

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

EPAR kopsavilkums plašākai sabiedrībai

Ristfor

sitagliptīns/metformīna hidrohlorīds

Šis ir Eiropas Publiskā novērtējuma ziņojuma (EPAR) kopsavilkums par *Ristfor*. Tajā ir paskaidrots, kā Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP) novērtēja šīs zāles, pirms sniegt pozitīvu atzinumu par reģistrācijas apliecības piešķiršanu un ieteikumus par *Ristfor* lietošanu.

Kas ir *Ristfor*?

Ristfor ir pret diabēta zāles, kas satur divas aktīvās vielas: sitagliptīnu un metformīna hidrohlorīdu. Tās ir pieejamas tabletēs (50 mg sitagliptīna/850 mg metformīna hidrohlorīda un 50 mg sitagliptīna/1,000 mg metformīna hidrohlorīda).

Kāpēc lieto *Ristfor*?

Ristfor lieto otrā tipa diabēta pacientu ārstēšanā, lai uzlabotu glikozes (cukura) līmeņa kontroli asinīs. Tās tiek lietotas papildus diētai un fiziskām aktivitātēm šādā veidā:

- pacientiem, kuru stāvokli nevar pietiekami kontrolēt tikai ar metformīnu (pret diabēta zālēm);
- pacientiem, kuri jau lieto sitagliptīna un metformīna kombināciju atsevišķu tablešu veidā;
- kombinācijā ar sulfonilurīnvielu, kas ir PPAR–gamma agonists, piemēram, tiazolidīndionu vai insulīnu (citām pret diabēta zālēm) pacientiem, kuru slimību nevar atbilstoši kontrolēt ar šīm zālēm un metformīnu.

Šīs zāles var iegādāties tikai pret recepti.

Kā lieto *Ristfor*?

Ristfor lieto divreiz dienā. Lietojamās tabletes stiprums ir atkarīgs no citu pretdiabēta zāļu devas, ko pacients lietojis iepriekš. Ja *Ristfor* lieto ar sulfonilurīnvielu vai insulīnu, sulfonilurīnvielas vai insulīna deva, iespējams, jāsamazina, lai izvairītos no hipoglikēmijas (pazemināta cukura līmeņa asinīs).

Maksimālā sitagliptīna deva ir 100 mg dienā. *Ristfor* jālieto kopā ar ēdienu, lai izvairītos no metformīna izraisītiem gremošanas traucējumiem.

Kā *Ristfor* darbojas?

Otrā tipa cukura diabēts ir slimība, kuras gadījumā aizkuņģa dziedzeris nesintezē pietiekami daudz insulīna, lai kontrolētu glikozes līmeni asinīs, vai kad organisms nespēj insulīnu izmantot efektīvi. *Ristfor* aktīvajām vielām — sitagliptīnam un metformīna hidrohlorīdam — katram ir savs darbības veids.

Sitagliptīns ir dipeptidilpeptidāzes-4 (DPP-4) inhibitors. Tas darbojas, bloķējot "inkretīnu" hormonu sadalīšanos organismā. Šie hormoni tiek atbrīvoti pēc ēšanas un stimulē insulīna veidošanos aizkuņģa dziedzerī. Paaugstinot inkretīna hormonu līmeni asinīs, sitagliptīns veicina insulīna ražošanu aizkuņģa dziedzerī, kad asinīs ir augsts cukura līmenis. Sitagliptīns neiedarbojas, kad glikozes līmenis asinīs ir zems. Sitagliptīns mazina arī aknās sintezēto glikozes daudzumu, palielinot insulīna līmeni un samazinot hormona glikagona līmeni. Sitagliptīns ir reģistrēts Eiropas Savienībā (ES) ar nosaukumu *Januvia* un *Xeluvia* kopš 2007. gada un ar nosaukumu *Tesavel* kopš 2008. gada.

Metformīns darbojas, galvenokārt nomācot glikozes sintēzi un samazinot tās uzsūkšanos zarnās. Metformīns ir ES pieejams kopš 20. gadsimta 50. gadiem.

Abu aktīvo vielu darbības rezultātā mazinās glikozes līmenis asinīs, un tas palīdz kontrolēt otrā tipa cukura diabētu.

Kā noritēja *Ristfor* izpēte?

Tāpat kā *Januvia*, *Xeluvia* vai *Tesavel*, sitagliptīnu var lietot kopā ar metformīnu, kā arī ar metformīna un sulfonilurīnvielas kombināciju otrā tipa diabēta pacientiem. Uzņēmums iesniedza triju *Januvia* un *Xeluvia* pētījumu rezultātus, lai pamatotu *Ristfor* lietošanu pacientiem, kuru slimību nevarēja apmierinoši kontrolēt, lietojot metformīnu. Divos pētījumos noskaidroja sitagliptīna iedarbību, pievienojot to metformīnam. Pirmajā pētījumā, iesaistot 701 pacientu, to salīdzināja ar placebo (fiktīvu ārstēšanu), otrajā pētījumā ar 1172 pacientiem to salīdzināja ar glipizīdu (sulfonilurīnvielu). Trešajā pētījumā ar 441 pacientu sitagliptīnu salīdzināja ar placebo, šīs zāles lietojot papildterapijā ar glimepirīdu (citu sulfonilurīnvielu) kombinācijā ar metformīnu vai bez tā.

