



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Sammanfattning av EPAR för allmänheten

---

### Ristfor

#### sitagliptin/metforminhydroklorid

Detta är en sammanfattning av det offentliga europeiska utredningsprotokollet (EPAR) för Ristfor. Det förklarar hur kommittén för humanläkemedel (CHMP) bedömt läkemedlet och hur den kommit fram till sitt ställningstagande om att bevilja godkännande för försäljning och sina rekommendationer om hur läkemedlet ska användas.

#### Vad är Ristfor?

Ristfor är ett läkemedel som innehåller två aktiva substanser, sitagliptin och metforminhydroklorid. Det finns som tabletter (50 mg sitagliptin och 850 mg metforminhydroklorid; 50 mg sitagliptin och 1 000 mg metforminhydroklorid).

#### Vad används Ristfor för?

Ristfor används vid behandling av patienter med typ 2-diabetes för att förbättra blodsockerkontrollen. Det ges som tillägg till kost och motion

- till patienter som inte kontrolleras tillräckligt med enbart metformin (ett diabetesläkemedel),
- till patienter som redan tar en kombination av sitagliptin och metformin som separata tabletter,
- i kombination med en sulfonureid, en PPAR $\gamma$ -agonist som till exempel en tiazolidindion, eller insulin (andra typer av diabetesläkemedel) till patienter vars sjukdom inte kontrolleras tillräckligt med enbart detta läkemedel och metformin.

Läkemedlet är receptbelagt.



## Hur används Ristfor?

Ristfor tas två gånger dagligen. Vilken tablettstyrka som ska användas beror på dosen av de andra diabetesläkemedel som patienten tagit tidigare. Om Ristfor tas tillsammans med en sulfonureid eller insulin kan sulfonureid- eller insulindosen behöva sänkas för att undvika hypoglykemi (lågt blodsocker).

Högsta dos av sitagliptin är 100 mg en gång dagligen. Ristfor ska tas tillsammans med föda för att man ska undvika eventuella magbesvär som orsakas av metformin.

## Hur verkar Ristfor?

Typ 2-diabetes är en sjukdom vid vilken bukspottkörteln inte producerar tillräckligt med insulin för att kontrollera blodsockernivån eller när kroppen inte kan använda insulinet effektivt. De aktiva substanserna i Ristfor, sitagliptin och metforminhydroklorid, verkar på olika sätt.

Sitagliptin är en dipeptidylpeptidas -4 (DPP-4)-hämmare. Den verkar genom att blockera nedbrytningen av de så kallade inkretinhormonerna i kroppen. Dessa hormoner frigörs efter en måltid och stimulerar bukspottkörtelns produktion av insulin. Genom att sitagliptin ger en högre halt av inkretinhormoner i blodet stimuleras bukspottkörteln till att producera mer insulin när blodsockernivån är hög. Sitagliptin har ingen effekt när blodsockret är lågt. Sitagliptin sänker också den mängd blodsocker som produceras av levern genom att höja insulinnivåerna och sänka nivåerna av hormonet glukagon. Sitagliptin har varit godkänt i EU under namnen Januvia och Xelevia sedan 2007 och under namnet Tesavel sedan 2008.

Metformin verkar främst genom att hämma blodsockerproduktionen och minska upptaget i tarmen. Metformin har funnits i EU sedan 1950-talet.

Till följd av effekten av dessa båda aktiva substanser sänks blodsockernivåerna och detta bidrar till att kontrollera typ 2-diabetes.

## Hur har Ristfors effekt undersökts?

Sitagliptin kan ges ensamt som Januvia/Xelevia/Tesavel tillsammans med metformin och tillsammans med både metformin och en sulfonureid till patienter med typ 2-diabetes. Företaget lade fram resultaten av tre studier av Januvia/Xelevia för att stödja användningen av Ristfor hos patienter vars blodsocker inte kontrollerades tillräckligt med pågående metforminbehandling. I två av studierna undersöktes sitagliptin som tillägg till metformin. I den första jämfördes sitagliptin med placebo (overksam behandling) hos 701 patienter, i den andra med glipizid (en sulfonureid) hos 1 172 patienter. I den tredje studien jämfördes sitagliptin med placebo då det gavs som tilläggsbehandling till glimepirid (en annan sulfonureid), med eller utan metformin till 441 patienter.

