



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## EPAR-samenvatting voor het publiek

---

### Ristfor

sitagliptine / metforminehydrochloride

Dit document is een samenvatting van het Europees openbaar beoordelingsrapport (EPAR) voor Ristfor. Het geeft uitleg over de aanpak van het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) bij de beoordeling van het geneesmiddel, een proces dat tot doel heeft een positief advies voor vergunningverlening en aanbevelingen voor de gebruiksvoorwaarden van Ristfor vast te stellen.

#### **Wat is Ristfor?**

Ristfor is een geneesmiddel tegen diabetes dat de twee werkzame stoffen sitagliptine en metforminehydrochloride bevat. Het is verkrijgbaar in de vorm van tabletten (50 mg sitagliptine / 850 mg metforminehydrochloride; 50 mg sitagliptine / 1 000 mg metforminehydrochloride).

#### **Wanneer wordt Ristfor voorgeschreven?**

Ristfor wordt gebruikt bij patiënten met type 2-diabetes om de bloedglucoseregulatie (bloedsuikerregulatie) te verbeteren. Het middel wordt gebruikt als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging in de volgende gevallen:

- bij patiënten bij wie de bloedsuikerspiegel niet voldoende kan worden gereguleerd met uitsluitend metformine (een middel tegen diabetes);
- bij patiënten die al een combinatie van sitagliptine en metformine in de vorm van afzonderlijke tabletten nemen;
- in combinatie met een sulfonyleureum, een PPAR-gamma-agonist zoals een thiazolidinedion, of insuline (andere middelen tegen diabetes) bij patiënten bij wie de bloedsuikerspiegel niet voldoende kan worden gereguleerd met een dergelijk middel en metformine.

Dit geneesmiddel is uitsluitend op doktersvoorschrift verkrijgbaar.



## Hoe wordt Ristfor gebruikt?

Ristfor wordt tweemaal daags ingenomen. De sterkte van de te gebruiken tablet is afhankelijk van de dosis van de andere geneesmiddelen die de patiënt eerder tegen diabetes innam. Als Ristfor ingenomen wordt in combinatie met een sulfonylureum of insuline moet de dosis van het sulfonylureum of de dosis insuline eventueel worden verlaagd om hypoglykemie (een lage bloedsuikerspiegel) te vermijden.

De maximale dosis sitagliptine bedraagt 100 mg per dag. Ristfor moet tijdens de maaltijd worden ingenomen om te voorkomen dat eventuele door metformine veroorzaakte maagproblemen ontstaan.

## Hoe werkt Ristfor?

Diabetes type 2 is een ziekte waarbij de alveesklier niet voldoende insuline aanmaakt om de suikerspiegel in het bloed onder controle te houden, of waarbij het lichaam niet in staat is de insuline effectief te benutten. De werkzame stoffen van Ristfor, sitagliptine and metforminhydrochloride, werken elk op een verschillende manier.

Sitagliptine is een dipeptidylpeptidase-4-remmer (DPP-4-remmer). Deze stof blokkeert de afbraak van 'incretinehormonen' in het lichaam. Incretinehormonen worden na een maaltijd afgegeven en stimuleren de alveesklier om insuline te produceren. Doordat sitagliptine de incretinehormoonspiegels in het bloed verhoogt, stimuleert het de alveesklier om meer insuline te produceren wanneer de bloedsuikerspiegel hoog is. Sitagliptine werkt niet wanneer de bloedsuikerspiegel laag is. Sitagliptine verlaagt ook de hoeveelheid door de lever aangemaakte glucose, doordat het de insulinespiegels verhoogt en de spiegels van het hormoon glucagon verlaagt. Sitagliptine is in de Europese Unie (EU) sinds 2007 toegelaten onder de naam Januvia en Xelevia en sinds 2008 onder de naam Tesavel.

Metformine werkt voornamelijk door de glucoseproductie te remmen en de absorptie van glucose in het darmkanaal te verlagen. Metformine is al sinds de jaren 1950 verkrijgbaar in de EU.

Doordat beide werkzame stoffen de bloedsuikerspiegel verlagen, kan diabetes type 2 beter onder controle worden gehouden.

## Hoe is Ristfor onderzocht?

Sitagliptine als op zichzelf staande behandeling in de vorm van Januvia/Xelevia/Tesavel kan bij patiënten met type 2-diabetes zowel in combinatie met metformine alleen als met metformine plus een sulfonylureum gebruikt worden. De firma heeft de resultaten van drie studies naar Januvia/Xelevia ingediend ter onderbouwing van het gebruik van Ristfor bij patiënten bij wie de bloedsuikerspiegel niet voldoende gereguleerd kon worden met hun lopende metforminebehandeling. In twee van de studies werd gekeken naar sitagliptine als aanvullende behandeling op metformine: in de eerste werd het bij 701 patiënten vergeleken met placebo (een schijnbehandeling) en in de tweede werd het bij 1 172 patiënten vergeleken met glipizide (een sulfonylureum). In de derde studie onder 441 patiënten werd sitagliptine vergeleken met placebo, als aanvullende behandeling op glimpiride (een ander sulfonylureum), al dan niet in combinatie met metformine.

