



Volume quindici Numero quattro Dicembre due milaquindici qual è la città più alta del mondo?



Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaholiche



www.diabete-rivistamedia.it









## **UN NUOVO APPROCCIO** PER MIGLIORARE IL CONTROLLO GLICEMICO<sup>1</sup>



Aumenta l'escrezione urinaria di glucosio (EUG)

da 77 a 119 g/die<sup>2,3</sup>



Controllo HbA<sub>16</sub><sup>2,3</sup>



Riduzione ponderale<sup>2,3</sup>



Riduzione pressione arteriosa<sup>2,3</sup>



Basso rischio di ipoglicemia<sup>2,3</sup>



Depositato presso AIFA in data 30/04/2015 - RCP con classe, prezzo e regime di fornitura in allegato

Valentine V, Hinnen D. Clinical implications of canagliflozin treatment in patients with type 2 diabetes. Clin Diabetes. 2015;33(1):5-13.
 INVOKANA™. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
 VOKANAMET™. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.



## BYDUREON penna preriempita Per una somministrazione più semplice\*3

\* Rispetto a BYDUREON 2 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato.3

### Bibliografia

- 1. Wysham CH, et al. Mayo Clin Proc. 2015;90(3):356-65.
- 2. Buse JB, et al. Diabetes Obes Metab. 2015;17(2):145-51.
- 3. LaRue S, Malloy J. J Diabetes Sci Technol. 2015 Mar 9. pii: 1932296815576186.







# La linea completa sempre all'altezza pella situazione







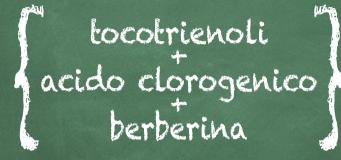


# POTENZA della





Prima della prescrizione, consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto fornito dalla ditta produttrice. CARD-1162226-0000-VYT-BT-09/2016 Dep. AIFA 29/09/2015











TRIXY, grazie all'azione combinata di tre principi attivi naturali, è efficace sull'insulino-resistenza, il meccanismo alla base della sindrome metabolica.

**NATHURA.COM** 







### www.diabete-rivistamedia.it



Seguici sulla pagina dedicata www.facebook.com/rivistamedia

### Direttori Scientifici

Carlo Bruno Giorda, Gerardo Medea

### Comitato di Redazione

Umberto Alecci, Nicoletta Musacchio, Marco Passamonti, Gaudenzio Stagno

### **Presidente AMD**

Nicoletta Musacchio

### Presidente SIMG

Claudio Cricelli

### **Direttore Responsabile**

Patrizia Alma Pacini

### Edizione

Pacini Editore S.p.A. Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300 E-mail: info@pacinieditore.it . www.pacinimedicina.it

### **Marketing Dept Pacini Editore Medicina**

Andrea Tognelli

Medical Project - Marketing Director Tel. 050 3130255 • atognelli@pacinieditore.it

### Fabio Poponcini

Sales Manager

Tel. 050 3130218 • fpoponcini@pacinieditore.it

### Manuela Mori

Advertising Manager

Tel. 050 3130217 • mmori@pacinieditore.it

### Redazione

Lucia Castelli

Tel. 050 3130224 • lcastelli@pacinieditore.it

### Grafica e impaginazione

Massimo Arcidiacono

Tel. 050 31 30 231 • marcidiacono@pacinieditore.it

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

Copyright by Pacini Editore Srl . Pisa



Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl. - Dicembre 2015. Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free) e verniciata idro.

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso di quel-lo personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, segreteria@aidro.org, http://www. aidro.org. 1 dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore Srl - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa.

### **EDITORIALE**

L'evoluzione dell'assistenza al diabete. Dagli storici modelli di integrazione tra specialista e medico di medicina generale alle reti interaziendali SEZIONE DI FORMAZIONE PER L'AUTOVALUTAZIONE aggiornamento IMPROVE-IT, lo studio che sta cambiando il futuro della prevenzione cardiovascolare C.B. Giorda ..... 194 pratica professionale Oltre la striscia: il punto attuale sui nuovi metodi per il monitoraggio glicemico 201 CASO CLINICO Uno strano dolore. I percorsi affascinanti delle eredità multifattoriali C. Artale, U. Alecci, G. Medea, M. Passamonti CONTRIBUTI FORMATIVI Anche se gli esami non finiscono mai, qualche volta i sogni si realizzano! 210 **TUTTO DIABETE** L'uso del dapaglifozin in una paziente con diabete mellito tipo 2 improvvisamente di difficile compenso S.A. Fontanarosa 212 Impatto del dapagliflozin sul compenso metabolico e sulla qualità di vita in una paziente con diabete mellito tipo 2 con complicanze microvascolari e terapia insulinica intensiva F. Diacono L'innovazione degli inibitori dei trasportatori renali sodio-glucosio: focus su dapagliflozin C. Lambiase ..... 217 Esperienza clinica: passaggio da terapia insulinica a exenatide LAR once weekly in diabetici obesi ad alto rischio cardiovascolare L. Cocco, A. Aiello ..... 221 **FOCUS** automonitoraggio SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE

L'impatto delle nuove norme UNI-EN ISO 15197:2013 sulla qualità dell'automonitoraggio e, quindi, sulla cura del diabete A. Ceriello .....

Risposte ai precedenti questionari, 2015, vol. 15, n. 3.....

