



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Résumé EPAR à l'intention du public

---

### Ristfor

sitagliptine / chlorhydrate de metformine

Le présent document est un résumé du rapport européen public d'évaluation (EPAR) relatif à Ristfor. Il explique de quelle manière l'évaluation du médicament à laquelle le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a procédé l'a conduit à rendre un avis favorable à l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché et à établir ses recommandations relatives aux conditions d'utilisation de Ristfor.

#### Qu'est-ce que Ristfor?

Ristfor est un médicament antidiabétique qui contient deux principes actifs: la sitagliptine et le chlorhydrate de metformine. Il est disponible sous forme de comprimés (50 mg de sitagliptine et 850 mg de chlorhydrate de metformine; 50 mg de sitagliptine et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine).

#### Dans quel cas Ristfor est-il utilisé?

Ristfor est utilisé chez les patients atteints de diabète de type 2 afin d'améliorer le contrôle des taux de glucose (sucre) dans le sang. Il est utilisé en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique dans les cas suivants:

- chez les patients qui ne sont pas contrôlés de façon satisfaisante par la metformine utilisée seule (en tant que médicament antidiabétique);
- chez les patients prenant déjà une association de sitagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés;
- en association avec une sulphonylurée, un agoniste des PPAR gamma tel qu'une thiazolidinédione, ou une insuline (autres types de médicaments antidiabétiques) chez les patients qui ne sont pas contrôlés de manière satisfaisante par la combinaison de ce médicament et de la metformine.

Le médicament n'est délivré que sur ordonnance.



## Comment Ristfor est-il utilisé?

Ristfor est administré deux fois par jour. Le dosage du comprimé à utiliser dépend du dosage des autres médicaments antidiabétiques que le patient prenait auparavant. Si Ristfor est pris avec une sulphonylurée ou une insuline, il faudra probablement diminuer la dose de sulphonylurée ou de l'insuline afin d'éviter l'hypoglycémie (faibles taux de sucre dans le sang).

La dose maximale recommandée de sitagliptine est de 100 mg par jour. Ristfor devrait être absorbé avec de la nourriture afin d'éviter les problèmes d'estomac provoqués par la metformine.

## Comment Ristfor agit-il?

Le diabète de type 2 est une maladie dans laquelle le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline pour contrôler le taux de glucose dans le sang ou dans laquelle l'organisme est incapable d'utiliser l'insuline efficacement. Les principes actifs contenus dans Ristfor, la sitagliptine et le chlorhydrate de metformine, ont chacun un mode d'action différent.

La sitagliptine est un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase -4 (DPP-4). Son mécanisme d'action consiste à bloquer la dégradation des hormones «incrétines» dans l'organisme. Ces hormones sont libérées après un repas et stimulent la production d'insuline par le pancréas. En augmentant le niveau d'hormones incrétines dans le sang, la sitagliptine incite le pancréas à produire plus d'insuline lorsque les taux de glucose dans le sang sont élevés. La sitagliptine n'agit pas lorsque les taux de glucose dans le sang sont faibles. La sitagliptine réduit également la quantité de glucose produite par le foie, en augmentant les taux d'insuline et en abaissant les taux de l'hormone glucagon. La sitagliptine a été autorisée dans l'Union européenne (UE) sous les noms de Januvia et Xelvia depuis 2007 et de Tesavel depuis 2008.

La metformine agit principalement en inhibant la production de glucose et en réduisant son absorption dans l'intestin. La metformine est disponible dans l'UE depuis les années 1950.

L'action des deux principes actifs entraîne une diminution des taux de glucose dans le sang, ce qui contribue au contrôle du diabète de type 2.

## Quelles études ont été menées sur Ristfor?

La sitagliptine seule sous les noms de Januvia/Xelvia/Tesavel peut être utilisée avec la metformine, et aussi avec l'association metformine et sulphonylurée, chez les patients atteints de diabète de type 2. La société a présenté les résultats de trois études concernant Januvia/Xelvia pour conforter l'utilisation de Ristfor chez les patients qui n'avaient pas été contrôlés de manière satisfaisante par leur traitement existant à base de metformine. Deux de ces études ont examiné la sitagliptine comme adjuvant à la metformine: la première l'a comparée avec un placebo (traitement fictif) chez 701 patients, et la seconde avec le glipizide (une sulphonylurée) chez 1 172 patients. La troisième étude a permis de comparer la sitagliptine à un placebo, utilisée en tant que complément au glimépiride (une autre sulphonylurée), avec ou sans metformine, chez 441 patients.