De resultaten van nog drie studies dienden als onderbouwing van het gebruik van Ristfor. De eerste betrof 1 091 patiënten bij wie de bloedsuikerspiegel niet voldoende gereguleerd kon worden met een dieet en lichaamsbeweging alleen en vergeleek het effect van Ristfor met dat van metformine of sitagliptine alleen. De tweede betrof 278 patiënten bij wie de bloedsuikerspiegel niet voldoende gereguleerd kon worden met de combinatie van metformine en rosiglitazon (een PPAR-gamma-

agonist), en vergeleek de effecten van toevoeging van sitagliptine of placebo. De derde studie betrof 641 patiënten bij wie de bloedsuikerspiegel niet voldoende gereguleerd kon worden met een stabiele dosis insuline; 75% van deze patiënten nam eveneens metformine. In deze studie werden eveneens de effecten van toevoeging van sitagliptine of placebo vergeleken.

In alle onderzoeken was de belangrijkste graadmeter voor de werkzaamheid de verandering in de bloedspiegel van geglycosyleerde (versuikerde) hemoglobine (HbA1c), die een indicatie geeft van hoe goed de bloedsuikerspiegel wordt gereguleerd.

De firma voerde aanvullende studies uit om aan te tonen dat de werkzame stoffen in Ristfor op dezelfde manier door het lichaam opgenomen worden als wanneer deze afzonderlijk worden toegediend.

## **Welke voordelen bleek Ristfor tijdens de studies te hebben?**

Ristfor was werkzamer dan metformine alleen. De toevoeging van 100 mg sitagliptine aan metformine verlaagde de HbA1c-spiegel na 24 weken met 0,67% (van ongeveer 8,0%), vergeleken met een daling van 0,02% bij patiënten die placebo als aanvulling kregen. De werkzaamheid van toevoeging van sitagliptine aan metformine was vergelijkbaar met die van glipizide als toevoeging. In de studie waarin sitagliptine werd toegevoegd aan glimepiride en metformine was de HbA1c-spiegel na 24 weken 0,59% lager, vergeleken met een toename van 0,30% bij patiënten bij wie placebo aan de behandeling was toegevoegd.

In de eerste van de overige drie studies was Ristfor effectiever dan metformine of sitagliptine alleen. In de tweede leidde toevoeging van sitagliptine aan metformine en rosiglitazon na 18 weken tot een verlaging van de HbA1c-spiegel met 1,03%, vergeleken met een daling van 0,31% bij patiënten die placebo als aanvullende behandeling kregen. Tot slot leidde toevoeging van sitagliptine aan insuline na 24 weken tot een verlaging van de HbA1c-spiegel met 0,59%, vergeleken met een daling van 0,03% bij patiënten die placebo als aanvullende behandeling kregen. Er was geen verschil in werkzaamheid tussen patiënten die al dan niet eveneens metformine innamen.

## **Welke risico's houdt het gebruik van Ristfor in?**

Tot de gemelde ernstige bijwerkingen van Ristfor behoren pancreatitis (ontsteking van de alvleesklier) en overgevoeligheid (allergische reacties). Hypoglykemie werd gemeld bij gebruik in combinatie met een sulfonylureum bij 13,8% van de patiënten; bij gebruik in combinatie met insuline werd dit gemeld bij 10,9% van de patiënten. Zie de bijsluiter voor het volledige overzicht van alle gerapporteerde bijwerkingen van Ristfor.

Ristfor mag ook niet worden gebruikt bij patiënten met diabetische ketoacidose of diabetisch precoma (gevaarlijke aandoeningen die zich bij diabetes kunnen voordoen), nier- of leverproblemen, aandoeningen waarbij de nieren betrokken zijn, of een ziekte als gevolg waarvan de zuurstoftoevoer naar weefsel afneemt, zoals hart- of longfalen of een recente hartaanval. Het mag evenmin gebruikt worden bij patiënten die excessieve hoeveelheden alcohol consumeren of alcoholist zijn noch bij vrouwen die borstvoeding geven. Zie de bijsluiter voor de volledige beschrijving van de beperkende voorwaarden.

## **Waarom is Ristfor goedgekeurd?**

Het CHMP heeft geconcludeerd dat de voordelen van Ristfor groter zijn dan de risico's, en heeft geadviseerd een vergunning te verlenen voor het in de handel brengen van dit middel.

## **Welke maatregelen worden er genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van Ristfor te waarborgen?**

Om een zo veilig mogelijk gebruik van Ristfor te waarborgen, is een risicobeheerplan opgesteld. Op basis van dit plan is in de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter van Ristfor veiligheidsinformatie opgenomen, onder andere over de gepaste voorzorgsmaatregelen die professionele zorgverleners en patiënten moeten nemen.

## **Overige informatie over Ristfor**

De Europese Commissie heeft op 15 maart 2010 een in de hele EU geldige vergunning voor het in de handel brengen van Ristfor verleend. Deze toestemming was gebaseerd op de vergunning die in 2008 werd toegekend aan Janumet (met toestemming van de vergunninghouder).

Het volledige EPAR voor Ristfor is te vinden op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European public assessment reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20public%20assessment%20reports). Lees de bijsluiter (ook onderdeel van het EPAR) of neem contact op met uw arts of apotheker voor meer informatie over de behandeling met Ristfor.

Deze samenvatting is voor het laatst bijgewerkt in 01-2015.