



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Resumo do EPAR destinado ao público

---

### Ristfor

sitagliptina / cloridrato de metformina

Este é um resumo do Relatório Público Europeu de Avaliação (EPAR) relativo ao Ristfor. O seu objetivo é explicar o modo como o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) avaliou o medicamento a fim de emitir um parecer favorável à concessão de uma autorização de introdução no mercado, bem como as suas recomendações sobre as condições de utilização do Ristfor.

#### O que é o Ristfor?

O Ristfor é um medicamento para o tratamento da diabetes que contém duas substâncias ativas, a sitagliptina e o cloridrato de metformina. Encontra-se disponível na forma de comprimidos (50 mg de sitagliptina / 850 mg de cloridrato de metformina; e 50 mg de sitagliptina / 1000 mg de cloridrato de metformina).

#### Para que é utilizado o Ristfor?

O Ristfor é utilizado no tratamento de doentes com diabetes de tipo 2 para melhorar o controlo dos níveis de glicose (açúcar) no sangue. É utilizado em associação com dieta e exercício físico das seguintes formas:

- em doentes não controlados de forma satisfatória com metformina (um medicamento para a diabetes) em monoterapia (isoladamente);
- em doentes que já tomam uma associação de sitagliptina e metformina, em comprimidos separados;
- em associação com uma sulfonilureia, um agonista do PPAR-gama (como uma tiazolidinediona) ou com insulina (outros tipos de medicamentos para o tratamento da diabetes) em doentes não controlados de forma satisfatória com cada um destes medicamentos e metformina.

O medicamento só pode ser obtido mediante receita médica.



## Como se utiliza o Ristfor?

O Ristfor é tomado duas vezes ao dia. A dosagem do comprimido depende da dose dos outros medicamentos para a diabetes que o doente estava a tomar anteriormente. Se o Ristfor for tomado com uma sulfonilureia ou com insulina, poderá ser necessário reduzir a dose da sulfonilureia ou de insulina, a fim de evitar o risco de hipoglicemia (níveis baixos de açúcar no sangue).

A dose máxima de sitagliptina é de 100 mg ao dia. O Ristfor deve ser tomado com alimentos para evitar eventuais problemas de estômago causados pela metformina.

## Como funciona o Ristfor?

A diabetes de tipo 2 é uma doença na qual o pâncreas não produz insulina suficiente para controlar os níveis de glicose no sangue ou em que o organismo não é capaz de utilizar a insulina de forma eficaz. As substâncias ativas do Ristfor, a sitagliptina e o cloridrato de metformina, têm mecanismos de ação diferentes.

A sitagliptina é um inibidor da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4). Atua bloqueando a degradação das hormonas «incretinas» no organismo. Estas hormonas são libertas após as refeições e estimulam a produção de insulina pelo pâncreas. Ao aumentar os níveis de hormonas incretinas no sangue, a sitagliptina estimula o pâncreas a produzir mais insulina quando os níveis de glicose no sangue estão elevados. A sitagliptina não atua quando os níveis de glicose no sangue estão baixos. A sitagliptina reduz igualmente a quantidade de glicose produzida pelo fígado, através do aumento dos níveis de insulina e da redução dos níveis da hormona glucagom. A sitagliptina está autorizada na União Europeia sob a designação de Januvia e Xelevia desde 2007, e de Tesavel, desde 2008.

A metformina funciona principalmente através da inibição da produção de glicose e da redução da sua absorção no intestino. A metformina encontra-se disponível na UE desde a década de 1950.

O resultado da ação de ambas as substâncias ativas é a redução dos níveis de glicose no sangue, o que ajuda a controlar a diabetes de tipo 2.

## Como foi estudado o Ristfor?

A sitagliptina com a designação de Januvia/Xelevia/Tesavel pode ser utilizada com metformina, bem como com metformina e uma sulfonilureia, em doentes com diabetes de tipo 2. Para sustentar a utilização do Ristfor, a empresa apresentou os resultados de três estudos de Januvia/Xelevia realizados em doentes não controlados de forma satisfatória com o tratamento em curso com metformina. Dois dos estudos compararam a sitagliptina como adjuvante da metformina: o primeiro, com placebo (tratamento simulado), em 701 doentes, e o segundo, com glipizida (uma sulfonilureia), em 1172 doentes. O terceiro estudo comparou a sitagliptina com placebo quando utilizada como adjuvante da glimepirida (outra sulfonilureia), com ou sem metformina, em 441 doentes.