Triju pētījumu rezultātus izmantoja, lai pamatotu *Ristfor* lietošanu. Pirmajā pētījumā piedalījās 1091 pacients, kuru slimību nevarēja apmierinoši kontrolēt ar diētu un vingrošanu vien. Šajā pētījumā *Ristfor* iedarbību salīdzināja ar metformīna un sitagliptīna iedarbību, lietojot katru no šīm vielām atsevišķi. Otrajā pētījumā piedalījās 278 pacienti, kuru slimību nevarēja apmierinoši kontrolēt, lietojot metformīna un rosiglitazona (PPAR-gamma agonista) kombināciju, un salīdzināja šo zāļu iedarbību, tām pievienojot sitagliptīnu vai placebo. Trešajā pētījumā piedalījās 641 pacients, kura slimību nevarēja apmierinoši kontrolēt ar stabilu insulīna devu, trīs ceturtdaļas no šiem pacientiem papildus lietoja metformīnu. Turklāt šajā pētījumā salīdzināja šo zāļu iedarbību, tām pievienojot sitagliptīnu vai placebo.

Visos pētījumos galvenais iedarbīguma rādītājs bija izmaiņas tā sauktā glikozilētā hemoglobīna (HbA1c) līmenī asinīs, ļaujot novērtēt glikozes līmeņa kontroli asinīs.

Uzņēmums veica arī pētījumus, lai pierādītu, ka *Ristfor* aktīvās vielas uzsūcas organismā līdzvērtīgi kā divu atsevišķi lietotu zāļu veidu gadījumā.

Kādas bija *Ristfor* priekšrocības šajos pētījumos?

Ristfor bija efektīvākas nekā metformīna monoterapija. Pievienojot metformīnam 100 mg sitagliptīna, HbA1c koncentrācija pēc 24 nedēļām samazinājās par 0,67 % (no aptuveni 8,0 %), salīdzinot ar 0,02 % pazemināšanos pacientiem, kuru terapijai pievienoja placebo. Pievienojot metformīnam sitagliptīnu, novēroja iedarbīgumu, kas salīdzināms ar glipizīda pievienošanu. Pētījumā, kurā sitagliptīnu pievienoja glimepirīdam un metformīnam, HbA1c koncentrācija pēc 24 nedēļām bija samazināta par 0,59 %, salīdzinot ar 0,30 % pieaugumu pacientiem, kuru terapijai pievienoja placebo.

Pirmajā no trim papildpētījumiem *Ristfor* bija efektīvākas nekā metformīns vai sitagliptīns, ko lietoja atsevišķi. Otrajā papildpētījumā, pievienojot metformīna un rosiglitazona kombinācijai sitagliptīnu, HbA1c koncentrācija pēc 18 nedēļām samazinājās par 1,03 % salīdzinājumā ar 0,31 % kritumu tiem pacientiem, kuru terapijai pievienoja placebo. Visbeidzot, pievienojot insulīnam sitagliptīnu HbA1c koncentrācija samazinājās par 0,59 % salīdzinājumā ar 0,03 % kritumu tiem pacientiem, kuru terapijai pievienoja placebo. Pacienti, kas papildus lietoja metformīnu, nenovēroja atšķirīgu efektu salīdzinājumā ar metformīnu nelietojušiem pacientiem.

Kāds risks pastāv, lietojot *Ristfor*?

Kā smagas *Ristfor* blakusparādības jāpiemin pankreatīts (aizkuņģa dziedzera iekaisums) un paaugstināta jutība (alerģiskas reakcijas). Ir ziņots par hipoglikēmiju, lietojot šīs zāles kombinācijā ar sulfonilurīnvielu (13,8 % pacientu) un kombinācijā ar insulīnu (10,6 % pacientu). Pilns visu *Ristfor* izraisīto blakusparādību apraksts ir atrodams zāļu lietošanas instrukcijā.

Ristfor nedrīkst lietot pacienti ar diabētisku ketoacidozi vai pirmskomas stāvokli (bīstamas slimības, kas var rasties diabēta pacientiem), nieru vai aknu darbības traucējumiem, nieru darbību ietekmējošām slimībām, vai slimību, kas samazina audu apgādi ar skābekli, piemēram, sirds vai plaušu mazspēju vai nesenās pārciestas sirdslēkmes gadījumā. Turklāt tās nedrīkst lietot pacienti, kas pārmērīgi lieto alkoholu vai ir alkoholiķi, kā arī sievietes, kuras baro bērnu ar krūti. Pilns ierobežojumu saraksts ir atrodams zāļu lietošanas instrukcijā.

Kāpēc *Ristfor* tika apstiprinātas?

CHMP nolēma, ka *Ristfor* ieguvumi pārsniedz šo zāļu radīto risku un ieteica izsniegt šo zāļu reģistrācijas apliecību.

Kas tiek darīts, lai nodrošinātu drošu un efektīvu *Ristfor* lietošanu?

Lai nodrošinātu iespējami drošu *Ristfor* lietošanu, ir izstrādāts riska pārvaldības plāns. Pamatojoties uz šo plānu, *Ristfor* zāļu aprakstā ir ietverta drošuma informācija, kā arī *Ristfor* lietošanas instrukcija, tostarp attiecīgi piesardzības pasākumi, kas jāievēro veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem.

Cita informācija par *Ristfor*.

Eiropas Komisija 2010. gada 15. martā izsniedza *Ristfor* reģistrācijas apliecību, kas derīga visā Eiropas Savienībā. Šī reģistrācijas apliecība tika izsniegta, pamatojoties uz 2008. gadā izsniegto *Janumet* reģistrācijas apliecību ("informēta piekrišana").

Pilns *Ristfor* EPAR teksts ir atrodams aģentūras tīmekļa vietnē: [ema.europa.eu/Find_medicine/Human medicines/European public assessment reports](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_public_assessment_reports). Plašāka informācija par ārstēšanu ar *Ristfor* ir pieejama zāļu lietošanas instrukcijā (kas arī ir EPAR daļa) vai sazinoties ar ārstu vai farmaceitu.

Šo kopsavilkumu pēdējoreiz atjaunināja 01.2015.