Die dadurch verursachte Depolarisation der Beta-Zelle führt nach anschließendem Kalziumeinstrom zu einer exozytotischen Insulinfreisetzung. Im Gegensatz zu DPP-4-Hemmern wird dabei die Insulinsekretion unabhängig von der Glukosekonzentration im Blut stimuliert (Gallwitz et al., 2011).

Bei den Sulfonylharnstoffen wird im Wesentlichen zwischen Derivaten der sogenannten 1. Generation und 2. Generation unterschieden. Sulfonylharnstoffe der 1. Generation (Tolbutamid, Carbutamid) wiesen unerwünschte bzw. verbesserungswürdige Eigenschaften auf, etwa eine bakteriostatische Restwirkung von Carbutamid oder die erforderlichen hohen Dosen im Gramm-Bereich (Tolbutamid). Die weitere Entwicklung der Sulfonylharnstoffe führte zu sehr viel potenteren Substanzen. Die Vertreter der 2. Generation wirken u.a. aufgrund von Molekülmodifizierungen bereits im Milligramm-Bereich (Tagesdosis). Heute werden weltweit fast ausschließlich Sulfonylharnstoffe der 2. Generation verordnet. Hierzu zählen u.a. insbesondere Glibenclamid, Glimepirid und Glipizid.

Für Glibenclamid sind sowohl die Hemmung der Glukagonfreisetzung aus den Alpha-Zellen des Pankreas als auch weitere extrapankreatische Wirkungen beschrieben (Vermehrung der Insulinrezeptoren, Zunahme der Insulinempfindlichkeit peripherer Gewebe (Fachinformation Glibenclamid STADA, 2010). Extrapankreatische Wirkungen sind auch z. B. für Glimepirid beschrieben. So soll z. B. eine Verbesserung der Insulinempfindlichkeit des peripheren Gewebes u. a. durch eine Erhöhung der Anzahl der aktiven Glukosetransportmoleküle in den Plasmamembranen der Muskel- und Fettzellen erreicht werden. Weitere direkte Wirkungen auf den Glukosestoffwechsel in Leber-, Fett- und Muskelzellen wurden beschrieben (Fachinformation Amaryl[®]).

Der molekularbiologische Wirkmechanismus aller antidiabetischen Sulfonylharnstoff Derivate ist grundsätzlich identisch und bewirkt eine Insulinausschüttung, die glukose-unabhängig ist. Dies ist ein wesentliches Unterscheidungsmerkmal zum Wirkmechanismus der DPP-4-Inhibitoren, die wie zuvor beschrieben eine optimierte Insulinsekretion bewirken, die an die Glukoseaufnahme in die Betazellen gebunden ist. Somit besitzt Sitagliptin im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen kein intrinsisches Hypoglykämierisiko. Für die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid, Glimpirid und Glipizid kann auf der Basis der biopharmazeutischen und pharmakokinetischen Eigenschaften sowie der publizierten Informationen zur systemischen Exposition/Bioverfügbarkeit der entsprechenden, diese Sulfonylharnstoffe enthaltenden Fertigarzneimittel davon ausgegangen werden, dass bei der klinischen Anwendung vergleichbare Effekte resultieren (Blume, 2012). Auch anhand von verfügbaren klinischen Studien sind die drei genannten Sulfonylharnstoffe vergleichbar (Nauck, 2012).

Das erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse in Zusammenhang mit der Anwendung von Sulfonylharnstoffen wird insbesondere in Modul 4B dieses Dossiers ausführlich diskutiert.

Sulfonylharnstoff-Analoga (Repaglinid, Nateglinid)

Glinide (Nateglinid und Repaglinid) sind orale Sekretagoga mit schnellem Wirkungseintritt und kurzer Wirkdauer. Sie unterscheiden sich chemisch von den Sulfonylharnstoffen, verfügen jedoch über den gleichen Wirkmechanismus: sowohl Nateglinid als auch Repaglinid schließen ATP-abhängige Kaliumkanäle der Betazellmembran. Dies führt zu einer Depolarisation der Betazellen und zu einer Öffnung der Kalziumkanäle. Der hieraus resultierende Kalziumeinstrom erhöht die Insulinsekretion. (Fachinformation Repaglinid AL; Fachinformation Starlix®).

Glinide sind durch ihre kürzere Wirkung hauptsächlich zur postprandialen Glukosesenkung geeignet (Mutschler, 2008).

Insulin-Sensitizer (Glitazone)

Die Thiazolidindione Pioglitazon und Rosiglitazon bewirken eine Verringerung der Insulinresistenz. Diese Wirkung scheint über eine Aktivierung spezifischer Kernrezeptoren (Peroxisome Proliferator activated Receptor- γ (PPAR- γ)) vermittelt zu werden. Dies wiederum führt zu einer vermehrten Expression und Translokation von Glukosetransportmolekülen und so zu einer erhöhten Insulinsensitivität von Leber-, Fett- und Skelettmuskelzellen (Mutschler, 2008).

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Pioglitazon die Glucoseproduktion in der Leber reduziert. Die Nüchtern- und postprandiale Blutzuckerkontrolle von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wird verbessert. Diese verbesserte Blutzuckerkontrolle geht mit einer Senkung sowohl der Nüchtern- als auch der postprandialen Plasma-Insulinkonzentrationen einher (Fachinformation Actos[®]).

Die Insulinsekretion wird nicht beeinflusst, Hypoglykämien werden daher in der Monotherapie nicht beobachtet (Jacob & Rosak, 2011).

Rosiglitazon wurde im November 2010 aufgrund eines ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses europaweit vom Markt genommen (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Rosiglitazon, 2010)

Der CHMP empfiehlt die Behandlung mit Pioglitazon aufgrund des mit dessen Anwendung im Zusammenhang stehendem geringfügig erhöhten Risikos für das Auftreten von Blasenkrebs und/oder Herzinsuffizienz nicht als Erstlinienbehandlung und nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Profiles (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Pioglitazon, 2012).

Alpha-Glucosidase-Hemmer (AGI)

Alpha-Glucosidase-Hemmer hemmen die Aufspaltung von Di-, Oligo- und Polysacchariden in Monosaccharide im Darm. Dies führt dosisabhängig zu einer Verzögerung der Verdauung der erwähnten Kohlenhydrate. Dadurch wird insbesondere die aus Kohlenhydraten stammende Glukose langsamer frei und langsamer ins Blut aufgenommen. Auf diese Weise vermindern Alpha-Glucosidase-Hemmer den Blutzuckerspiegel nach den Mahlzeiten.

