



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/790709/2014
EMA/H/C/001235

Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit

Ristfor

Sitagliptin / Metforminhydrochlorid

Dies ist eine Zusammenfassung des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) für Ristfor. Hierin wird erläutert, wie der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) das Arzneimittel beurteilt hat, um zu seinem befürwortenden Gutachten zur Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen und seinen Empfehlungen zu den Anwendungsbedingungen für Ristfor zu gelangen.

Was ist Ristfor?

Ristfor ist ein Diabetes-Arzneimittel, das zwei Wirkstoffe, Sitagliptin und Metforminhydrochlorid, enthält. Es ist als Tabletten erhältlich (50 mg Sitagliptin und 850 mg Metforminhydrochlorid; 50 mg Sitagliptin und 1 000 mg Metforminhydrochlorid).

Wofür wird Ristfor angewendet?

Ristfor wird bei Patienten mit Typ-2-Diabetes zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet. Es wird zusätzlich zu einer Diät und zu körperlicher Bewegung wie folgt angewendet:

- bei Patienten, die mit Metformin (einem Diabetes-Arzneimittel) allein nicht zufriedenstellend eingestellt werden können;
- bei Patienten, die bereits eine Kombination von Sitagliptin und Metformin als separate Tabletten einnehmen;
- in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, einem PPAR-Gamma-Agonisten, wie z. B. einem Thiazolidindion, oder Insulin (anderen Arten von Diabetes-Arzneimitteln) bei Patienten, die mit dem jeweiligen Arzneimittel und Metformin nicht zufriedenstellend eingestellt werden können.

Das Arzneimittel ist nur auf ärztliche Verschreibung erhältlich.



Wie wird Ristfor angewendet?

Ristfor wird zweimal täglich eingenommen. Die anzuwendende Tablettenstärke richtet sich danach, in welcher Dosierung der Patient vorher die anderen Diabetes-Arzneimittel eingenommen hat. Wird Ristfor mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Insulin angewendet, muss die Dosis des Sulfonylharnstoffes bzw. des Insulins möglicherweise herabgesetzt werden, um einer Hypoglykämie (niedriger Blutzuckerspiegel) vorzubeugen.

Die Höchstdosis von Sitagliptin beträgt 100 mg täglich. Ristfor sollte zu den Mahlzeiten eingenommen werden, um den mit Metformin einhergehenden Magenproblemen vorzubeugen.

Wie wirkt Ristfor?

Typ-2-Diabetes ist eine Erkrankung, bei der die Bauchspeicheldrüse nicht genügend Insulin produziert, um den Blutzuckerspiegel zu regulieren oder bei der der Körper Insulin nicht wirksam nutzen kann. Die Wirkstoffe in Ristfor, Sitagliptin und Metforminhydrochlorid, haben eine jeweils unterschiedliche Wirkungsweise.

Sitagliptin ist ein Dipeptidylpeptidase-4(DPP-4)-Hemmer. Es blockiert den Abbau von „Inkretin“-Hormonen im Körper. Diese Hormone werden nach einer Mahlzeit freigesetzt und regen die Bauchspeicheldrüse an, Insulin zu produzieren. Durch Erhöhung des Inkretinhormonspiegels im Blut stimuliert Sitagliptin die Bauchspeicheldrüse zur Bildung von mehr Insulin, wenn der Blutzuckerspiegel hoch ist. Sitagliptin wirkt nicht, wenn der Blutzuckerspiegel niedrig ist. Sitagliptin senkt außerdem die von der Leber gebildete Glukosemenge, indem es den Insulinspiegel erhöht und den Spiegel des Hormons Glucagon senkt. Sitagliptin ist in der Europäischen Union (EU) seit 2007 als Januvia und Xelvia und seit 2008 als Tesavel zugelassen.

Metformin wirkt hauptsächlich durch Hemmung der Glukosebildung und Verminderung der Resorption (Aufnahme) von Glukose im Darm. Metformin ist seit den 1950er Jahren in der EU erhältlich.

Durch die Wirkung beider Wirkstoffe wird der Blutzuckerspiegel gesenkt und dies hilft, den Typ-2-Diabetes zu kontrollieren.

Wie wurde Ristfor untersucht?

Sitagliptin allein als Januvia/Xelvia/Tesavel kann in Kombination mit Metformin und in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff bei Patienten mit Typ-2-Diabetes angewendet werden. Das Unternehmen legte die Ergebnisse von drei Studien mit Januvia/Xelvia vor, um die Anwendung von Ristfor bei Patienten, die mit der bestehenden Metformin-Behandlung nicht zufriedenstellend eingestellt werden konnten, zu unterstützen. In zwei der Studien wurde Sitagliptin als Zusatzarzneimittel zu Metformin untersucht: In der ersten Studie wurde es bei 701 Patienten mit Placebo (einer Scheinbehandlung) und in der zweiten bei 1 172 Patienten mit Glipizid (einem Sulfonylharnstoff) verglichen. In der dritten Studie wurde Sitagliptin als Zusatzarzneimittel zu Glimperid (einem anderen Sulfonylharnstoff) mit oder ohne Metformin bei 441 Patienten mit Placebo verglichen.

