



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Souhrn zprávy EPAR

---

# Ristfor

sitagliptinum / metformini hydrochloridum

Tento dokument je souhrnem Evropské veřejné zprávy o hodnocení (European Public Assessment Report, EPAR) pro přípravek Ristfor. Objasňuje, jakým způsobem Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) vyhodnotil tento přípravek, aby mohl vypracovat své stanovisko k vydání rozhodnutí o registraci a doporučení ohledně podmínek používání přípravku Ristfor.

## Co je Ristfor?

Ristfor je antidiabetikum, které obsahuje dvě léčivé látky — sitagliptin a metformin hydrochlorid. Je k dispozici ve formě tablet (50 mg sitagliptinu a 850 mg metformin hydrochloridu; 50 mg sitagliptinu a 1 000 mg metformin hydrochloridu).

## K čemu se přípravek Ristfor používá?

Přípravek Ristfor se používá u pacientů s diabetem 2. typu ke zlepšení kontroly hladiny glukózy (cukru) v krvi. Používá se v kombinaci s dietou a cvičením v těchto případech:

- u pacientů, u nichž není dosahováno uspokojivé kontroly onemocnění při podávání samotného metforminu (jiného typu antidiabetika),
- u pacientů, kteří již užívají kombinaci sitagliptinu a metforminu ve formě samostatných tablet,
- v kombinaci se sulfonyleureou, agonistou PPAR $\gamma$ , jako je například thiazolidinedion, nebo s inzulínem (jinými typy antidiabetik) u pacientů, u nichž není při podávání daného léčiva a metforminu dosahováno uspokojivé kontroly onemocnění.

Výdej tohoto léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.



## Jak se přípravek Ristfor používá?

Přípravek Ristfor se užívá dvakrát denně. Síla podávaných tablet závisí na dávkách jiných antidiabetik, které pacient užíval dříve. Pokud se přípravek Ristfor podává v kombinaci se sulfonylureou nebo inzulinem, může být v zájmu zamezení hypoglykemie (nízké hladiny cukru v krvi) nutné snížit dávku sulfonylurey nebo inzulinu.

Maximální dávka sitagliptinu je 100 mg denně. Přípravek Ristfor by se měl užívat spolu s jídlem, aby se zabránilo jakýmkoli žaludečním potížím způsobeným metforminem.

## Jak přípravek Ristfor působí?

Diabetes 2. typu je onemocnění, při kterém se ve slinivce břišní nevytváří dostatečné množství inzulinu k tomu, aby bylo možné kontrolovat hladinu glukózy v krvi, nebo při kterém lidské tělo nedokáže inzulin účinně využívat. Léčivé látky v přípravku Ristfor, sitagliptin a metformin hydrochlorid, se liší mechanismem účinku.

Sitagliptin je inhibitor dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4). Působí tak, že blokuje rozpad „inkretinových“ hormonů v těle. Tyto hormony se uvolňují po jídle a stimulují produkci inzulinu ve slinivce břišní. Pokud je hladina glukózy v krvi vysoká, zvýšením hladin inkretinových hormonů v krvi sitagliptin stimuluje slinivku k produkci většího množství inzulinu. Pokud je hladina glukózy v krvi nízká, sitagliptin neúčinkuje. Sitagliptin také snižuje množství glukózy vytvářené játry tím, že zvyšuje hladinu inzulinu a snižuje hladinu hormonu glukagonu. Sitagliptin je v Evropské unii registrován od roku 2007 pod názvem Januvia či Xelevia a od roku 2008 pod názvem Tesavel.

Metformin působí zejména prostřednictvím potlačování tvorby glukózy a snížení míry jejího vstřebávání ve střevěch. Metformin je v EU dostupný od 50. let 20. století.

V důsledku působení obou léčivých látek dochází ke snížení hladiny glukózy v krvi, což napomáhá kontrolovat diabetes 2. typu.

## Jak byl přípravek Ristfor zkoumán?

Sitagliptin používaný samostatně pod názvem Januvia/Xelevia/Tesavel může být u pacientů s diabetem 2. typu užíván jak v kombinaci s metforminem, tak v kombinaci s metforminem a sulfonylureou. Na podporu použití přípravku Ristfor u pacientů, u nichž nebylo dosahováno uspokojivé kontroly onemocnění pomocí jejich stávající léčby metforminem, předložila společnost výsledky tří studií přípravků Januvia/Xelevia. Dvě z těchto studií zkoumaly sitagliptin jako doplněk k metforminu: první jej srovnávala s placebem (léčbou neúčinným přípravkem) u 701 pacientů a druhá s glipizidem (sulfonylureou) u 1 172 pacientů. Třetí studie srovnávala u 441 pacientů sitagliptin s placebem při jejich podávání jako doplněk ke glimepiridu (další sulfonyluree) v kombinaci s metforminem nebo bez něj.