Durch die Verminderung des Blutzuckerspiegels nach den Mahlzeiten entlastet Acarbose auch die Betazellen des Pankreas, eine kompensatorische postprandiale Hyperinsulinämie wird so vermieden. Unter der Behandlung mit Acarbose nehmen die Werte der Nüchternblutglukose und des glykosylierten Hämoglobin (HbA1c) deutlich ab (Fachinformation Glucobay[®]). Ähnliche Effekte werden ebenfalls für Miglitol beschrieben (Fachinformation Diastabol[®]).

GLP-1-Mimetika

In Deutschland bisher zugelassene GLP1-Mimetika sind Exenatide und Liraglutid, die zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus in Kombination mit anderen Antidiabetika angezeigt sind (Matthaei et al., 2009). Ein weiteres GLP-1-Mimetikum, Lixisenatide, befindet sich derzeit im Zulassungsverfahren der European Medicines Agency (European Medicines Agency: Medicines under Evaluation, 2012).

GLP-1-Mimetika sind Peptide, die an den Rezeptor für das Inkretin Glucagon-Like-Peptide-1 binden und diesen aktivieren. Dabei wird durch cAMP-gesteuerte intrazelluläre Signalkaskaden in den Betazellen des Pankreas - glukoseabhängig - die Sekretion von Insulin erhöht. Bei sinkender Blutzuckerkonzentration geht daher auch die Insulinsekretion zurück (Fachinformation Byetta®). Gleichzeitig wird - ebenfalls glukoseabhängig - durch eine Hemmung der Glukagonsekretion die Glukoseabgabe der Leber reduziert. Exenatide beeinträchtigt jedoch nicht die normale Glukagonwirkung und die Wirkung anderer Hormone als Reaktion auf eine Hypoglykämie. Eine Verlangsamung der Entleerung des Magens und somit indirekt eine Verringerung der Aufnahmegeschwindigkeit von Glukose wird ebenfalls beschrieben (Fachinformation Byetta®).

Inhibitoren des Natrium-Glukose Cotransporters 2 (SGLT-2)

Die Arzneimittelklasse der SGLT-2 Inhibitoren senkt den Blutzuckerspiegel über eine Hemmung des renalen Natrium-Glukose Cotransporters 2 (SGLT-2). SGLT-2 ist der Haupttransporter, der für die Reabsorption von Glukose aus dem glomerulären Filtrat zurück in den Kreislauf verantwortlich ist. Dabei führt die Hemmung der renalen Rückresorption von Glukose zu einer Erhöhung der Glukoseausscheidung über die Nieren und infolgedessen zu einer Senkung sowohl der Nüchtern- als auch der postprandialen Plasma-Glukosespiegel (Fachinformation Forxiga®).

Der erste SGLT2-Inhibitor (Dapagliflozin) wurde im November 2012 für die Monotherapie bei Metforminunverträglichkeit sowie in Kombination mit Insulin und anderen glukosesenkenden Arzneimitteln zugelassen (European Commission: Community Register of medicinal products, 2012)

Dapagliflozin behindert nicht die normale endogene Glukoseproduktion als Reaktion auf eine Hypoglykämie und wirkt unabhängig von der Insulinsekretion und Insulinwirkung (Fachinformation Forxiga®).

Insulin

Insulin, das wichtigste Hormon zur Aufrechterhaltung der Glukosehämöostase, wird in den Betazellen der Langerhansinseln des Pankreas synthetisiert. Dabei handelt sich um ein über eine Disulfidbrücke verknüpfte, aus zwei Aminosäureketten bestehendes Proteohormon. An den Zielzellen der peripheren Organe (Leber, Muskulatur, Fettgewebe, Niere) entfaltet Insulin seine Wirkung über den Insulinrezeptor mit tyrosinkinase-aktivierten nachgeschalteten Signalkaskaden (Bretzel, 2011). Insulin fördert die Glukoseaufnahme in peripheren Geweben und supprimiert auch die hepatische Glukoseproduktion, die die basale Hyperglykämie bei Typ-2-Diabetikern unterhält. Weiterhin korrigiert Insulin andere Stoffwechselstörungen, wie z. B. erhöhte Lipolyse. Insulin hat auch einen günstigen Effekt auf die Blutfette und das Gerinnungssystem.

Entsprechend ihrem Wirkprofil stehen heute nahezu ausschließlich gentechnisch hergestellte Insuline zur Verfügung. Prinzipiell werden schnell wirkendes Insulin (Analog- und Humaninsulin), intermediär wirkendes Insulin (Humaninsulin), intermediär wirkendes kombiniert mit schnell wirkendem Insulin (sog. Mischinsulin; Analog- und Humaninsulin), sowie lang wirkendes Insulin (Analog- und Humaninsulin) voneinander unterschieden (Rote Liste[®], 2012).

Der Einsatz der verschiedenen Therapieregime (konventionell, intensiviert konventionell, Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika, Insulinpumpentherapie) erfolgt leitliniengerecht aufgrund individueller Bedürfnisse und orientiert sich dabei an der Stoffwechselsituation des Patienten. Sie erfordert i. d. R. eine intensive Schulung des Patienten durch speziell ausgebildetes Fachpersonal (Matthaei et al., 2009).

Zusammenfassung der Wirkmechanismen

Antidiabetika führen über unterschiedliche Mechanismen zu einer Blutzuckersenkung:

a) Erhöhung der Insulinsensitivität (Metformin, Glitazone), b) Steigerung der Insulinsekretion (Sulfonylharnstoffe, Glinide), c) Verzögerung der Glukoseresorption über Hemmung des Abbaus von Di-, Oligo- und Polysacchariden (Alpha-Glucosidase-Hemmer), d) Erhöhung der aktiven Inkretinhormone GLP-1 und GIP durch die Verhinderung des Abbaus durch Hemmung der Dipeptidyl-Peptidase 4 (DPP-4-Inhibitoren) oder durch die Gabe langlebiger GLP-1-Mimetika, die eine glukoseabhängige Insulinsekretion fördern und gleichzeitig die Glukagonsekretion hemmen oder e) Hemmung des renalen Natrium-Glukose Cotransporters 2 (SGLT2), die über die Hemmung der renalen Rückresorption von Glukose zu einer verstärkten Glukoseausscheidung führt.