## Novità 2015

## www.diabete-rivistamedia.it



## **Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche**





è on line il SITO WEB DEDICATO ALLA RIVISTA



Videogallery Documenti ufficiali Report Convegni



tutto open access



Iscriviti alla e-newsletter



Diventa Fan della Pagina Facebook della Rivista Media



www.facebook.com/rivistamedia



disponibile la APP gratuita









## L'Evoluzione dell'Assistenza al Diabete

### dagli storici modelli di integrazione tra specialista e medico di medicina generale alle reti interaziendali

### Carlo Bruno Giorda

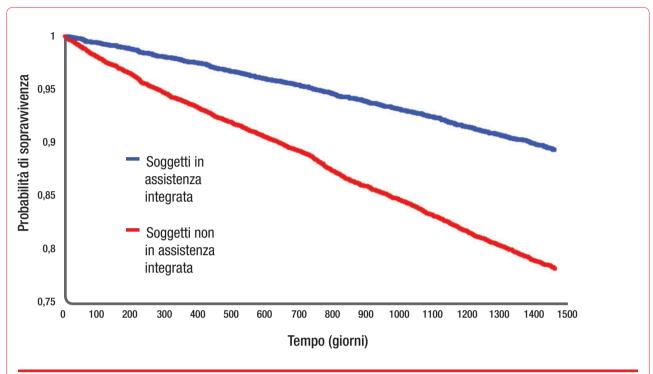
Struttura complessa Malattie, Metaboliche e Diabetologia, ASL Torino 5 L'assistenza al diabete, intesa come binomio diabetologia e medicina generale, vive oggi una sfida determinata dal grande cambiamento che è in atto da alcuni anni. Rispetto a una quindicina di anni fa, è infatti mutata la percezione del problema diabete da parte delle istituzioni, del Servizio sanitario nazionale, dell'industria e dell'opinione pubblica: il continuo aumento della prevalenza e dell'incidenza sia della malattia sia delle complicanze è motivo di allerta a tutti i livelli. È mutato il ruolo del paziente il quale, giustamente, diviene sempre di più un attore primario nella gestione della malattia, richiedendo al team la migliore terapia del momento, ma anche la migliore qualità di vita possibile. Il mutamento dell'offerta terapeutica, da tre classi di farmaci per l'iperglicemia della fine anni '90 siamo ora a dieci classi, induce a ricercare una personalizzazione della terapia "paziente per paziente" e a intervenire con una precocità e un tempismo inusitati. Infine, la necessità di gestione tramite percorsi integrati delle malattie croniche fa sì che la diabetologia sia chiamata a interagire non solo con la medicina generale ma anche, e sempre di più, con molte altre specialità.

Qualcuno potrebbe far notare che l'integrazione tra medico di famiglia e diabetologia, la cosiddetta gestione integrata avviata e sperimentata dalla fine degli anni '90, fonte di discussioni a volte esasperate, ancora oggi è lungi dall'essere attuata in vaste aree del Paese. Per molti professionisti rimane una dichiarazione sulla carta, ma non un metodo di lavoro riconosciuto e messo in atto; solo in alcune Regioni la gestione integrata è regolamentata per legge o con atti amministrativi. Tuttavia, dove essa viene sperimentata, anche solo come forma di comunicazione privilegiata tra specialista e medico di famiglia, determina un sensibile miglioramento del quadro assistenziale con riduzione dei ricoveri, dei costi dell'assistenza e con un aumento della sopravvivenza dei pazienti. A questo proposito, scorrendo i vari lavori della letteratura internazionale, vi sono pochi dubbi; in Italia fanno scuola le pubblicazioni epidemiologiche della Regione Piemonte e della Regione Emilia Romagna (Figg. 1, 2).

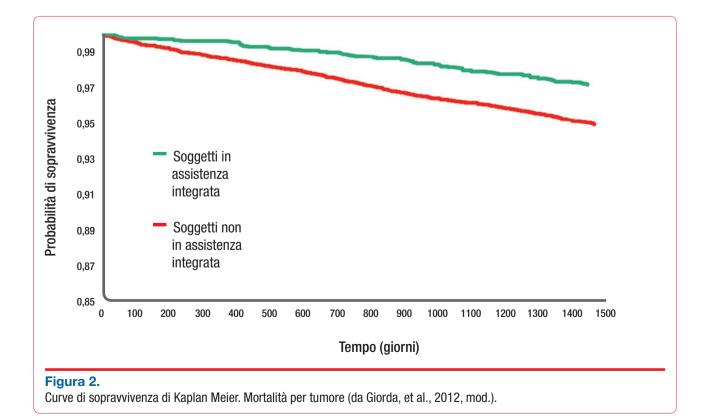
Ma occorre riflettere e prendere atto che, nel 2015, una gestione integrata locale potrebbe apparire ormai come un modello limitato. La necessità di uniformare i percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali va attualmente oltre i limiti territoriali di un solo Distretto, o anche di una sola Azienda sanitaria, e un coordinamento collaborativo su aree maggiori, interaziendali, di quadrante o di intera Regione, è ormai da ritenersi un'esigenza da valutare. Nell'assistenza al diabete emerge con chiarezza, così come nel caso di altri modelli assistenziali per malattie croniche, che l'unica risposta pos-