Les résultats de trois études supplémentaires ont été utilisés pour conforter l'usage de Ristfor. La première étude a été effectuée sur 1 091 patients qui n'avaient pas été contrôlés de manière satisfaisante par un régime alimentaire et la pratique d'un exercice physique uniquement et a comparé les effets de Ristfor à ceux de la metformine ou de la sitagliptine seule. La seconde portait sur 278 patients qui n'avaient pas été contrôlés de manière satisfaisante par l'association de la metformine et de la rosiglitazone (un agoniste des PPAR gamma) et a comparé les effets induits par l'addition de la

sitagliptine ou du placebo. La troisième étude portait sur 641 patients qui n'avaient pas été contrôlés de manière satisfaisante par une dose stable d'insuline et dont trois quarts prenaient également de la metformine. Cette étude comparait également les effets induits par l'addition de la sitagliptine ou du placebo.

Dans l'ensemble des études, le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la variation des taux d'une substance dans le sang appelée hémoglobine glycosylée (HbA1c), qui donne une indication de l'efficacité du contrôle du taux de glucose dans le sang.

La société a effectué des études supplémentaires pour montrer que les principes actifs dans Ristfor étaient absorbés dans l'organisme de la même manière que les deux médicaments pris séparément.

### **Quel est le bénéfice démontré par Ristfor au cours des études?**

Ristfor a été plus efficace que la metformine seule. L'addition de 100 mg de sitagliptine à la metformine a réduit les niveaux de HbA1c de 0,67 % (à partir d'environ 8,0 %) après 24 semaines, par rapport à une diminution de 0,02 % chez les patients pour qui un placebo a été ajouté. L'efficacité de la combinaison de la sitagliptine et de la metformine était similaire à celle de l'addition du glipizide. Dans l'étude au cours de laquelle la sitagliptine a été ajoutée au glimépiride et à la metformine, les taux de HbA1c étaient réduits de 0,59 % après 24 semaines, par rapport à une augmentation de 0,30 % chez les patients ayant ajouté un placebo.

Dans la première des trois études supplémentaires, Ristfor a été plus efficace que la metformine ou la sitagliptine seule. Dans la seconde étude, les taux de HbA1c étaient réduits de 1,03 % après 18 semaines chez les patients ayant ajouté la sitagliptine à la metformine et à la rosiglitazone, par rapport à une diminution de 0,31 % chez ceux ayant ajouté un placebo. Finalement, ils étaient réduits de 0,59 % après 24 semaines chez les patients ayant ajouté la sitagliptine à l'insuline, par rapport à une diminution de 0,03 % chez ceux ayant ajouté un placebo. Aucune différence n'a été observée à cet effet entre les patients prenant également de la metformine et ceux n'en prenant pas.

### **Quels est le risque associé à l'utilisation de Ristfor?**

Les effets indésirables graves observés sous Ristfor comprennent la pancréatite (inflammation du pancréas) et l'hypersensibilité (réactions allergiques). L'hypoglycémie a été observée chez 13,8 % des patients dans le cadre d'une association avec une sulphonylurée, et chez 10,9 % des patients dans le cadre d'une association avec de l'insuline. Pour une description complète des effets indésirables observés sous Ristfor, voir la notice.

Ristfor ne doit pas être utilisé non plus chez des patients souffrant d'acidocétose diabétique ou de précoma (états dangereux qui peuvent se produire chez les patients diabétiques), de problèmes rénaux ou hépatiques, d'affections susceptibles de toucher les reins, ou d'une maladie causant une réduction de l'approvisionnement des tissus en oxygène, comme une insuffisance cardiaque ou respiratoire ou une récente attaque cardiaque. Il convient également de ne pas l'utiliser chez des patients qui consomment des quantités excessives d'alcool ou qui sont alcooliques, ou chez les femmes pendant l'allaitement. Pour une liste complète des restrictions, voir la notice.

### **Pourquoi Ristfor a-t-il été approuvé?**

Le CHMP a estimé que les bénéfices de Ristfor sont supérieurs à ses risques et a recommandé l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché pour ce médicament.

## **Quelles sont les mesures prises pour assurer l'utilisation sûre et efficace de Ristfor?**

Un plan de gestion des risques a été élaboré pour s'assurer que Ristfor est utilisé d'une manière aussi sûre que possible. Sur la base de ce plan, des informations de sécurité ont été incluses dans le résumé des caractéristiques du produit et dans la notice de Ristfor, y compris les précautions à observer par les professionnels des soins de santé et les patients.

### **Autres informations relatives à Ristfor:**

La Commission européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'Union européenne pour Ristfor, le 15 mars 2010. Cette autorisation était fondée sur l'autorisation délivrée pour Janumet en 2008 («consentement éclairé»).

L'EPAR complet relatif à Ristfor est disponible sur le site web de l'Agence, sous: [ema.europa.eu/Find/medicine/Human\\_medicines/European\\_public\\_assessment\\_reports](http://ema.europa.eu/Find/medicine/Human_medicines/European_public_assessment_reports). Pour plus d'informations sur le traitement par Ristfor, veuillez consulter la notice (également comprise dans l'EPAR) ou contacter votre médecin ou votre pharmacien.

Dernière mise à jour du présent résumé: 01-2015.