



Legemiddelanmeldelse:

JANUMET (sitagliptin + metformin)

Legemiddelverkets sammenfatning og vurdering:

Janumet er et nytt legemiddel mot diabetes type 2, og inneholder to allerede godkjente virkestoffer i én tablett: a) *sitagliptin* er virkestoffet i Januvia®, som nylig er registrert i Norge, og b) *metformin*, et godt dokumentert og etablert preparat som virker ved å redusere leverens glukoseproduksjon, redusere tarmens glukoseopptak og forbedre utnyttelsen av glukose i muskulaturen. De to virkestoffene utfyller hverandre. Sitagliptin er en såkalt dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) hemmer, som virker ved å blokkere nedbrytningen av inkretinhormoner (GLP-1 og GIP). Disse hormonene frigjøres i tarmveggen etter måltidene og stimulerer bukspyttkjertelen (pankreas) til å produsere mer insulin, i tillegg til at GIP senker utskillelsen av glukagon. Resultatet blir at blodsukkeret synker.

Godkjennelsen av Janumet er basert på studier hvor de to virkestoffene i hovedsak ble gitt i fri kombinasjon, men det er vist at kombinasjonsformuleringen gir samme blodkonsentrasjon av stoffene (dvs er bioekvivalent). Resultatene fra studiene over 54 uker har vist at det er vedvarende klinisk relevant bedring i blodsukkerkontrollen når sitagliptin gis i tillegg til metformin og/eller sulfonyleurea. Det kreves ingen oppfølging av leverfunksjonen hos pasienter som får sitagliptin (Januvia, Janumet) i motsetning til hos pasienter som får vildagliptin (Galvus, Eucreas).

For pasienter som ikke tolererer mer enn 1000 mg metformin daglig, er inntak av sitagliptin 100 mg om morgenen, kombinert med metformin 500 mg to ganger daglig, et alternativ.

For den faste kombinasjonen må forskriver forholde seg til de samme bivirkingsprofiler som er beskrevet for de to virkestoffene alene i deres respektive preparatomtaler (Januvia og Metformin). Spesiell oppmerksomhet må utvises pga komponenten sitagliptin (se under).

Fortsatt er det diett og fysisk aktivitet som må ligge til grunn for enhver diabetesbehandling. Metformin er fortsatt førstevalg dersom medikamentell behandling blir nødvendig. Hvis kombinasjonsbehandling blir aktuell, er Janumet ett av flere alternativ (1); legen bør velge ut fra personlig erfaring og oppdaterte (inter)nasjonale retningslinjer.

Særlig overvåking:

En tilsvarende risikohåndteringsplan som for sitagliptin (Januvia) foreligger, dvs særlig overvåking mht overhyppighet av infeksjoner, gastrointestinale forstyrrelser, myopati, nevrotoksisitet og hudreaksjoner. Janumet blir oppført på [overvåkingslista](#) (2).

Godkjent indikasjon (3):

Janumet er indisert til pasienter hvor diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med maksimal dose metformin ikke gir adekvat glykemisk kontroll alene, eller til pasienter som allerede behandles med en kombinasjon av sitagliptin og metformin.

Janumet er også indisert i kombinasjon med et sulfonyleureapreparat (dvs. trippel kombinasjonsterapi) til pasienter hvor diett og fysisk aktivitet i tillegg til maksimaldose av metformin og sulfonyleureapreparatet ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

Dosering (for fullstendig tekst, se preparatomtalen (3)):

Dosering av Janumet må tilpasses hver enkelt pasient, men dosen skal ikke overstige den maksimalt anbefalte daglige dosen på 100 mg sitagliptin.

Oppstart med fri kombinasjon av de to komponentene anbefales; deretter overgang til fast kombinasjon (Janumet) to ganger daglig med den tablettstyrken som passer best. Dersom Janumet gis i kombinasjon med et sulfonylureapreparat, kan det være nødvendig å redusere sulfonylureadosen for å senke risikoen for hypoglykemi.