### Indirizzo per la corrispondenza

CARLO BRUNO GIORDA giorda.carlobruno@aslto5.piemonte.it



**Figura 1.**Curve di sopravvivenza di Kaplan Meier. Mortalità per tutte le cause (da Giorda, et al., 2012, mod.).



sibile all'innegabile taglio di risorse in corso nel SSN, sia da ricercare nella suddivisione dei compiti, nel lavoro in equipe allargata con PDTA e audit e nella centralizzazione delle attività specialistiche di secondo e terzo livello o di ricovero. Il tutto in una cooperazione tra la medicina generale, i servizi di diabetologia e gli specialisti delle complicanze. Per fare un esempio concreto, potremmo affermare che non è necessario disporre di numerosi servizi di intervento sul piede, ma di numerosi servizi che eseguano lo screening del piede e centralizzino i casi che devono essere medicati o trattati su poche strutture condivise interaziendali. Sintetizzando, viviamo in un'epoca in cui è necessario iniziare a pensare a modelli di rete interaziendale che integrino su ampi territori le cure primarie, i servizi di diabetologia e gli specialisti delle complicanze.

La scommessa è se le attuali carenze nel trattamento del diabete possano essere migliorate attraverso una riorganizzazione dei servizi e una distribuzione delle risorse verso un modello assistenziale di tipo collaborativo, in modo tale da produrre migliori esiti per la salute e risparmi sui costi. Il motivo per cui si potrebbe pensare che oggi modelli di tale genere siano attuabili va ricercato anche nell'evoluzione straordinaria cha ha avuto la comunicazione di gruppo: l'uso sapiente di sistemi di rapida interazione come i social network, ad esempio le chat di gruppo di whatsapp, permette uno scambio immediato delle informazioni, delle opinioni, e quant'altro, contribuendo sensibilmente a rendere efficiente una rete interaziendale e a potenziare il "team building".

Ma se questo è lo scenario del cambiamento che caratterizza la cura del diabete, e di riflesso il ruolo dei professionisti, appare evidente come anche le istituzioni e gli amministratori debbano fare la loro parte. L'organizzazione dell'assistenza è chiamata ad assecondare armonicamente il cambiamento: è necessario quindi che sia agevolata e mantenuta la rete dei servizi di diabetologia, che sono un fiore all'occhiello del modello italiano e

devono finalmente essere avviati i nascenti, nuovi modelli collaborativi delle cure primarie.

Invece di prevedere sempre e solo tagli agli investimenti e ridimensionamento, se non chiusura, di servizi che operano da decenni, si potrebbe puntare, anche senza nuove risorse, a modelli di assistenza più al passo con l'evoluzione della medicina e delle comunicazioni di gruppo.

Qualcosa si muove in tale senso. Iniziative di rete interaziendali di assistenza al diabete iniziano a essere timidamente proposte in alcune regioni (Emilia Romagna, Lazio, Piemonte, Sardegna): la speranza è che rappresentino un'alternativa mirata a migliorare l'organizzazione, in contrasto con le politiche di sola riduzione della spesa cui abbiamo assistito negli ultimi dieci anni.

### Bibliografia di riferimento

- Fuchs S, Henschke C, Blümel M, et al. Disease management programs for type 2 diabetes in Germany. A systematic literature review evaluating effectiveness. Dtsch Arztebl Int 2014;111:453-63.
- Ciardullo AV, Daghio MM, Brunetti M, et al. Audit of a shared-care program for persons with diabetes: baseline and 3 annual follow-ups. Acta Diabetol 2004;41:9-13.
- Ciardullo AV, Daghio MM, Brunetti M, et al. Changes in long-term glycemic control and performance indicators in a cohort of type 2 diabetic patients cared for by general practitioners: findings from the "Modena Diabetes Project". Nutr Metab Cardiovasc Dis 2003;13:372-6.
- Gnavi R, Picariello R, Karaghiosoff L, et al. Determinants of quality in diabetes care process: the population-based Torino Study. Diabetes Care 2009;32:1986-92.
- Giorda CB. The role of the care model in modifying prognosis in diabetes. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2013;23:11-6.
- Giorda C, Picariello R, Nada E, et al. The impact of adherence to screening guidelines and of diabetes clinics referral on morbidity and mortality in diabetes. PLoS One 2012;7:e33839.

### aggiornamento

### **IMPROVE-IT**

### lo studio che sta cambiando il futuro della prevenzione cardiovascolare

### IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial

Nella storia della medicina, vi sono studi "pietra miliare" che segnano il punto di non ritorno nel modo di curare una malattia: pensiamo al DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) del 1993 che ha cambiato in modo irreversibile il trattamento del diabete di tipo 1 o al 4S, trial che ha dato avvio all'uso di una classe di farmaci di cui non possiamo fare a meno, come le statine. Il tempo ci confermerà se lo studio IMPROVE-IT appartiene a questo gruppo, in quanto attesta, al di là di ogni dubbio che, per guanto riguarda il colesterolo LDL (C-LDL), the lower is better, ovvero esiste una correlazione lineare, anche in fasce molto basse di C-LDL tra discesa del colesterolo e riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare (CV). L'ipotesi concettuale era nota da tempo e non si può dire che non avesse evidenze a suo favore: nello studio PROVE-IT con atorvastatina già si era visto che riducendo il colesterolo a valori intorno ai 40 mg/dl si potenziava la prevenzione CV: tuttavia rimanevano incertezze di fondo, anche perché alcuni ricercatori ipotizzavano un effetto indipendente delle statine al di là della riduzione delle lipoproteine aterogene. Per la prima volta, dopo più di 20 anni, nell'IMPROVE-IT si ottiene un beneficio di prevenzione CV riducendo il C-LDL con un farmaco che non è una statina. È assodato da decenni che elevati valori di C-LDL rappresentano uno dei principali fattori di rischio per le malattie CV, soprattutto in pazienti che cumulano su di sé molti fattori di rischio, come i soggetti con diabete tipo 2. Per questo la riduzione del C-LDL nei soggetti a rischio alto e molto alto, in particolare nella prevenzione secondaria o stati presentati in occasione del congresso di novembre 2014 dell'American Heart Association, ma la pubblicazione sul New England Medical Journal è divenuta disponibile solo dal maggio 2015. Per certi versi, si tratta di una ricerca dalle caratteristiche uniche. Come già accennato, dal 1994, anno in cui è stato pubblicato il famoso studio 4S con simvastatina (SIMVA) (primo trial di intervento di riduzione della colesterolemia con questi farmaci), tutti gli studi di riduzione del rischio CV e di riduzione della colesterolemia sono stati condotti con farmaci appartenenti a questa classe.