Der DPP-4-Inhibitor Sitagliptin führt zu einer effizienten Verbesserung der Glukosehämöostase (Reduktion der Nüchtern- und postprandialen Blutzuckerwerte und des

HbA_{1c}). Dabei wird der Blutzuckerspiegel physiologisch über das Inkretinsystem kontrolliert. Somit kommt es zu einer bedarfsgerechten Insulinausschüttung im Anschluss an eine Nahrungsaufnahme ohne ein erhöhtes Hypoglykämierisiko. Ergänzend dazu verbessert Metformin die Insulinresistenz der Muskulatur und reduziert die hepatische Glukoseproduktion. Sitagliptin und Metformin besitzen somit unterschiedliche und in einer Kombination komplementäre Wirkmechanismen. Diese komplementäre Wirkung zeigte sich auch in einer additiven Wirkung auf die aktiven GLP-1-Konzentrationen (Migoya et al., 2010).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin und Metformin behandelt werden.	16.07.2008	A
In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (z. B. als Dreifachtherapie) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken.	16.07.2008	B
Zusätzlich zu Insulin (d. h. als Dreifachtherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und	28.10.2009	C

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.		
Als Dreifachtherapie in Kombination mit einem Peroxisomal Proliferator activated Receptor gamma(PPAR γ)-Agonisten (d. h. einem Thiazolidin) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen die jeweils höchste vertragene Dosis von Metformin und einem PPAR γ -Agonisten nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken.	02.06.2009	entfällt – siehe Protokoll der G-BA Beratung vom 20.08.2012 ^b
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung Nr.: 2012-B-028. 2012 (22. Oktober 2012).		

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

BERLIN CHEMIE 2012. Fachinformation Velmetia. www.fachinfo.de.

GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS 2012. Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung Nr.: 2012-B-028. 2012 (22. Oktober 2012).

MSD SHARP&DOHME 2012. Fachinformation Janumet. www.fachinfo.de.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-3). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungs- erteilung	Bezug zu Anwendungs- gebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
Argentina	<p>For patients with type 2 diabetes mellitus: JANUMET is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in patients not adequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin alone or those patients already being treated with the combination of sitagliptin and metformin.</p> <p>JANUMET is indicated as an adjunct to diet and exercise in combination with a sulphonylurea (ie, triple combination therapy) in patients not adequately controlled with two dual combination therapy consisting of the maximum tolerated dose of metformin and a sulphonylurea.</p> <p>JANUMET is indicated as an adjunct to diet and exercise along with a agonist (that is to say, a thiazolidinedione) as triple combination therapy in those patients not adequately controlled on dual combination therapy consisting of a dose maximum tolerated metformin and PPARγ agonist.</p> <p>JANUMET is also indicated as adjunctive therapy to insulin (ie, triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in those patients in whom a stable dose of insulin and metformin alone do not provide adequate glycemic control.</p>	07-Dec-07 06-Jul-10	A B C
Aruba	<p>JANUMET and JANUMET XR are indicated as initial therapy in patients with type 2 diabetes mellitus to improve glycemic control when diet and exercise do not provide adequate glycemic control.</p> <p>JANUMET and JANUMET XR are indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin or sitagliptin alone or in patients already being treated with the combination of sitagliptin and metformin.</p> <p>JANUMET and JANUMET XR are indicated as part of triple combination</p>	02-Oct-08	A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	<p>JANUMET and JANUMET XR are indicated as part of triple combination therapy with a PPARγ agonist (i.e., thiazolidinediones) as an adjunct to diet and exercise in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with any two of the three agents: metformin, sitagliptin, or a PPARγ agonist.</p> <p>JANUMET and JANUMET XR are indicated in patients with type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in combination with insulin.</p>		C
Bahamas	<p>JANUMET and JANUMET XR are indicated as initial therapy in patients with type 2 diabetes mellitus to improve glycemic control when diet and exercise do not provide adequate glycemic control.</p> <p>JANUMET and JANUMET XR are indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin or sitagliptin alone or in patients already being treated with the combination of sitagliptin and metformin.</p> <p>JANUMET and JANUMET XR are indicated as part of triple combination therapy with a sulfonylurea as an adjunct to diet and exercise in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with any two of the three agents: metformin, sitagliptin, or a sulfonylurea.</p> <p>JANUMET and JANUMET XR are indicated as part of triple combination therapy with a PPARγ agonist (i.e., thiazolidinediones) as an adjunct to diet and exercise in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with any two of the three agents: metformin, sitagliptin, or a PPARγ agonist.</p> <p>JANUMET and JANUMET XR are indicated in patients with type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in combination with insulin.</p>	26-Sept-07	A B C
Bermuda	<p>JANUMET and JANUMET XR are indicated as initial therapy in patients with type 2 diabetes mellitus to improve glycemic control when diet</p>	26-Sept-07	

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	<p>and exercise do not provide adequate glycemic control.</p> <p>JANUMET and JANUMET XR are indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin or sitagliptin alone or in patients already being treated with the combination of sitagliptin and metformin.</p> <p>JANUMET and JANUMET XR are indicated as part of triple combination therapy with a sulfonylurea as an adjunct to diet and exercise in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with any two of the three agents: metformin, sitagliptin, or a sulfonylurea.</p> <p>JANUMET and JANUMET XR are indicated as part of triple combination therapy with a PPARγ agonist (i.e., thiazolidinediones) as an adjunct to diet and exercise in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with any two of the three agents: metformin, sitagliptin, or a PPARγ agonist.</p> <p>JANUMET and JANUMET XR are indicated in patients with type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in combination with insulin.</p>		<p>A</p> <p>B</p> <p>C</p>
Bolivia	As an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in patients with type II diabetes mellitus who are not adequately controlled on treatment with metformin or sitagliptin alone or in patients already being treated with a combination of sitagliptin and metformin .	30-Sept-09 05-Oct-09	N/A
Brazil	Only info for Januvia listed in database	30-Jun-08	N/A
Canada	<p>JANUMET® (sitagliptin/metformin) is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adult patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin or in patients already being treated with the combination of sitagliptin and metformin.</p> <p>JANUMET® is indicated in combination with a sulfonylurea (i.e., triple combination therapy) as an</p>	24-Sept-09	<p>A</p> <p>B</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	<p>adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adult patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin and a sulfonylurea.</p> <p>JANUMET® is indicated as add-on combination therapy with premixed or long/intermediate acting insulin (with or without metformin) in adult patients with Type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control when diet and exercise and therapy with premixed or long/intermediate acting insulin (with or without metformin) do not provide adequate glycemic control.</p> <ul style="list-style-type: none"> • In combination with pioglitazone in adult patients with type 2 diabetes mellitus to improve glycemic control when diet and exercise, and dual therapy with metformin and pioglitazone do not provide adequate glycemic control. 		C
Cayman Islands	<p>JANUMET and JANUMET XR are indicated as initial therapy in patients with type 2 diabetes mellitus to improve glycemic control when diet and exercise do not provide adequate glycemic control.</p> <p>JANUMET and JANUMET XR are indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin or sitagliptin alone or in patients already being treated with the combination of sitagliptin and metformin.</p> <p>JANUMET and JANUMET XR are indicated as part of triple combination therapy with a sulfonylurea as an adjunct to diet and exercise in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with any two of the three agents: metformin, sitagliptin, or a sulfonylurea.</p> <p>JANUMET and JANUMET XR are indicated as part of triple combination therapy with a PPARγ agonist (i.e., thiazolidinediones) as an adjunct to diet and exercise in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with any two of the three</p>	26-Sept-07	A B