Os resultados de três estudos complementares foram utilizados para sustentar a utilização do Ristfor. O primeiro incluiu 1091 doentes não adequadamente controlados apenas com dieta e exercício e comparou os efeitos do Ristfor com os da metformina ou da sitagliptina em monoterapia. O segundo incluiu 278 doentes não controlados de forma satisfatória com a associação de metformina e rosiglitazona (um agonista do PPAR-gama) e comparou os efeitos da adição de sitagliptina ou de placebo. O terceiro incluiu 641 doentes não controlados de forma satisfatória com uma dose estável de insulina, três quartos dos quais tomavam também metformina. O estudo comparou também os efeitos da adição de sitagliptina ou de placebo.

Em todos os estudos, o principal parâmetro de eficácia foi a alteração do nível de uma substância no sangue denominada hemoglobina glicosilada (HbA1c), que dá uma indicação sobre o nível de controlo da glicose no sangue.

A empresa realizou estudos complementares para demonstrar que as substâncias ativas do Ristfor são absorvidas pelo organismo da mesma forma que as duas substâncias tomadas separadamente.

### **Qual o benefício demonstrado pelo Ristfor durante os estudos?**

O Ristfor foi mais eficaz do que a metformina em monoterapia. A adição de 100 mg de sitagliptina à metformina reduziu os níveis de HbA1c em 0,67 % (de um valor de cerca de 8,0 %) após 24 semanas, em comparação com uma redução de 0,02 % nos doentes que adicionaram placebo. A eficácia da adição de sitagliptina à metformina foi semelhante à da adição de glipizida. No estudo em que a sitagliptina foi associada à glimepirida e à metformina, os níveis de HbA1c foram reduzidos em 0,59 % após 24 semanas, em comparação com um aumento de 0,30 % nos doentes que adicionaram placebo.

No primeiro dos três estudos complementares, o Ristfor foi mais eficaz do que a metformina ou a sitagliptina em monoterapia. No segundo estudo, após 18 semanas de tratamento, os níveis de HbA1c foram reduzidos em 1,03 % nos doentes que adicionaram a sitagliptina à metformina e à rosiglitazona, em comparação com uma redução de 0,31 % nos doentes que adicionaram um placebo. Por fim, após 24 semanas de tratamento, os níveis de HbA1c foram reduzidos em 0,59 % nos doentes que adicionaram a sitagliptina à insulina, em comparação com uma redução de 0,03 % nos doentes que adicionaram placebo. Não se registaram diferenças nos efeitos entre os doentes que também tomaram metformina e os que não a tomaram.

### **Qual é o risco associado ao Ristfor?**

Foram comunicados efeitos secundários graves associados ao uso do Ristfor, nomeadamente pancreatite (inflamação do pâncreas) e hipersensibilidade (reações alérgicas). Foi observada hipoglicemia em 13,8 % dos doentes que usaram o Ristfor em associação com uma sulfonilureia e em 10,9 % dos que o tomaram em associação com insulina. Para a lista completa dos efeitos secundários comunicados relativamente ao Ristfor, consulte o Folheto Informativo.

O seu uso está contraindicado em doentes com cetoacidose diabética ou pré-coma diabético (situações perigosas que podem surgir na diabetes), problemas de rins ou de fígado, afeções com potencial para alterar a função renal, ou doenças que provoquem uma redução do fornecimento de oxigénio aos tecidos, tais como insuficiência respiratória ou cardíaca ou ataque cardíaco recente. É ainda contraindicado em doentes que apresentem consumo excessivo de álcool ou alcoolismo e em mulheres lactantes. Para a lista completa de restrições de utilização, consulte o Folheto Informativo.

### **Por que foi aprovado o Ristfor?**

O CHMP concluiu que os benefícios do Ristfor são superiores aos seus riscos e recomendou a concessão de uma autorização de introdução no mercado para o medicamento.

### **Que medidas estão a ser adotadas para garantir a utilização segura e eficaz do Ristfor?**

Foi desenvolvido um plano de gestão dos riscos para garantir a utilização segura do Ristfor. Com base neste plano, foram incluídas informações de segurança no Resumo das Características do Medicamento

e no Folheto Informativo do Ristfor, incluindo as precauções apropriadas a observar pelos profissionais de saúde e pelos doentes.

### **Outras informações sobre o Ristfor:**

Em 15 de março de 2010, a Comissão Europeia concedeu uma Autorização de Introdução no Mercado, válida para toda a União Europeia, para o medicamento Ristfor. Esta autorização teve por base a autorização concedida para o medicamento Janumet em 2008 («consentimento informado»).

O EPAR completo relativo ao Ristfor pode ser consultado no sítio Internet da Agência em: [ema.europa.eu/Find\\_medicine/Human\\_medicines/European\\_public\\_assessment\\_reports](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_public_assessment_reports). Para mais informações sobre o tratamento com o Ristfor, leia o Folheto Informativo (também parte do EPAR) ou contacte o seu médico ou farmacêutico.

Este resumo foi atualizado pela última vez em 01-2015.