Nello studio IMPROVE-IT, viene invece testato ezetimibe (EZE) che presenta un meccanismo d'azione completamente diverso rispetto alle statine, agendo sull'assorbimento del colesterolo a livello intestinale (Fig. 1). È quindi importante capire come la riduzione del colesterolo, ottenuta attraverso un percorso differente da quello delle statine, in associazione alla statina stessa, possa avere effetti benefici e di che entità. Ma non è questa la sola peculiarità dello studio IMPROVE-IT. Rispetto ad altri studi il trial, ad esempio, ha arruolato un numero mediamente maggiore di pa-

### Carlo Bruno Giorda

Struttura Complessa Malattie Metaboliche e Diabetologia, ASL Torino 5

Parole chiave
Studio IMPROVE-IT
Prevenzione Cardiovascolare

Indirizzo per la corrispondenza

CARLO BRUNO GIORDA giordaca@tin.it

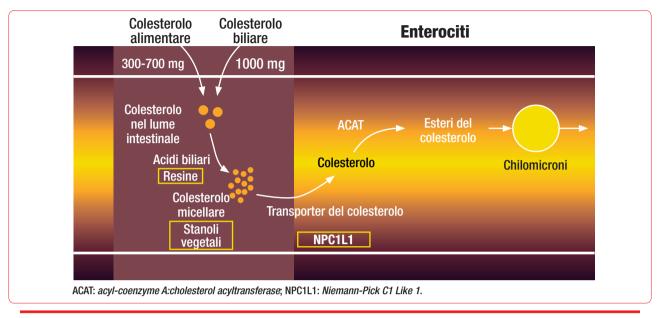


Figura 1.

Assorbimento del colesterolo nell'intestino (adattato e modificato da Champe PC, Harvey RA. In: *Biochemistry*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Raven 1994; Ginsberg HN, Goldberg IJ. In: *Harrison's. Principles of internal medicine*. 14<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill 1998, pp. 2138-49; Shepherd J. Eur Heart J Suppl 2001;3(suppl E):E2-5; Hopfer U. In: *Textbook of biochemistry with clinical correlations*. 5<sup>th</sup> ed. New York: Wiley-Liss 2002, pp. 1082-150; Davis JP et al. Genomics 2000;65:137-45).

zienti e, soprattutto, i pazienti sono stati seguiti nel tempo per un follow-up più lungo che consente quindi di testare nel modo migliore sia gli effetti di prevenzione, sia gli eventuali effetti collaterali del trattamento.

## Razionale, disegno e andamento dello studio

Lo studio IMPROVE-IT è stato disegnato per stabilire se, portando il C-LDL ben al di sotto di 70 mg/dl grazie alla combinazione di EZE con una statina, si riducano ulteriormente gli eventi CV. La necessità di conoscere questa relazione è basata sul dato che nei pazienti ad alto rischio trattati con statine, continua a permanere un elevato rischio CV residuo. IMPROVE-IT è stato uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, di confronto fra terapie, che ha coinvolto 18.144 pazienti ad alto rischio, con sindrome coronarica acuta, tra cui angina instabile, infarto miocardico acuto senza sovraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) e infarto miocardico acuto con sovraslivellamento del tratto ST (STEMI). Le caratteristiche più importanti dei pazienti sono riportate nella Tabella I. Lo studio ha valutato l'incidenza di eventi CV maggiori, misurati con endpoint composito di morte CV, infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale, nuovo ricovero per sindrome coronarica acuta o rivascolarizzazione coronarica. Tutti i pazienti arruolati hanno iniziato la terapia con EZE/SIMVA 10/40 mg o SIMVA 40 mg. Dal 2005 al 2011, la dose poteva essere titolata a EZE/SIMVA 10/80 mg o SIMVA 80 mg in caso di valori di C-LDL superiori a 79 mg/dl. Dal 2011 per attenersi alle disposizioni delle

Tabella I. Caratteristiche al baseline.