Alle pasienter skal fortsette med et kosthold som sørger for god fordeling av karbohydratinntaket i løpet av dagen. Overvektige pasienter skal fortsette med et kosthold som har begrenset energiinnhold.

Janumet skal ikke gis til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 60 ml/min), og heller ikke til pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Klinisk effekt:

Der er ingen vesentlig forskjell i effekt mellom sitagliptin 100 mg én gang daglig og 50 mg to ganger daglig (studie *P014*), men siden det er vanlig å dosere metformin to ganger daglig, er sitagliptindosen i kombinasjonstabletten tilpasset dette (50 mg/850 mg & 50 mg/1000 mg).

Tre hovedstudier ligger til grunn for godkjenningen av Janumet (4): *P024*, *P035* og *P036*. Primært endepunkt var reduksjon av glykosylert hemoglobin (HbA_{1c}).

P024 er nærmere beskrevet i vår legemiddelanmeldelse for *Januvia*, og viser at sitagliptin 100 mg én gang daglig, i fri kombinasjon med metformin = 1500 mg, reduserer HbA_{1c} tilsvarende som samme dose metformin + glipizid (=sulfonylurea); i dette tilfellet ca. 0,7 % poeng ned fra ca. 7,7 %. Gjennomsnittlig glipiziddose var lav (10,6 mg/die) grunnet hypoglykemitendens.

I *P035* ble pasienter i alderen 18-75 år, med eller uten pågående terapi, først behandlet med glimepirid +/- metformin i en åpen studie; de som fortsatt hadde HbA_{1c} i området 7,5-10,5 % etter en dosestabil periode ble randomisert til d.bl. tilleggsbehandling med enten sitagliptin 100 mg x1 (n=222) eller placebo (n=219) i 24 uker (= fase A). Analysen ble foretatt iht hvorvidt pasientene hadde basisbehandling med glimepirid alene (stratum 1) eller glimepirid + metformin (stratum 2). Fokus var på stratum 2, hvor 102/116 pasienter i sitagliptingruppen fullførte (87,9 %) vs 92/113 i placebogrupperen (81,5 %). Flere pasienter i placebogrupperen (21 %) trengte tilleggsbehandling før overgang til fase B enn de som fikk sitagliptin (7 %). Etter 24 ukers behandling var der signifikant reduksjon av primær effektparameter HbA_{1c} ("least square mean") med tillegg av sitagliptin vs økning med tillegg av placebo (p < 0,001):

Behandlingsgruppe	Tillegg: Glimepirid (stratum 1)	Tillegg: Glimepirid/metformin (stratum 2)
Sitagliptin 100 mg x1	- 0,30 (95 % CI -0,48, -0,12)	-0,59 (95 % CI -0,74, -0,44)
Placebo	+ 0,27 (95 % CI 0,09, 0,45)	+ 0,30 (95 % CI 0,14, 0,45)

I fase B ble placebo byttet ut med pioglitazon i begge strata og behandlingen forlenget med 30 uker. Av 160 pasienter med tillegg av sitagliptin og 122 med tillegg av pioglitazon som startet i fase B fullførte 57 % respektive 56 %. Resultatet for endring i HbA_{1c} var som følger:

Behandlingsgruppe	Tillegg: Glimepirid (stratum 1)	Tillegg: Glimepirid/metformin (stratum 2)
Sitagliptin 100 mg x1	-0,47 (95 % CI -0,72, -0,21)	-0,44 (95 % CI -0,64, -0,25)
Placebo/Pioglitazon	-0,89 (95 % CI -1,16, -0,61)	-0,35 (95 % CI -0,60, -0,11)

I begge strata hadde kombinasjon med pioglitazon også betydelig bedre effekt på fastende blodsukker (sekundær effektparameter) enn kombinasjon med sitagliptin (4).

