



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Julkinen EPAR-yhteenveto

---

# Ristfor

## Sitagliptiini / metformiinihydrokloridi

Tämä on tiivistelmä Euroopan julkisesta arviointilausunnosta (EPAR), joka koskee lääkevalmistetta nimeltä Ristfor. Tekstissä selitetään, miten lääkevalmistekomitea (CHMP) on arvioinut lääkevalmistetta ja päätynyt myyntiluvan myöntämistä puoltavaan lausuntoon sekä suosituksiin Ristforin käytön ehdoista.

### Mitä Ristfor on?

Ristfor on diabeteslääke, jossa on kahta vaikuttavaa ainetta, sitagliptiinia ja metformiinihydrokloridia. Sitä saa tabletteina (50 mg sitagliptiinia ja 850 mg metformiinihydrokloridia; 50 mg sitagliptiinia ja 1 000 mg metformiinihydrokloridia).

### Mihin Ristforia käytetään?

Ristforia käytetään tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla parantamaan veren glukoosipitoisuuden (sokeripitoisuuden) hallintaa. Sitä käytetään ruokavalion ja liikunnan ohella seuraavasti:

- potilailla, joiden sairautta pelkkä metformiini (diabeteslääke) yksinään käytettynä ei saa tyydyttävästi hallintaan;
- potilaat, jotka jo käyttävät sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmää erillisinä tabletteina.
- yhdessä sulfonyyliurean, jonkin PPAR-gamma-agonistin, kuten tiatsolidiinidionin tai insuliinin (muuta diabeteslääkkeitä), kanssa potilailla, joiden diabetesta tämä lääkevalmiste ja metformiini eivät saa tyydyttävästi hallintaan.

Lääkevalmistetta saa vain lääkärin määräyksestä.



## Miten Ristforia käytetään?

Ristforia otetaan kaksi kertaa päivässä. Käytettävän tabletin vahvuus määräytyy potilaan aikaisemmin käyttämien muiden diabeteslääkkeiden annostuksen mukaan. Jos Ristforia otetaan sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa, sulfonyyliurean tai insuliinin annostusta on ehkä pienennettävä hypoglykemian (veren alhaisen sokeripitoisuuden) välttämiseksi.

Sitagliptiinin enimmäisannos on 100 mg vuorokaudessa. Ristfor on otettava ruuan kanssa metformiinin mahdollisesti aiheuttamien mahavaivojen välttämiseksi.

## Miten Ristfor vaikuttaa?

Tyypin 2 diabetes on sairaus, jossa haima ei tuota tarpeeksi insuliinia veren glukoositason hallintaan tai jossa keho ei pysty käyttämään insuliinia tehokkaasti. Ristforin vaikuttavat aineet sitagliptiini ja metformiinihydrokloridi toimivat eri tavoin.

Sitagliptiini on dipeptidyylipeptidaasi -4:n (DPP-4) estäjä. Se estää elimistön inkretiinihormonien hajoamista. Näitä hormoneja vapautuu ruokailun jälkeen, ja ne stimuloivat haimaa tuottamaan insuliinia. Nostamalla veren inkretiinihormonipitoisuutta sitagliptiini stimuloi haimaa lisäämään insuliinituotantoa silloin, kun veren glukoosipitoisuus on korkea. Sitagliptiini ei vaikuta silloin, kun veren glukoosipitoisuus on alhainen. Sitagliptiini vähentää myös maksan tuottaman glukoosin määrää lisäämällä veren insuliinipitoisuutta ja pienentämällä glukagonihormonin pitoisuutta. Sitagliptiini on saanut Euroopan unionissa myyntiluvan Januvia- ja Xelevia-nimisenä vuodesta 2007 ja Tesavel-nimisenä vuodesta 2008.

Metformiini toimii lähinnä estämällä glukoosin tuotantoa ja vähentämällä sen imeytymistä suolistoon. Metformiinia on ollut saatavana EU:ssa 1950-luvulta lähtien.

Kummankin vaikuttavan aineen ansiosta veren glukoositaso alenee ja tyypin 2 diabeteksen hallinta helpottuu.

## Miten Ristforia on tutkittu?

Tyypin 2 diabetesta sairastavat potilaat voivat ottaa sitagliptiinia joko pelkästään Januvia-/Xelevia-/Tesavel-valmisteena tai yhdessä metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa. Yhtiö esitti kolmen Januviaa/Xeleviaa koskevan tutkimuksen tulokset Ristforin käytön tueksi potilailla, joiden diabetesta ei saatu tyydyttävästi hallintaan heidän jo saamallaan metformiinilääkityksellä. Tutkimuksista kahdessa tarkasteltiin sitagliptiinia metformiinin lisänä: sitä verrattiin toisessa tutkimuksessa lumelääkkeeseen 701 potilaalla ja toisessa glipitsidiin (sulfonyyliureaan) 1 172 potilaalla. Kolmannessa tutkimuksessa sitagliptiinia verrattiin lumelääkkeeseen glimepiridin (eräs sulfonyyliurea) lisänä joko yhdessä metformiinin kanssa tai ilman sitä (441 potilasta).