	SIMVA (N = 9077)	EZE/SIMVA (N = 9067)
	%	%
Età (anni)	64	64
Femmine	24	25
Diabetici	27	27
MI prima dell'ACS	21	21
STEMI/NSTEMI/UA	29/47/24	29/47/24
Giorni alla randomizzazione dopo ACS (IQR)	5 (3, 8)	5 (3, 8)
PCI per ACS	88/70	88/70
Terapia ipolipemizzante precedente	35	36
LDL-C all'evento ACS (mg/dL, IQR)	95 (79, 110)	95 (79,110)

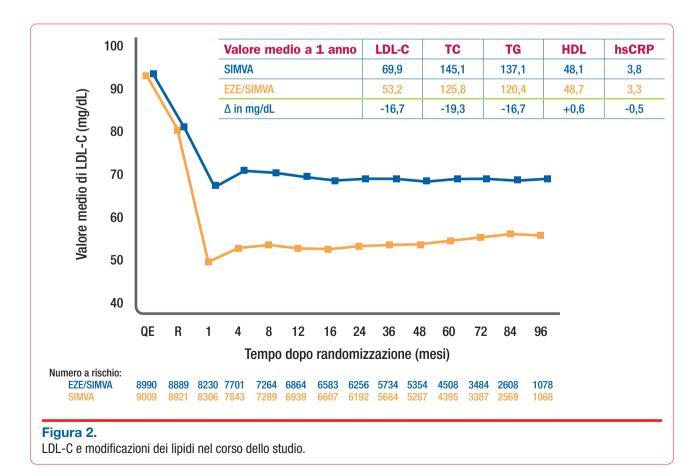
MI: infarto miocardico; ACS: sindrome coronarica acuta; UA: angina instabile; STE-MI: infarto miocardico acuto con sovraslivellamento del tratto ST; NSTEMI: infarto miocardico acuto senza sovraslivellamento del tratto ST; IQR: *interquartile range*; PCI: angioplastica percutanea.

nuove linee guida, che ponevano un obiettivo di LDL inferiore a 70 mg/dl per i pazienti con sindrome coronarica acuta e per altri gruppi considerati ad altissimo rischio di eventi, il protocollo è stato adequato di consequenza, riducendo di 10 mg il livello soglia. I precedenti studi d'esito CV sulle statine non avevano come target il raggiungimento di livelli così bassi di C-LDL. Questa modifica ha comportato un aumento del numero degli eventi necessari per la conclusione dello studio (stabilito in 5250), con consequente aumento del numero dei pazienti arruolati e della durata dello studio. Lo studio ha arruolato i pazienti entro 10 giorni dal ricovero per sindrome coronarica acuta che avevano valori iniziali di C-LDL < 125 mg/dl se naïve a farmaco ipolipemizzante, o < 100 ma/dl se in precedente terapia con farmaco ipolipemizzante di efficacia non superiore a SIMVA 40 mg/die. L'analisi dei dati è stata condotta secondo il metodo ITT "intenzione di trattare" (e cioè includendo tutti i pazienti che sono stati randomizzati a un trattamento indipendentemente dal fatto che lo abbiano poi ricevuto veramente). Sono stati presi in considerazione endpoint (cioè obiettivi) combinati, ovvero la sommatoria di alcuni eventi che si ritengono particolarmente importanti. In questo studio, come in molti studi di prevenzione secondaria CV, gli eventi sono stati: la morte CV, l'infarto miocardico e l'ictus non fatale, la necessità di ospedalizzazione per angina instabile e la necessità di rivascolarizzazione (bypass aorto-coronarico, angioplastica o rivascolarizzazione periferica). La combinazione di questi eventi distinti costituisce l'endpoint primario dello studio.

Il follow-up della ricerca è stato particolarmente lungo, anche perché lo studio si è concluso soltanto quando si è raggiunto un certo numero prestabilito di eventi CV, per salvaguardare la potenza statistica della ricerca. Più in generale, i pazienti sono stati arruolati a partire dalla fine del 2005 sino al 2010 e sono stati poi seguiti sino al 2014. L'osservazione (follow-up) massima, pertanto, è stata di 9 anni, mentre il follow-up medio è stato di 6 anni.

### Risultati

Tra i pazienti nuovi (naïve) al trattamento (circa due terzi dei pazienti), il valore medio basale di C-LDL era di 101 mg/dl. Tra i pazienti che all'arruolamento erano in precedente terapia ipolipemizzante, il valore medio basale di C-LDL era di 80 mg/dl. Nel corso dello studio i valori di C-LDL nei gruppi di confronto sono risultati molto bassi. A un anno, il valore medio di C-LDL era di 53 mg/dl nel gruppo in terapia con EZE/SIMVA e di 70 mg/dl nel gruppo in terapia con SIMVA, con una differenza fra i gruppi di 17 mg/dl (Fig. 2).



I risultati dello studio hanno evidenziato che, rispetto a un gruppo di controllo che raggiungeva in media 69,5 mg/dl di C-LDL, l'aggiunta di EZE ha prodotto un ulteriore calo di C-LDL di circa 16 mg/dl. Questo calo ulteriore si è tradotto in una riduzione statisticamente significativa del 6,4% dell'endpoint primario dello studio (Fig. 3) e del MACE, l'endpoint più noto della medicina cardiovascolare (Fig. 4). Tale riduzione è risultata lievemente maggiore nei pazienti che effettivamente assumevano il farmaco dello studio, come evidenziato dall'analisi on treatment.