P036 var en d.bl. sammenlignende studie mellom 5 parallelle grupper over 24 uker hos pasienter mellom 18-78 år som hadde utilstrekkelig glykemisk kontroll (HbA_{1c} mellom 7,5-11,0 %) på tross av diet og økt fysisk aktivitet etter at evt. tidligere medikamentell behandling var seponert. Det var ca 180 pasienter i hver gruppe. Primær effektparameter var reduksjon i HbA_{1c} til uke 24. Til sammen 905 pasienter fullførte (størst frafall i placebogrupperen, pga effektmangel). Etter 24 uker var HbA_{1c} signifikant redusert (p < 0,001) i alle aktivgruppene, med endring i prosentpoeng fra studiestart som følger ("least square mean" og 95 % CI):

Sitagliptin (S): 100 mg x1	Metformin (M): 500 mg x2	Metformin (M): 1000 mg x2	S: 50mg x2 + M: 500mg x2	S: 50mg x2 + M: 1000 mg x2
-0,66 (-0,83, -0,50)	-0,82 (-0,98, -0,66)	-1,13 (-1,29, -0,97)	-1,40 (-1,56, -1,24)	-1,90 (-2,06, -1,74)

Etter videre åpen forlengelse av studien i 30 uker var resultatene fortsatt høyt signifikante:

Sitagliptin (S): 100 mg x1	Metformin (M): 500 mg x2	Metformin (M): 1000 mg x2	S: 50mg x2 + M: 500mg x2	S: 50mg x2 + M: 1000 mg x2
-0,82 (-1,00, -0,63)	-1,01 (-1,18, -0,83)	-1,34 (-1,50, -1,17)	-1,41 (-1,57, -1,25)	-1,80 (-1,96, -1,65)

Placebogruppen, som fortsatte med metformin 1000 mg x2 de siste 30 ukene, oppnådde en reduksjon av HbA_{1c} på -1,10 (-1,32, -0,88) prosentpoeng frem til studieslutt. Sitagliptin monoterapi kom altså dårligst ut etter 30 uker. Endringene i fastende blodsukker var i overensstemmelse med mønsteret for HbA_{1c}.

Sikkerhet og bivirkninger:

For den faste kombinasjonen av sitagliptin og metformin i Janumet må foreskrivere forholde seg til de respektive bivirkningsprofilene som er beskrevet for enkeltkomponentene (5, 6). Ved kombinasjonsbruk er det ikke sett klinisk relevante bivirkninger utover dem som allerede er kjente for enkeltkomponentene. Hypoglykemi hadde økt forekomst når sitagliptin ble kombinert med sulfonyleura, men ikke med metformin.

Farmakodynamikk og farmakokinetikk:

Se rammetekst. Kombinasjonen er gunstig pga komplementære virkemekanismer:

a) metformin senker fortrinnsvis fastende plasmaglukose, mens sitagliptin virker både på fastende og postprandial glukosekonsentrasjon, b) metformin forbedrer insulinsensitivitet og senker hepatisk glukoseproduksjon, mens sitagliptin øker insulinfrigjøring i pankreas, c) nyere data tyder på at også metformin bidrar til å øke GLP-1 konsentrasjonen i plasma. Det er ingen relevante farmakokinetiske interaksjoner mellom sitagliptin og metformin.

Legemiddelfakta

ATC-kode: A10B D07

Virkestoff: sitagliptin og metformin

Legemiddelformer og styrker: filmdrasjerte tablettar à 50 mg/850 mg og 50 mg/1000 mg

Legemiddelfirma: Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertfordshire EN11 9BU, UK

Pris: Ikke fastsatt. Når legemidlet markedsføres kan pris finnes på Legemiddelverkets prisoversikt:

(http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_38824.aspx?filterBy=CopyToConsumer)

Litteratur:

1. [Behandling av diabetes type II i allmennpraksis](#)
2. Statens [legemiddelverk](#) sin [Overvåkingliste](#)
3. [Preparatomtale for Janumet på engelsk](#)
4. [European Public Assessment Report \(EPAR\)](#) for Janumet med [Scientific discussion](#)
5. Søk i [database](#) for preparatomtale for metformin (*for tiden ikke oppdatert*)
6. [Preparatomtale for Januvia på engelsk](#)

Kontaktperson:

Even Sundal, spes. indremedisin
Seniorrådgiver / Avd. for legemiddelbruk
even.sundal@legemiddelverket.no

ESU 09.09.08