Die Ergebnisse von drei weiteren Studien wurden herangezogen, um die Anwendung von Ristfor zu unterstützen. In der ersten Studie mit 1 091 Patienten, die mit einer Diät und körperlicher Bewegung allein nicht zufriedenstellend eingestellt werden konnten, wurde die Wirkung von Ristfor mit der von Metformin und Sitagliptin allein verglichen. Die zweite umfasste 278 Patienten, die mit der Kombination von Metformin und Rosiglitazon (ein PPAR-Gamma-Agonist) nicht zufriedenstellend eingestellt werden konnten, und es wurden die Wirkungen der zusätzlichen Gabe von Sitagliptin bzw. Placebo verglichen. Die dritte Studie umfasste 641 Patienten, die mit einer stabilen Dosis Insulin nicht

zufriedenstellend eingestellt werden konnten und von denen drei Viertel auch Metformin einnahmen. In dieser Studie wurden ebenfalls die Wirkungen der zusätzlichen Gabe von Sitagliptin bzw. Placebo verglichen.

In allen Studien war der Hauptindikator für die Wirksamkeit die Veränderung der Konzentration einer Substanz im Blut, des sogenannten glykosylierten Hämoglobins (HbA1c), die anzeigt, wie gut der Blutzucker eingestellt ist.

Das Unternehmen führte zusätzliche Studien durch, um zu belegen, dass die Wirkstoffe in Ristfor vom Körper in der gleichen Weise wie die zwei getrennten eingenommenen Arzneimittel absorbiert werden.

Welchen Nutzen hat Ristfor in diesen Studien gezeigt?

Ristfor war wirksamer als Metformin allein. Die zusätzliche Gabe von 100 mg Sitagliptin zu Metformin senkte den HbA1c-Wert nach 24 Wochen um 0,67 % (von etwa 8,0 %), verglichen mit 0,02 % bei den Patienten, die zusätzlich Placebo erhielten. Die Wirksamkeit der Gabe von Sitagliptin zusätzlich zu Metformin war ähnlich wie bei der zusätzlichen Gabe von Glipizid. In der Studie, in der Sitagliptin zusätzlich zu Glimepirid und Metformin gegeben wurde, sank der HbA1c-Wert nach 24 Wochen um 0,59 %, während er bei Patienten, die zusätzlich Placebo erhielten, um 0,30 % stieg.

In der ersten der drei weiteren Studien war Ristfor wirksamer als Metformin oder Sitagliptin allein. In der zweiten Studie sank der HbA1c-Wert bei den Patienten, die Sitagliptin zusätzlich zu Metformin und Rosiglitazon erhielten, nach 18 Wochen um 1,03 % gegenüber 0,31 % bei den Patienten, die zusätzlich Placebo einnahmen. Schließlich sank der HbA1c-Wert bei den Patienten, die Sitagliptin zusätzlich zu Insulin erhielten, nach 24 Wochen um 0,59 % gegenüber 0,03 % bei den Patienten, die zusätzlich Placebo einnahmen. Bei dieser Wirkung zeigte sich kein Unterschied zwischen den Patienten, die zusätzlich Metformin einnahmen, und den Patienten, die es nicht einnahmen.

Welches Risiko ist mit Ristfor verbunden?

Zu den ernsthaften im Zusammenhang mit Ristfor berichteten Nebenwirkungen zählen Pankreatitis (Entzündung der Bauchspeicheldrüse) und Überempfindlichkeit (allergische Reaktionen). Hypoglykämie wurde bei der Kombination mit einem Sulfonylharnstoff bei 13,8 % der Patienten und bei der Kombination mit Insulin bei 10,9 % der Patienten gemeldet. Die vollständige Auflistung der im Zusammenhang mit Ristfor berichteten Nebenwirkungen ist der Packungsbeilage zu entnehmen.

Ristfor darf nicht angewendet werden bei Patienten mit diabetischer Ketoazidose oder diabetischem Präkoma (gefährliche Zustände, die bei Diabetes auftreten können), Nieren- oder Leberproblemen, Erkrankungen, die die Funktion der Nieren beeinträchtigen können, oder einer Erkrankung, die eine verringerte Sauerstoffversorgung des Gewebes verursacht, wie Herz- oder Lungeninsuffizienz oder ein kürzlich erlittener Herzinfarkt. Ferner darf es nicht angewendet werden bei Patienten, die übermäßig Alkohol konsumieren oder Alkoholiker sind, sowie bei Frauen, die stillen. Die vollständige Auflistung der Einschränkungen ist der Packungsbeilage zu entnehmen.

Warum wurde Ristfor zugelassen?

Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass der Nutzen von Ristfor gegenüber den Risiken überwiegt, und empfahl, die Genehmigung für das Inverkehrbringen zu erteilen.

Welche Maßnahmen werden zur Gewährleistung der sicheren und wirksamen Anwendung von Ristfor ergriffen?

Es wurde ein Risikomanagementplan entwickelt, um sicherzustellen, dass Ristfor so sicher wie möglich angewendet wird. Auf der Grundlage dieses Plans wurden Sicherheitsinformationen in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Packungsbeilage für Ristfor aufgenommen, einschließlich geeigneter Vorsichtsmaßnahmen für Angehörige der Heilberufe und Patienten.

Weitere Informationen über Ristfor

Am 15. März 2010 erteilte die Europäische Kommission eine Genehmigung für das Inverkehrbringen von Ristfor in der gesamten Europäischen Union. Diese Genehmigung stützte sich auf die für Janumet im Jahr 2008 erteilte Genehmigung für das Inverkehrbringen („informed consent“ – Zustimmung des Vorantragstellers).

Den vollständigen Wortlaut des EPAR für Ristfor finden Sie auf der Website der Agentur: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_public_assessment_reports. Wenn Sie weitere Informationen zur Behandlung mit Ristfor benötigen, lesen Sie bitte die Packungsbeilage (ebenfalls Teil des EPAR) oder wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Zusammenfassung wurde zuletzt im 01-2015 aktualisiert.