Oltre al risultato significativo relativo all'endpoint primario composito d'efficacia, i pazienti in terapia con EZE/SIMVA hanno avuto, rispetto ai pazienti in terapia con sola SIMVA, risultati positivi in merito a tre endpoint secondari compositi d'efficacia, ovvero:

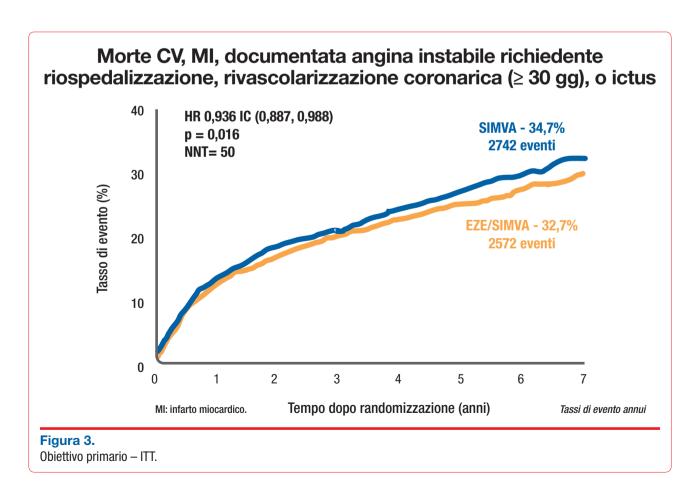
- l'endpoint composito di mortalità per tutte le cause, eventi coronarici maggiori e ictus non fatale si è verificato nel 38,7% dei pazienti in terapia con EZE/SIMVA, rispetto al 40,3% dei pazienti trattati con sola SIMVA (HR 0,948, p = 0,034);
- l'endpoint composito di mortalità per cardiopatia ischemica (CHD), infarto del miocardio non fatale e rivascolarizzazione

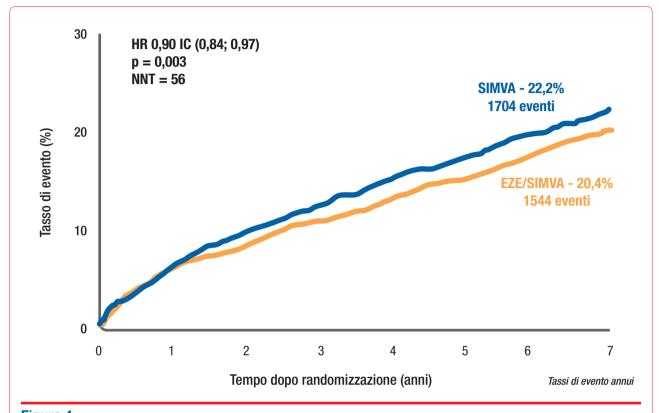
- coronarica urgente con angioplastica primaria (PCI) o impianto di bypass aortocoronarico (CABG), a distanza di almeno 30 giorni dalla randomizzazione, si è verificato nel 17,5% dei pazienti con EZE/SIMVA e nel 18,9% dei pazienti con sola SIMVA (HR: 0.912, p = 0.016);
- l'endpoint composito di mortalità per cause CV, infarto del miocardio non fatale, angina instabile documentata con necessità di ricovero, tutte le rivascolarizzazioni (coronariche e non coronariche) a distanza di almeno 30 giorni dalla randomizzazione, e ictus non fatale si è verificato nel 34,5% dei pazienti in terapia con EZE/SIMVA e nel 36,2% dei pazienti trattati con sola SIMVA (HR: 0,945, p = 0,035).

Anche le analisi per sottogruppi pre-specificati hanno evidenziato la superiorità di EZE più SIMVA in tutte le condizioni (Figg. 5, 6).

### Interpretazione dei dati e commenti

Molti esperti di prevenzione cardiovascolare temevano un possibile effetto *plateau*, a riprova che il rischio cardiovascolare per ulteriori riduzioni ancora più marcate della co-





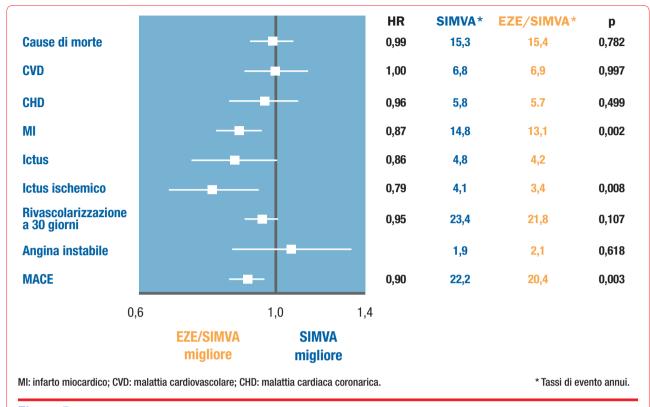
**Figura 4.**Morte CV, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale (MACE).

lesterolemia LDL fosse molto difficile da intaccare: lo studio IMPROVE-IT dimostra che tale ipotesi è infondata ed esiste una zona di possibile riduzione che con l'EZE oggi si può sfruttare.

Vi era una grande attesa per i risultati di questo studio, che avrebbe fornito una serie di informazioni molto importanti per l'attività clinica quotidiana. I risultati hanno colmato un vuoto conoscitivo e dovrebbero essere presi in considerazione dalle future linee guida. L'altro importante e originale settore esplorato è stato quello dell'efficacia di una non-statina, dandoci la possibilità di rispondere alla domanda se l'aggiunta di EZE alla SIMVA, in pazienti che già avevano un controllo molto buono del colesterolo, fosse in grado di fornire ulteriori benefici rispetto a quelli prodotti dalla sola statina.