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	agents: metformin, sitagliptin, or a PPAR γ agonist. JANUMET and JANUMET XR are indicated in patients with type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in combination with insulin.		C
Chile	JANUMET is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus when treatment with both sitagliptin and metformin is appropriate. [See Clinical Studies (14).]	5-Feb-08	N/A
Colombia	COMPLEMENT OF THE DIET AND THE EXERCISE TO IMPROVE THE CONTROL GLICÉMICO IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2, WHICH ARE NOT CONTROLLED ADEQUATELY AND CONTINUE IN TREATMENT WITH METFORMINA OR ALONE SITAGLIPTINA, OR IN PATIENTS WHO ALREADY ARE BEING TREATED BY A COMBINATION OF SITAGLIPTINA AND METFORMINA.	22-Nov-07 03-Apr-09	A
Costa Rica	JANUMET is indicated as initial therapy in patients with type 2 diabetes mellitus to improve glycemic control when diet and exercise do not provide adequate glycemic control. JANUMET is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin or sitagliptin alone or in patients already being treated with the combination of sitagliptin and metformin. JANUMET is indicated as part of triple combination therapy with a sulfonylurea as an adjunct to diet and exercise in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with any two of the three agents: metformin, sitagliptin, or a sulfonylurea. JANUMET is indicated as part of triple combination therapy with a PPAR γ agonist (i.e., thiazolidinediones) as an adjunct to diet and exercise in patients with type	12-Nov-08	A B