Kolmen tutkimuksen tuloksia käytettiin tukemaan Ristforin käyttöä. Ensimmäisessä tutkimuksessa oli 1 091 potilasta, joiden hoitotasapainoa pelkkä ruokavalio ja liikunta eivät saaneet tyydyttävästi hallintaan, ja siinä verrattiin Ristforin tehoa pelkkään metformiiniin tai sitagliptiiniin. Toiseen tutkimukseen osallistui 278 sellaista potilasta, joiden hoitotasapainoa metformiinin ja rosiglitatonin (PPAR-gamma-agonisti) yhdistelmä ei saanut tyydyttävästi hallintaan. Tutkimuksessa verrattiin vaikutuksia, kun hoitoon lisättiin sitagliptiinia tai lumelääkettä. Kolmanteen tutkimukseen osallistui 641 potilasta, joiden hoitotasapainoa vakioannos insuliinia ei saanut riittävästi hallintaan. Näistä potilaista kolme neljännessä sai myös metformiinia. Tässä tutkimuksessa verrattiin myös vaikutuksia, kun sitagliptiinia tai lumelääkettä lisättiin hoitoon.

Kaikissa tutkimuksissa tehon pääasiallisena mittana oli glykosyloitu hemoglobiini (HbA1c) -nimisen aineen pitoisuuden muutos veressä, mistä voi päätellä, kuinka hyvin veren glukoosipitoisuus on hallinnassa.

Yhtiö on lisäksi tehnyt lisätutkimuksia sen osoittamiseksi, että Ristforin vaikuttavat aineet imeytyvät kehoon samalla tavalla kuin nämä kaksi lääkettä erikseen otettuina.

## **Mitä hyötyä Ristforista on havaittu tutkimuksissa?**

Ristfor oli tehokkaampi kuin pelkkä metformiini. Kun metformiiniin lisättiin 100 mg sitagliptiinia, HbA1c-pitoisuus laski 0,67 % (noin 8,0 %:sta) 24 viikon jälkeen; lumelääkettä lisänä saaneilla potilailla vastaava lasku oli 0,02 %. Sitagliptiinin lisääminen metformiiniin vaikutti samalla tavoin kuin glipitsidin lisääminen. Tutkimuksessa, jossa sitagliptiinia lisättiin glimepiriidiin ja metformiiniin, HbA1c-pitoisuus laski 0,59 % 24 viikon jälkeen. Lumelääkettä vastaavasti saaneilla lisäys oli 0,30 %.

Ensimmäisessä kolmesta lisätutkimuksesta Ristfor oli tehokkaampi kuin pelkkä metformiini tai sitagliptiini. Toisessa tutkimuksessa HbA1c-pitoisuus laski 1,03 % 18 viikon jälkeen potilailla, jotka saivat sitagliptiinia metformiinin ja rosiglitatsonin lisänä; vastaava vähenemä oli 0,31 % lumelääkettä lisänä saaneilla potilailla. HbA1c-pitoisuus laski 0,59 % 24 viikon jälkeen potilailla, jotka saivat sitagliptiinia insuliinin lisänä; vastaava vähenemä oli 0,03 % lumelääkettä lisänä saaneilla potilailla. Tässä ei ollut eroa myös metformiinia ottaneiden potilaiden ja ilman sitä olleiden potilaiden välillä.

## **Mitä riskejä Ristforiin liittyy?**

Ristforista ilmoitettuja vakavia sivuvaikutuksia ovat pankreatiitti (haimatulehdus) ja yliherkkyys (allergiset reaktiot). Hypoglykemiasta saatiin ilmoituksia, kun lääkettä käytettiin sulfonyyliurean kanssa, 13,8 %:lla potilaista ja, kun lääkettä käytettiin insuliinin kanssa, 10,9 %:lla potilaista. Pakkausselosteessa on luettelo kaikista Ristforin ilmoitetuista sivuvaikutuksista.

Ristforia ei saa antaa potilaille, joilla on diabeettinen ketoasidoosi tai diabeettinen prekooma (vaarallisia tiloja, joita voi esiintyä diabeteksen yhteydessä), munuais- tai maksaongelmia, munuusiin mahdollisesti vaikuttavia sairauksia tai sairaus, joka aiheuttaa hapenpuutetta kudoksissa, kuten sydämen tai hengityselinten vajaatoiminta, tai joilla on hiljattain ollut sydäninfarkti. Sitä ei myöskään saa antaa potilaille, jotka käyttävät paljon alkoholia tai ovat alkoholisteja, eikä imettäville naisille. Pakkausselosteessa on luettelo kaikista rajoituksista.

## **Miksi Ristfor on hyväksytty?**

Lääkevalmistekomitea katsoi, että Ristforin hyöty on sen riskejä suurempi ja suositteli myyntiluvan myöntämistä sitä varten.

## **Miten voidaan varmistaa Ristforin turvallinen ja tehokas käyttö?**

Ristforin mahdollisimman turvallisen käytön varmistamiseksi on kehitetty riskinhallintasuunnitelma. Tämän suunnitelman mukaisesti Ristforin valmisteyhteenvetoon ja pakkausselosteeseen on sisällytetty turvallisuustietoa, mukaan lukien terveydenhuollon ammattilaisten ja potilaiden noudatettaviksi tarkoitetut asianmukaiset varotoimet.

## Muita tietoja Ristforista

Euroopan komissio myönsi koko Euroopan unionin alueella voimassa olevan myyntiluvan Ristforia varten 15. maaliskuuta 2010. Tämä myyntilupa perustui Janumet-lääkevalmisteelle vuonna 2008 myönnettyyn myyntilupaan (ns. tietoon perustuva suostumus).

Ristforia koskeva EPAR-arviointilausunto on kokonaisuudessaan EMAn verkkosivustolla osoitteessa [ema.europa.eu/Find\\_medicine/Human\\_medicines/European\\_public\\_assessment\\_reports](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_public_assessment_reports). Lisätietoja Ristfor-hoidosta saa pakkausselosteesta (sisältyy myös EPAR-lausuntoon), lääkäriltä tai apteekista.

Tämä yhteenveto on päivitetty viimeksi 01-2015.