La risposta è stata positiva, rendendo EZE l'unico farmaco ipolipemizzante non statinico in grado di dimostrare con certezza una riduzione degli eventi CV. Lo studio ha anche mostrato l'ottima tollerabilità di questo farmaco e l'assenza di eventi avversi legati alla sua somministrazione. EZE presenta caratteristiche farmacologiche peculiari che lo rendono unico nel panorama dei farmaci ipolipemizzanti. Il farmaco è infatti capace di inibire l'assorbimento di colesterolo a livello intesti-

nale, sia esso di natura alimentare o presente nell'intestino, grazie al ricircolo per via biliare. Per questo EZE rappresenta un farmaco ideale da associare alle statine, che invece agiscono a livello del fegato. L'associazione con EZE risulta particolarmente vantaggiosa, perché consente di modulare i due principali organi coinvolti nell'omeostasi del colesterolo, consentendo quindi l'ottimizzazione nella riduzione del colesterolo stesso nel sangue. È chiaro che questo tipo di intervento di associazione può essere considerato una vera e propria strategia vincente, considerando soprattutto che le statine in monoterapia, pur risultando estremamente importanti in un'elevata percentuale di pazienti, hanno dei limiti in quanto più del 50% dei pazienti non è a target o non riesce a proseguire nel tempo il trattamento con statine in monoterapia. Una terapia efficace, ma non in tutti. L'associazione con EZE rappresenta quindi un valore aggiunto, in termini sia di tollerabilità sia, soprattutto, di efficacia, perché propone due farmaci con meccanismi d'azione diversi in grado di esercitare un'importante azione sinergica. EZE non è una novità, è da tempo disponibile nella pratica clinica: il medico, in Italia come in altri paesi, può tranquillamente prescrivere la molecola ai suoi pazienti.



**Figura 5.**Obiettivi CV individuali e obiettivo composito MACE (*major adverse cardiac events*).

### Conclusioni

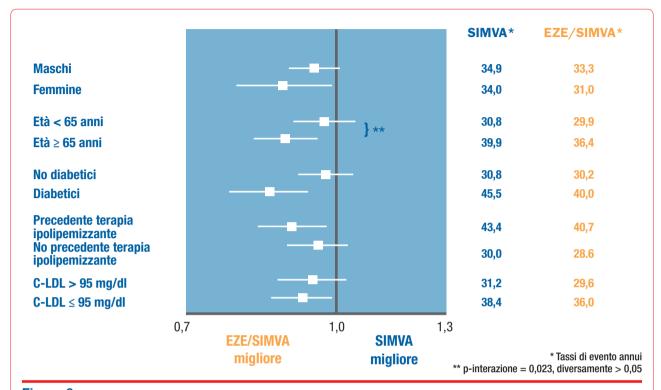
Possiamo, in conclusione, provare a riassumere le caratteristiche e i punti di forza di IMPROVE-IT.

Lo studio ha reclutato i pazienti durante la sindrome coronarica acuta seguendoli poi naturalmente negli anni: raramente in passato si era presa in esame questa popolazione e fino a oggi avevamo pochi dati per stabilire come affrontare l'ipercolesterolemia in pazienti nella fase dell'attacco cardiaco acuto. In questo trial si è utilizzato un farmaco di uso comune con un meccanismo di azione specifico completamente distinto da quello delle statine, che si può anzi considerare complementare rispetto a esse. Già oggi, infatti, è disponibile l'associazione statina-EZE, che può avere un effetto potenzialmente additivo nel ridurre i valori di C-LDL. Infine, i pazienti inseriti nel trial presentavano valori di colesterolemia superiori a quanto stabilito dalle linee guida, ma non così alti come negli studi precedenti.

Rimane da definire quale è il paziente ideale per l'associazione tra statina ed EZE. È opinione corrente che dopo IMPROVE-IT la terapia di associazione vada consigliata innanzitutto ai soggetti che non riescono a raggiungere il target di C-LDL, specie se sono a elevato rischio CV o hanno già avuto un infarto o altri

episodi acuti. Il paziente oggi può iniziare il trattamento ipolipemizzante con una statina, ma nel caso in cui non si considerino raggiunti i risultati desiderati occorre pensare a un'associazione con EZE piuttosto che a un incremento del dosaggio della statina prescelta. Infatti, è ben noto da alcuni anni che raddoppiando il dosaggio della statina mediamente si ottiene una riduzione ulteriore dei valori di C-LDL pari al 5-6%. L'associazione della statina con EZE porta invece a un 20% di vantaggio ulteriore in termini di calo delle lipoproteine LDL: questo non solo significa che l'associazione farmacologica risulta maggiormente efficace, ma che con questa strategia si possono ridurre gli effetti indesiderati come le mialgie, che aumentano con l'incremento della dose della statina.

Infine, non si può non sottolineare come questo studio sul controllo dei lipidi abbia ulteriormente confermato le differenze esistenti tra i tre principali fattori di rischio cardiovascolare, emoglobina glicata (HbA $_{\rm 1c}$ ), ipertensione e C-LDL. La brusca riduzione dell'HbA $_{\rm 1c}$ , in studi di intervento come ACCORD e VDTA, ha dato risultati modesti in termini di prevenzione di eventi coronarici, con importanti effetti collaterali. Potremmo affermare che è più saggio impedire che l'HbA $_{\rm 1c}$  si deteriori nel tempo piuttosto che aggredirla negli anni successivi. Ancora di più, il controllo



**Figura 6.** Principali sottogruppi pre-specificati.

dell'ipertensione arteriosa sembra essere molto utile nel soggetto francamente iperteso, molti dubbi stanno invece emergendo sull'utilità di intervenire in soggetti border-line. Del tutto diverso appare il colesterolo: lo studio IMPROVE-IT dimostra che si può ridurre ancora la frequenza di eventi cardiovascolari scendendo a livelli veramente molti bassi, un tempo impensabili, di C-LDL. A tutt'oggi quindi l'ipercolesterolemia si conferma il fattore su cui è più "semplice" intervenire.