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	<p>2 diabetes mellitus inadequately controlled with any two of the three agents: metformin, sitagliptin, or a PPARγ agonist.</p> <p>JANUMET is indicated in patients with type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in combination with insulin.</p>		C
Croatia	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>For patients with type 2 diabetes mellitus:</p> <p>Janumet is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin alone or those already being treated with the combination of sitagliptin and metformin.</p> <p>Janumet is indicated in combination with a sulphonylurea (i.e., triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin and a sulphonylurea.</p> <p>Janumet is indicated as triple combination therapy with a peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARγ) agonist (i.e., a thiazolidinedione) as an adjunct to diet and exercise in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin and a PPARγ agonist.</p> <p>Janumet is also indicated as add on to insulin (i.e., triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in patients when stable dose of insulin and metformin alone do not provide adequate glycaemic control.</p>	09-Jul-09	A B C
Curacao	<p>JANUMET and JANUMET XR are indicated as initial therapy in patients with type 2 diabetes mellitus to improve glycemic control when diet and exercise do not provide adequate glycemic control.</p> <p>JANUMET and JANUMET XR are indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on</p>	07-Apr-09	A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	<p>metformin or sitagliptin alone or in patients already being treated with the combination of sitagliptin and metformin.</p> <p>JANUMET and JANUMET XR are indicated as part of triple combination therapy with a sulfonylurea as an adjunct to diet and exercise in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with any two of the three agents: metformin, sitagliptin, or a sulfonylurea.</p> <p>JANUMET and JANUMET XR are indicated as part of triple combination therapy with a PPARγ agonist (i.e., thiazolidinediones) as an adjunct to diet and exercise in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with any two of the three agents: metformin, sitagliptin, or a PPARγ agonist.</p> <p>JANUMET and JANUMET XR are indicated in patients with type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in combination with insulin.</p>		<p>B</p> <p>C</p>
Dominican Republic	<p>JANUMET is indicated as initial therapy in patients with type 2 diabetes mellitus to improve glycemic control when diet and exercise do not provide adequate glycemic control.</p> <p>JANUMET is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin or sitagliptin alone or in patients already being treated with the combination of sitagliptin and metformin.</p> <p>JANUMET is indicated as part of triple combination therapy with a sulfonylurea as an adjunct to diet and exercise in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with any two of the three agents: metformin, sitagliptin, or a sulfonylurea.</p> <p>JANUMET is indicated as part of triple combination therapy with a PPARγ agonist (i.e., thiazolidinediones) as an adjunct to diet and exercise in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with any two of the three agents: metformin, sitagliptin, or a</p>	30-Sept-10	<p>A</p> <p>B</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	<p>PPARγ agonist.</p> <p>JANUMET is indicated in patients with type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in combination with insulin.</p>		C
Ecuador	<p>JANUMET is indicated as initial therapy in patients with type 2 diabetes mellitus to improve glycemic control when diet and exercise do not provide adequate glycemic control.</p> <p>JANUMET is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin or sitagliptin alone or in patients already being treated with the combination of sitagliptin and metformin.</p> <p>JANUMET is indicated as part of triple combination therapy with a sulfonylurea as an adjunct to diet and exercise in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with any two of the three agents: metformin, sitagliptin, or a sulfonylurea.</p> <p>JANUMET is indicated as part of triple combination therapy with a PPARγ agonist (i.e., thiazolidinediones) as an adjunct to diet and exercise in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with any two of the three agents: metformin, sitagliptin, or a PPARγ agonist.</p> <p>JANUMET is indicated in patients with type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in combination with insulin.</p>	18-Feb-08 29-Nov-10	A B C
Egypt	<p>The name of your tablet is Janumet. It contains two different medicines called sitagliptin and metformin.</p> <ul style="list-style-type: none"> • sitagliptin belongs to a class of medicines called DPP-4 inhibitors (dipeptidyl peptidase-4 inhibitors) • metformin belongs to a class of medicines called biguanides. <p>They work together to control blood sugar levels in patients with a form of diabetes called 'type 2 diabetes</p>	25-Jun-09	In Kombination mit SU und Insulin zugelassen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<p>Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, Netherlands, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden, United Kingdom</p>	<p>metformin.</p> <p>- Janumet is indicated in combination with a sulphonylurea (i.e., triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin and a sulphonylurea.</p> <p>- Janumet is indicated as triple combination therapy with a peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARγ) agonist (i.e., a thiazolidinedione) as an adjunct to diet and exercise in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin and a PPARγ agonist.</p> <p>- Janumet is also indicated as add-on to insulin (i.e., triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in patients when stable dose of insulin and metformin alone do not provide adequate glycaemic control.</p>		<p>B</p> <p>C</p>
<p>Guatemala</p>	<p>JANUMET is indicated as initial therapy in patients with type 2 diabetes mellitus to improve glyceimic control when diet and exercise do not provide adequate glyceimic control.</p> <p>JANUMET is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glyceimic control in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin or sitagliptin alone or in patients already being treated with the combination of sitagliptin and metformin.</p> <p>JANUMET is indicated as part of triple combination therapy with a sulfonylurea as an adjunct to diet and exercise in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with any two of the three agents: metformin, sitagliptin, or a sulfonylurea.</p> <p>JANUMET is indicated as part of triple combination therapy with a PPARγ agonist (i.e., thiazolidinediones) as an adjunct to diet and exercise in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with any two of the three agents: metformin, sitagliptin, or a</p>	<p>13-Nov-08</p>	<p>A</p> <p>B</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	<p>PPARγ agonist.</p> <p>JANUMET is indicated in patients with type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in combination with insulin.</p>		C
Honduras	<p>JANUMET is indicated as initial therapy in patients with type 2 diabetes mellitus to improve glycemic control when diet and exercise do not provide adequate glycemic control.</p> <p>JANUMET is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin or sitagliptin alone or in patients already being treated with the combination of sitagliptin and metformin.</p> <p>JANUMET is indicated as part of triple combination therapy with a sulfonylurea as an adjunct to diet and exercise in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with any two of the three agents: metformin, sitagliptin, or a sulfonylurea.</p> <p>JANUMET is indicated as part of triple combination therapy with a PPARγ agonist (i.e., thiazolidinediones) as an adjunct to diet and exercise in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with any two of the three agents: metformin, sitagliptin, or a PPARγ agonist.</p> <p>JANUMET is indicated in patients with type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in combination with insulin.</p>	24-Nov-08	A B C
Hong Kong	<p>JANUMET is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus when treatment with both sitagliptin and metformin is appropriate. (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).</p> <p>Important Limitations of Use:</p> <p>JANUMET should not be used in patients with type 1 diabetes or for the treatment of diabetic ketoacidosis, as it would not be effective in these</p>	29-Dec-07	N/A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Israel	<p>INDICATIONS AND USAGE</p> <p>JANUET is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adult patients with type 2 diabetes mellitus when treatment with both sitagliptin and metformin is appropriate.</p> <p>Important limitations of use:</p> <p>JANUET should not be used in patients with type 1 diabetes or for the treatment of diabetic ketoacidosis, as it would not be effective in these settings.</p> <p>JANUET has not been studied in patients with a history of pancreatitis. It is unknown whether patients with a history of pancreatitis are at increased risk for the development of pancreatitis while using JANUET.</p>	21-Dec-08	N/A
Jamaica	<p>JANUMET and JANUMET XR are indicated as initial therapy in patients with type 2 diabetes mellitus to improve glycemic control when diet and exercise do not provide adequate glycemic control.</p> <p>JANUMET and JANUMET XR are indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin or sitagliptin alone or in patients already being treated with the combination of sitagliptin and metformin.</p> <p>JANUMET and JANUMET XR are indicated as part of triple combination therapy with a sulfonylurea as an adjunct to diet and exercise in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with any two of the three agents: metformin, sitagliptin, or a sulfonylurea.</p> <p>JANUMET and JANUMET XR are indicated as part of triple combination therapy with a PPARγ agonist (i.e., thiazolidinediones) as an adjunct to diet and exercise in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with any two of the three agents: metformin, sitagliptin, or a PPARγ agonist.</p> <p>JANUMET and JANUMET XR are indicated in patients with type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic</p>	21-Oct-08	<p>A</p> <p>B</p> <p>C</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	control in combination with insulin.		
Jordan	JANUMET is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus when treatment with both sitagliptin and metformin is appropriate. [See Clinical Studies]	21-Mar-10	N/A
Korea	JANUMET is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. 1. Initial therapy 2. JANUMET is indicated in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin or sitagliptin alone or in patients already being treated with the combination of sitagliptin and metformin. 3. JANUMET is also indicated in combination with a sulfonylurea in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on the combination of metformin and sulfonylurea. 4. JANUMET is indicated in combination with thiazolidinediones in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on the combination of metformin and thiazolidinediones. 5. JANUMET is indicated in combination with insulin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on the combination of metformin and insulin.	04-Dec-07 30-Jul-09	A B C
Kuwait	Janumet is indicated as adjunct to diet & exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus when both sitagliptin & metformin is appropriate.	19-Jul-09	N/A
Lebanon	JANUMET is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus when treatment with both sitagliptin and metformin is appropriate. [See Clinical Studies]	17-Feb-10	N/A
Macau	For patients inadequately controlled on dual combination therapy with any two of the following three antihyperglycemic agents: sitagliptin, metformin or a PPAR agonist (i.e. thiazolidinediones):	31-Aug-07	A;B