Na podporu použití přípravku Ristfor byly využity výsledky dalších tří studií. Do první studie bylo zařazeno 1 091 pacientů, u nichž nebylo dosahováno uspokojivé kontroly onemocnění pouze dietou a cvičením, přičemž tato studie srovnávala účinky přípravku Ristfor s účinky samostatně podávaného metforminu nebo sitagliptinu. Do druhé studie bylo zařazeno 278 pacientů, u nichž nebylo dosahováno uspokojivé kontroly onemocnění kombinací metforminu a rosiglitazonu (agonisty PPAR $\gamma$ ). Tato studie srovnávala účinky doplnění sitagliptinu s účinky doplnění placeba. Do třetí studie bylo zařazeno 641 pacientů, u nichž nebylo dosahováno uspokojivé kontroly onemocnění podáváním stabilní dávky

inzulinu, přičemž tři čtvrtiny z nich užívali rovněž metformin. Tato studie porovnávala také účinky doplnění sitagliptinu s účinky doplnění placeba.

Ve všech studiích byla hlavním měřítkem účinnosti změna hladiny látky nazývané glykosylovaný hemoglobin (HbA1c) v krvi, neboť tato látka je ukazatelem toho, jak dobře je kontrolována hladina glukózy v krvi.

Společnost provedla další studie s cílem prokázat, že léčivé látky v přípravku Ristfor se v těle vstřebávají stejným způsobem jako obě léčiva podávaná samostatně.

## **Jaký přínos přípravku Ristfor byl prokázán v průběhu studií?**

Přípravek Ristfor byl účinnější než metformin podávaný samostatně. Doplnění 100 mg sitagliptinu k metforminu snížilo po 24 týdnech léčby hladinu HbA1c o 0,67 % (z původní hodnoty přibližně 8,0 %), zatímco při doplnění placeba došlo k jejímu poklesu o 0,02 %. Účinnost doplnění sitagliptinu k metforminu byla podobná jako při doplnění glipizidu. Ve studii, ve které byl sitagliptin doplněn ke glimepiridu a metforminu, byla hladina HbA1c po 24 týdnech léčby snížena o 0,59 %, zatímco při doplnění placeba došlo k jejímu zvýšení o 0,30 %.

V první z dalších tří studií byl přípravek Ristfor účinnější než samostatně podávaný metformin či sitagliptin. Ve druhé studii byla hladina HbA1c po 18 týdnech léčby snížena o 1,03 % u pacientů, kterým byl k metforminu a rosiglitazonu doplněn sitagliptin, ve srovnání s jejím poklesem o 0,31 % u pacientů, u nichž bylo jako doplněk použito placebo. Po 24 týdnech léčby byla hladina HbA1c snížena o 0,59 % u pacientů, kterým byl k inzulinu doplněn sitagliptin, ve srovnání s jejím poklesem o 0,03 % u pacientů, u nichž bylo jako doplněk použito placebo. Neprokázal se žádný rozdíl tohoto účinku mezi pacienty, kteří zároveň užívali metformin, a pacienty, kteří ho neužívali.

## **Jaká rizika jsou spojena s přípravkem Ristfor?**

Mezi závažné nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s přípravkem Ristfor patří pankreatitida (zánět slinivky břišní) a hypersenzitivita (alergické reakce). Hlášena byla také hypoglykemie, a sice při podávání přípravku v kombinaci se sulfonylureou u 13,8 % pacientů a v kombinaci s inzulinem u 10,9 % pacientů. Úplný seznam nežádoucích účinků hlášených v souvislosti s přípravkem Ristfor je uveden v příbalové informaci.

Přípravek Ristfor nesmí užívat pacienti s diabetickou ketoacidózou nebo diabetickým prekómatem (nebezpečnými stavy, které se mohou vyskytnout u diabetu), s ledvinovými či jaterními potížemi, s onemocněními, která mohou postihnout ledviny, či s onemocněními, která způsobují omezený přísun kyslíku do tkání, jako je srdeční selhání, selhání plic či nedávno prodělaný infarkt. Přípravek nesmí užívat ani pacienti, kteří konzumují nadměrné množství alkoholu nebo jsou alkoholiky, ani kojící ženy. Úplný seznam omezení je uveden v příbalové informaci.

## **Na základě čeho byl přípravek Ristfor schválen?**

Výbor CHMP rozhodl, že přínosy přípravku Ristfor převyšují jeho rizika, a proto doporučil, aby mu bylo uděleno rozhodnutí o registraci.

## **Jaká opatření jsou uplatňována k zajištění bezpečného a účinného používání přípravku Ristfor?**

K zajištění co nejbezpečnějšího používání přípravku Ristfor byl vypracován plán řízení rizik. Na základě tohoto plánu byly do souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace přípravku Ristfor zahrnuty informace o bezpečnosti, včetně příslušných opatření, která by měli dodržovat zdravotničtí pracovníci i pacienti.

### **Další informace o přípravku Ristfor:**

Evropská komise udělila rozhodnutí o registraci přípravku Ristfor platné v celé Evropské unii dne 15. března 2010. Tato registrace vycházela z registrace, která byla udělena v roce 2008 přípravku Janumet („informovaný souhlas“).

Plné znění zprávy EPAR pro přípravek Ristfor je k dispozici na internetových stránkách agentury na adrese [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European public assessment reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20public%20assessment%20reports). Další informace o léčbě přípravkem Ristfor naleznete v příbalové informaci (rovněž součástí zprávy EPAR) nebo se obraťte na svého lékaře či lékárníka.

Tento souhrn byl naposledy aktualizován v 01-2015.