Resultaten av tre ytterligare studier användes för att stödja användningen av Ristfor. I den första, som omfattade 1 091 patienter som inte kontrollerades tillräckligt väl med enbart kost och motion, jämfördes effekten av Ristfor med effekten av enbart metformin eller sitagliptin. I den andra, som omfattade 278 patienter som inte kontrollerades tillräckligt väl med kombinationen av metformin och rosiglitazon (en PPAR-gamma-agonist), jämfördes effekterna av tillägg av sitagliptin eller placebo. Den tredje studien omfattade 641 patienter som inte kontrollerades tillräckligt väl med en stabil insulindos. Av dessa patienter fick tre fjärdedelar också metformin. I denna studie jämfördes också effekterna av sitagliptin eller placebo som tillägg.

I samtliga studier var huvudeffektmaatet förändringen av nivåerna i blodet av ämnet glykosylerat hemoglobin (HbA1c), som visar hur väl blodsockernivåerna kontrolleras.

Företaget genomförde ytterligare studier för att visa att de aktiva substanserna i Ristfor tas upp av kroppen på samma sätt som när de två läkemedlen ges var för sig.

## **Vilken nytta har Ristfor visat vid studierna?**

Ristfor var effektivare än enbart metformin. Tillägg av 100 mg sitagliptin till metformin minskade nivåerna av HbA1c med 0,67 procent (från cirka 8,0 procent) efter 24 veckor, jämfört med en minskning med 0,02 procent hos patienterna som fick tillägg av placebo. Att lägga till sitagliptin till metformin hade liknande effekt som att lägga till glipizid. I den studie där sitagliptin gavs som tillägg till glimepirid och metformin minskade nivåerna av HbA1c med 0,59 procent efter 24 veckor jämfört med en ökning med 0,30 procent hos patienterna som fick tillägg av placebo.

I den första av de tre ytterligare studierna var Ristfor effektivare än enbart metformin eller sitagliptin. I den andra minskade nivåerna av HbA1c med 1,03 procent efter 18 veckor hos patienter som fick sitagliptin som tillägg till metformin och rosiglitazon, jämfört med en minskning på 0,31 procent hos dem som fick placebo som tillägg. Slutligen minskade nivåerna med 0,59 procent efter 24 veckor hos patienter som fick sitagliptin som tillägg till insulin, jämfört med en minskning på 0,03 procent hos dem som fick placebo som tillägg. Det fanns ingen skillnad när det gällde denna effekt mellan patienter som också fick metformin och dem som inte fick metformin.

## **Vilka är riskerna med Ristfor?**

Allvarliga biverkningar som rapporterats för Ristfor är bland annat pankreatit (inflammation i bukspottkörteln) och överkänslighet (allergiska reaktioner). Hypoglykemi (lågt blodsocker) har rapporterats hos 13,8 procent av patienterna som fått Ristfor i kombination med en sulfonureid och hos 10,9 procent av patienterna som fått Ristfor i kombination med insulin. En fullständig förteckning över biverkningar som rapporterats för Ristfor finns i bipacksedeln.

Ristfor får inte ges till patienter som har diabetesketoacidosis eller diabetesprekoma (farliga tillstånd som kan uppträda vid diabetes), njur- eller leverproblem, tillstånd som kan påverka njurarna eller en sjukdom som ger minskad tillförsel av syre till vävnaderna, till exempel hjärt- eller lungsvikt eller en nyligen inträffad hjärtattack. Det får inte heller ges till patienter som dricker mycket stora mängder alkohol eller är alkoholister eller till ammande kvinnor. En fullständig förteckning över restriktioner finns i bipacksedeln.

## **Varför har Ristfor godkänts?**

CHMP fann att nyttan med Ristfor är större än riskerna och rekommenderade att Ristfor skulle godkännas för försäljning.

## **Vad görs för att garantera säker och effektiv användning av Ristfor?**

En riskhanteringsplan har tagits fram för att se till att Ristfor används så säkert som möjligt. I enlighet med denna plan har säkerhetsinformation tagits med i produktresumén och bipacksedeln för Ristfor. Där anges också lämpliga försiktighetsåtgärder som vårdpersonal och patienter ska vidta.

## **Mer information om Ristfor**

Den 15 mars 2010 beviljade Europeiska kommissionen ett godkännande för försäljning av Ristfor som gäller i hela EU. Godkännandet baserades på det godkännande som beviljades för Janumet 2008 (informerat samtycke).

EPAR finns i sin helhet på EMA:s webbplats [ema.europa.eu/Find\\_medicine/Human\\_medicines/European public assessment reports](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_public_assessment_reports). Mer information om behandling med Ristfor finns i bipacksedeln (ingår också i EPAR). Du kan också kontakta din läkare eller apotekspersonal.

Denna sammanfattning uppdaterades senast 05-2015.