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	<p>The usual starting dose of JANUMET should provide sitagliptin dosed as 50 mg twice daily (100 mg total daily dose). In determining the starting dose of the metformin component, the patient's level of glycemic control and current dose (if any) of metformin should be considered. Gradual dose escalation to reduce the gastrointestinal (GI) side effects associated with metformin should be considered.</p>		
Malaysia	<p>JANUMET is indicated as initial therapy in patients with type 2 diabetes mellitus to improve glycemic control when diet and exercise do not provide adequate glycemic control.</p> <p>JANUMET is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin or sitagliptin alone or in patients already being treated with the combination of sitagliptin and metformin.</p> <p>JANUMET is indicated as part of triple combination therapy with a sulfonylurea as an adjunct to diet and exercise in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with any two of the three agents: metformin, sitagliptin, or a sulfonylurea.</p> <p>JANUMET is indicated as triple combination therapy with a PPARγ agonist (i.e., a thiazolidinedione) as an adjunct to diet and exercise in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin and a PPARγ agonist.</p> <p>JANUMET is also indicated as add-on to insulin (i.e., triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in patients when stable dosage of insulin and metformin alone do not provide adequate glycemic control.</p>	29-May-08	A B C
Mexico	<p>JANUMET is indicated in patients with diabetes mellitus type 2 for initial treatment, to improve the control of glycemia when diet and exercise do not allow an adequate control.</p> <p>JANUMET is indicated as a complementary treatment to diet and exercise in patients with type 2</p>	21-May-07	A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	<p>diabetes mellitus in which metformin or sitagliptin alone do not control adequately or in those patients that are currently treated with this combination.</p> <p>JANUMET is also indicated for patients with type 2 diabetes mellitus requiring a triple combination with SU and that are not adequately controlled with two of any of the mentioned substances: metformin, sitagliptin and sulfonylurea.</p> <p>JANUMET is indicated for triple combination with an agonist of PPAR (thiazolidinediones) that are not responding to two of the following drugs: sitagliptin, metformin and agonists of PPARγ.</p> <p>JANUMET is indicated in patients to improve control of patients under insulin.</p>		<p>B</p> <p>C</p>
Morocco	<p>For patients with type 2 diabetes mellitus:</p> <p>Janumet is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin alone or those already being treated with the combination of sitagliptin and metformin.</p> <p>Janumet is indicated in combination with a sulphonylurea (i.e., triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin and a sulphonylurea.</p> <p>Janumet is indicated as triple combination therapy with a peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARγ) agonist (i.e., a thiazolidinedione) as an adjunct to diet and exercise in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin and a PPARγ agonist.</p> <p>Janumet is also indicated as add-on to insulin (i.e., triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in patients when stable dose of insulin and metformin alone do not provide adequate glycaemic control.</p>	12-Dec-08	<p>A</p> <p>B</p> <p>C</p>
New Zealand	JANUMET is indicated as an adjunct	05-Mar-09	A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	<p>to diet and exercise to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin or sitagliptin alone or in patients already being treated with the combination of sitagliptin and metformin.</p> <p>JANUMET is indicated as part of triple combination therapy with a sulfonylurea as an adjunct to diet and exercise in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with any two of the three agents: metformin, sitagliptin, or a sulfonylurea.</p>		B
Namibia	Only information for Januvia found in the list	21-Jan-10	N/A
Nicaragua	<p>JANUMET is indicated as initial therapy in patients with type 2 diabetes mellitus to improve glyceimic control when diet and exercise do not provide adequate glyceimic control.</p> <p>JANUMET is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glyceimic control in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin or sitagliptin alone or in patients already being treated with the combination of sitagliptin and metformin.</p> <p>JANUMET is indicated as part of triple combination therapy with a sulfonylurea as an adjunct to diet and exercise in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with any two of the three agents: metformin, sitagliptin, or a sulfonylurea.</p> <p>JANUMET is indicated as part of triple combination therapy with a PPARγ agonist (i.e., thiazolidinediones) as an adjunct to diet and exercise in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with any two of the three agents: metformin, sitagliptin, or a PPARγ agonist.</p> <p>JANUMET is indicated in patients with type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise to improve glyceimic control in combination with insulin.</p>	29-Sept-08	A B C
Norway	<p>For patients with type 2 diabetes mellitus:</p> <p>- Janumet is indicated as an adjunct to</p>		

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	<p>diet and exercise to improve glycaemic control in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin alone or those already being treated with the combination of sitagliptin and metformin.</p> <p>- Janumet is indicated in combination with a sulphonylurea (i.e., triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin and a sulphonylurea.</p> <p>- Janumet is indicated as triple combination therapy with a peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARγ) agonist (i.e., a thiazolidinedione) as an adjunct to diet and exercise in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin and a PPARγ agonist.</p> <p>- Janumet is also indicated as add-on to insulin (i.e., triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in patients when stable dose of insulin and metformin alone do not provide adequate glycaemic control.</p>		<p>A</p> <p>B</p> <p>C</p>
Pakistan	<p>JANUMET is indicated as initial therapy in patients with type 2 diabetes mellitus to improve glycaemic control when diet and exercise do not provide adequate glycaemic control.</p> <p>JANUMET is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin or sitagliptin alone or in patients already being treated with the combination of sitagliptin and metformin.</p> <p>JANUMET is indicated as part of triple combination therapy with a sulphonylurea as an adjunct to diet and exercise in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with any two of the three agents: metformin, sitagliptin, or a sulphonylurea.</p> <p>JANUMET is indicated as part of triple combination therapy with a PPARγ agonist (i.e., thiazolidinediones) as an adjunct to diet and exercise in patients with type</p>	01-Dec-10	<p>A</p> <p>B</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	<p>controlled with any two of the three agents: metformin, sitagliptin, or a sulfonyleurea.</p> <p>JANUMET is indicated as part of triple combination therapy with a PPARγ agonist (i.e., thiazolidinediones) as an adjunct to diet and exercise in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with any two of the three agents: metformin, sitagliptin, or a PPARγ agonist.</p> <p>JANUMET is indicated in patients with type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in combination with insulin.</p>		C
Puerto Rico	<p>JANUMET is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus when treatment with both sitagliptin and metformin is appropriate. [See Clinical Studies (14).]</p> <p>Important Limitations of Use:</p> <p>JANUMET should not be used in patients with type 1 diabetes or for the treatment of diabetic ketoacidosis, as it would not be effective in these settings.</p> <p>JANUMET has not been studied in patients with a history of pancreatitis. It is unknown whether patients with a history of pancreatitis are at increased risk for the development of pancreatitis while using JANUMET. [See Warnings and Precautions (5.2).]</p>	09-Apr-07	N/A
Qatar	<p>Janumet is indicated as adjunct to diet & exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus when both sitagliptin & metformin is appropriate.</p>	29-Aug-10	N/A
Russia	<p>JANUMET are indicated as initial therapy in patients with type 2 diabetes mellitus to improve glycemic control when diet and exercise do not provide adequate glycemic control.</p> <p>JANUMET are indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin or sitagliptin alone or in patients already being treated with the combination of</p>	22-Nov-10	A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	<p>sitagliptin and metformin.</p> <p>JANUMET are indicated as part of triple combination therapy with a sulfonylurea as an adjunct to diet and exercise in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with any two of the three agents: metformin, sitagliptin, or a sulfonylurea.</p> <p>JANUMET are indicated as part of triple combination therapy with a PPARγ agonist (i.e., thiazolidinediones) as an adjunct to diet and exercise in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with any two of the three agents: metformin, sitagliptin, or a PPARγ agonist.</p> <p>JANUMET are indicated in patients with type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in combination with insulin when diet and exercise in combination with insulin do not provide adequate glycaemic control.</p>		<p>B</p> <p>C</p>
Saudi Arabia	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>For adult patients with type 2 diabetes mellitus:</p> <p>Janumet is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin alone or those already being treated with the combination of sitagliptin and metformin.</p> <p>Janumet is indicated in combination with a sulphonylurea (i.e., triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin and a sulphonylurea.</p> <p>Janumet is indicated as triple combination therapy with a peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARγ) agonist (i.e., a thiazolidinedione) as an adjunct to diet and exercise in patients inadequately controlled on their</p>	14-Jun-11	<p>A</p> <p>B</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	<p>maximal tolerated dose of metformin and a PPARγ agonist.</p> <p>Janumet is also indicated as add on to insulin (i.e., triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in patients when stable dose of insulin and metformin alone do not provide adequate glycaemic control.</p>		C
Serbia	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>For patients with type 2 diabetes mellitus:</p> <p>Janumet is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin alone or those already being treated with the combination of sitagliptin and metformin.</p> <p>Janumet is indicated in combination with a sulphonylurea (i.e., triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin and a sulphonylurea.</p> <p>Janumet is indicated as triple combination therapy with a PPARγ agonist (i.e., a thiazolidinedione) as an adjunct to diet and exercise in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin and a PPARγ agonist.</p> <p>Janumet is also indicated as add-on to insulin (i.e., triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in patients when stable dosage of insulin and metformin alone do not provide adequate glycaemic control.</p>	31-Aug-09	A C C
Singapore	<p>JANUMET is indicated as initial therapy in adult patients with type 2 diabetes mellitus to improve glycemic control when diet and exercise do not provide adequate glycemic control.</p> <p>JANUMET is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adult patients with type 2 diabetes mellitus who are not adequately controlled on metformin or sitagliptin alone or in patients already being treated with the combination of</p>	16-Apr-07	A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	<p>sitagliptin and metformin.</p> <p>JANUMET is also indicated in combination with a sulfonylurea (i.e., triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise in adult patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with any two of the three agents: metformin, sitagliptin, or a sulfonylurea.</p> <p>JANUMET is indicated as add-on to insulin (i.e., triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in patients when insulin and metformin alone do not provide adequate glycemic control.</p>		<p>B</p> <p>C</p>
Switzerland	<p>JANUMET is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin or sitagliptin alone or in patients already being treated with the combination of sitagliptin and metformin.</p> <p>JANUMET is also indicated in combination with a sulfonylurea (i.e., triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with any two of the three agents: metformin, sitagliptin, or a sulfonylurea.</p> <p>If the blood glucose level is insufficiently controlled by diet and exercise and insulin- in combination with insulin.</p>	09-Apr-08	<p>A</p> <p>B</p> <p>C</p>
South Africa	<p>JANUMET is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus already being treated with sitagliptin and metformin given separately.</p> <p>JANUMET is also indicated in combination with a sulphonylurea (i.e., triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with any two of the three agents: metformin, sitagliptin, or a sulphonylurea.</p>	Nov 2012	<p>A</p> <p>B</p>
Taiwan	<p>JANUMET is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus who are not</p>	09-Jun-09	

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	<p>glycaemic control in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin alone or those already being treated with the combination of sitagliptin and metformin.</p> <p>'Janumet' is indicated in combination with a sulphonylurea (i.e., triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin and a sulphonylurea.</p>		B
Ukraine	<p>Janumet is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin alone or those already being treated with the combination of sitagliptin and metformin.</p> <p>Janumet is indicated in combination with a sulphonylurea (i.e., triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin and a sulphonylurea.</p> <p>Janumet is indicated as triple combination therapy with a peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARγ) agonist (i.e., a thiazolidinedione) as an adjunct to diet and exercise in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin and a PPARγ agonist.</p> <p>Janumet is also indicated as add-on to insulin (i.e., triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in patients when stable dose of insulin and metformin alone do not provide adequate glycaemic control.</p>	01-Sept-10	A B C
United Arab Emirates	Janumet is indicated as adjunct to diet & exercise to improve glycaemic control in adults with type 2 diabetes mellitus when both sitagliptin & metformin is appropriate.	19-Mar-08	N/A
United States	JANUMET is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in adults with type 2 diabetes mellitus when treatment with both sitagliptin and metformin is	30-Mar-07	N/A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	both sitagliptin and metformin is appropriate. [See Clinical Studies].		
a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-4; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Information bzgl. des internationalen Zulassungsstatus entstammt einer firmeninternen Datenbasis der amerikanischen Mutterfirma Merck & Co, Inc., Whitehouse Station, USA (Merck intern Databases, 2012). Der Stand des internationalen Zulassungsstatus ist Dezember 2012.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel, wie administrative Angaben, Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels und zu den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, wurden der Fachinformation von Janumet® bzw. Velmetia® entnommen bzw. entstammen der Informationsstelle für Arzneispezialitäten - IFA GmbH (Angaben zu den PZNs).

Die Informationen zur Zulassung der DPP-4-Inhibitoren und anderer Produkte wurden den Angaben auf dem Community Register der Europäischen Kommission (http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm), die Angaben zum laufenden Zulassungsverfahren von Alogliptin und Lixisenatide den Internetseite der European Medicines Agency (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/document_listing/document_listing_000349.jsp&mid=WC0b01ac05805083eb) entnommen.

Die Informationen zur Beschreibung der Wirkmechanismen bzw. der Unterschiede im Wirkmechanismus von DPP4-Hemmern und anderer in Deutschland bereits zugelassener Antidiabetika wurden der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (Matthaei, 2009), zwei aktuellen und umfangreichen Lehrbüchern zu Diabetes bzw. Pharmakologie und Toxikologie (Bretzel, 2011; Mutschler, 2008), sowie den Fachinformationen der entsprechenden Arzneimittel (siehe Kap. 2.4) entnommen.

Die Information bzgl. des internationalen Zulassungsstatus von Janumet® entstammt einer firmeninternen Datenbasis der amerikanischen Mutterfirma Merck & Co, Inc., Whitehouse Station, USA (Merck intern Databases, 2012).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. 2012. Rote Liste, Rote Liste Service GmbH.
2. ALBA, M., SHENG, D., GUAN, Y., WILLIAMS-HERMAN, D., LARSON, P., SACHS, J. R., THORNBERRY, N., HERMAN, G., KAUFMAN, K. D. & GOLDSTEIN, B. J. 2009. Sitagliptin 100 mg daily effect on DPP-4 inhibition and compound-specific glycemic improvement. *Curr Med Res Opin*, 25, 2507-14.
3. ALIUD 2009. Fachinformation Repaglinid AL. www.fachinfo.de.
4. BAYER VITAL 2011. Fachinformation Glucobay. www.fachinfo.de.
5. BERLIN CHEMIE 2012. Fachinformation Velmetia. www.fachinfo.de.
6. BERLIN-CHEMIE 2012. Fachinformation Xelevia. www.fachinfo.de.
7. BLUME, H. H. 2012. Gutachten: Vergleich der Sulfonylharnstoffe Glibenclamid, Glimепирид und Glipizid aus pharmakologischer Sicht [unveröffentlichter Report]. [unveröffentlicht].
8. BOEHRINGER INGELHEIM 2012. Fachinformation Jentaduetto. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm.
9. BRETZEL, R. G. 2011. Behandlung mit Insulin, Thieme Verlag.
10. BRISTOL-MYERS SQUIBB 2012. Fachinformation Forxiga. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm.
11. BRISTOL-MYERS SQUIBB/ASTRAZENECA EEIG 2012. Fachinformation Komboglyze. www.fachinfo.de.
12. BUNDESINSTITUT FÜR ARZNEIMITTEL UND MEDIZINPRODUKTE. 2010. Rosiglitazon: Das BfArM ordnet Vertriebseinstellung an [Online]. <http://www.bfarm.de/DE/BfArM/Presse/mitteil2010/pm11-2010.html>: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. [Accessed 28.11.2012 2012].

13. BUNDESINSTITUT FÜR ARZNEIMITTEL UND MEDIZINPRODUKTE. 2012. Pioglitazon (Actos®, Competact®, Tandemact®): Leitfaden für die Verordnung und das Risikomanagement [Online].
<http://www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2012/RI-pioglitazon.html>: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. [Accessed 28.11.2012 2012].
14. EUROPEAN COMMISSION. 2012. Community Register of medicinal products [Online].
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm: European Commission. [Accessed 28.11.2012 2012].
15. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2012. Medicines under evaluation [Online].
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/document_listing/document_listing_000349.jsp&mid=WC0b01ac05805083eb: European Medicines Agency. [Accessed 28.11.2012 2012].
16. GALLWITZ, B., JOOST, H.-G. & MATTHAEI, S. 2011. Insulinotrope orale Antidiabetika und inkretinbasierte Therapieformen, Thieme Verlag.
17. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS 2012. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung Nr.: 2012-B-028. 2012 (22. Oktober 2012).
18. JACOB, S. & ROSAK, C. 2011. Nicht beta-zytotrop wirkende orale Antidiabetika, Thieme Verlag.
19. LILLY DEUTSCHLAND 2012. Fachinformation Byetta. www.fachinfo.de.
20. LYSENG-WILLIAMSON, K. A. 2007. Sitagliptin. *Drugs*, 67, 587-597.
21. MATTHAEI, S., BIERWIRTH, R., FRITSCHKE, A., GALLWITZ, B., HÄRING, H. U., JOOST, H. G., KELLERER, M., KLOOS, C., KUNT, T., NAUCK, M., SCHERNTHANER, G., SIEGEL, E. & THIENEL, F. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ2. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 4, 32-64.
22. MERCK SERONO 2010. Fachinformation Glucophage. www.fachinfo.de.
23. MIGOYA, E. M., BERGERON, R., MILLER, J. L., SNYDER, R. N., TANEN, M., HILLIARD, D., WEISS, B., LARSON, P., GUTIERREZ, M., JIANG, G., LIU, F., PRYOR, K. A., YAO, J., ZHU, L., HOLST, J. J., DEACON, C., HERMAN, G., THORNBERRY, N., AMATRUDA, J., WILLIAMS-HERMAN, D., WAGNER, J. A. & SINHAROY, R. 2010. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors administered in combination with metformin result in an additive increase in the plasma concentration of active GLP-1. *Clin Pharmacol Ther*, 88, 801-8.
24. MSD SHARP&DOHME 2012. Fachinformation Janumet. www.fachinfo.de.

25. MSD SHARP&DOHME 2012. Fachinformation Januvia. www.fachinfo.de.
26. MUTSCHLER, E., GEISSLINGER, G., KROEMER, H. K. & SCHÄFER-KORTING, M. 2008. Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart.
27. NAUCK, M. 2012. Wissenschaftliches Gutachten zur Frage "Möglicherweise unterschiedlicher klinischer Konsequenzen einer Behandlung mit den Sulfonylharnstoffen Glibenclamid (Glyburide) und Glipizid(e) in der Behandlung des Typ 2-Diabetes" [unveröffentlicht].
28. NOVARTIS PHARMA 2011. Fachinformation Starlix. www.fachinfo.de.
29. NOVARTIS PHARMA 2012. Fachinformation Eucreas. www.fachinfo.de.
30. SANOFI-AVENTIS 2010. Fachinformation Diastabol. www.fachinfo.de.
31. SANOFI-AVENTIS 2011. Fachinformation Amaryl. www.fachinfo.de.
32. STADAPHARM 2010. Fachinformation Glibenclamid STADA. www.fachinfo.de.
33. TAKEDA PHARMA 2011. Fachinformation Actos. www.fachinfo.de.