### pratica professionale

# Oltre la Striscia: il punto attuale sui nuovi metodi per il monitoraggio glicemico

### Francesco Romeo

SC Malattie Metaboliche e Diabetologia, ASL Torino 5

### **Parole chiave**

Autocontrollo della Glicemia con Strisce Reattive (SMBG) Monitoraggio Continuo del Glucosio (CGM) Monitoraggio Flash del Glucosio

### Riassunto

L'autocontrollo glicemico con strisce reattive SMBG (*Self Monitoring Blood Glucose*), è una metodica che ha cambiato la storia della diabetologia, in quanto ha consentito una gestione più accurata e sicura della malattia e al tempo stesso ha dimostrato l'utilità del controllo glicemico intensivo nel prevenire le complicanze della malattia stessa.

Nell'ottica di avere sempre maggiori informazioni e più dettagliate da qualche anno è disponibile

il sistema di monitoraggio in continuo del glucosio (CGM) che consiste nella rilevazione continua, per più giorni, dei livelli di glucosio interstiziale attraverso specifici sensori.

In questo articolo si presentano quelle che sono le caratteristiche tecniche e le evidenze scientifiche

a favore del CGM e anche del nuovo sistema di monitoraggio flash reperibile in Italia da circa un anno. Questi sistemi seppur con diversi limiti, rappresentano sicuramente un'importante alternativa al SMBG e il loro utilizzo regolare nei prossimi anni potrebbe determinare un miglioramento nella cura della malattia e della qualità di vita del paziente associato a una riduzione dei costi complessivi.

L'autocontrollo glicemico con strisce reattive, abbreviabile con l'acronimo inglese SMBG (*Self Monitoring Blood Glucose*), è stato definito lo stetoscopio del team di diabetologia, in quanto contraddistingue in modo inconfondibile questi specialisti, così come lo stetoscopio contraddistingue il cardiologo o il bisturi il chirurgo. È una metodica che ha cambiato la storia della diabetologia: senza di essa, ad esempio, non si sarebbe potuto dimostrare l'utilità del controllo intensivo della glicemia nel prevenire o diminuire le complicanze microvascolari nello storico studio DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) <sup>1</sup>.

L'attività clinica del diabetologo si basa molto sul dosaggio dell'HbA $_{1c}$ , che è senz'altro un esame di fondamentale importanza, in quanto fornisce la media dei valori glicemici degli ultimi tre mesi. Tuttavia presenta dei limiti, in quanto ad esempio alcune malattie del sangue (es.emolisi ed emorragie, varianti delle emoglobine) possono dare valori di HbA $_{1c}$  falsamente alterati. Inoltre i valori di HbA $_{1c}$  non forniscono una misura della variabilità glicemica o della presenza di ipo- e/o iperglicemie. Il controllo glicemico viene valutato in maniera più efficace attraverso la combinazione di HbA $_{1c}$  e autocontrollo glicemico.

Proprio per questo ai glucometri attuali la comunità scientifica chiede di

### Indirizzo per la corrispondenza

FRANCESCO ROMEO romeo.francesco@aslto5.piemonte.it

essere accurati (cioè che il dato sia il più possibile vicino al valore reale) e precisi (cioè che il dato sia ripetibile e riproducibile). In quest'ottica sono state definite le nuove norme ISO 2013 cui tutti le aziende dovranno adeguarsi entro maggio 2016; uno sforzo per avere glucometri sempre più attendibili <sup>2</sup>

L'SMBG è ancora oggi la metodica più affidabile per la determinazione del glucosio nei fluidi corporei, ma presenta tuttavia delle criticità. Il primo luogo le informazioni fornite sono discontinue, in quanto anche i pazienti più scrupolosi eseguono massimo 6-8 determinazioni di glicemia capillare/die; inoltre non fornisce informazioni sull'andamento glicemico durante la notte (a meno che il paziente non si svegli appositamente per eseguire il controllo). Non informa dell'occorrenza di possibili eventi ipo- o iperglicemici, e inoltre, cosa poco gradita alla maggior parte dei pazienti, necessita di una goccia di sangue per ogni controllo. Da qui la necessità di avere anche la disponibilità di altre metodiche con caratteristiche diverse.

Da diversi anni ormai è disponibile in Italia il sistema di monitoraggio in continuo del glucosio (CGM), anche se il suo utilizzo ha iniziato a essere regolare solo negli ultimi tempi.

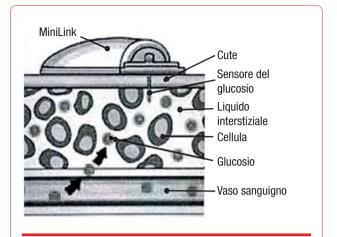
Il monitoraggio in continuo del glucosio consiste nella rilevazione continua, per più giorni, dei livelli di glucosio interstiziale attraverso specifici sensori. Il liquido interstiziale è quel fluido che si trova tra il sistema di trasporto del glucosio, che sono i vasi sanguigni, e il loro destinatario finale cioè le cellule (Fig. 1). In condizione di stazionarietà glicemica i valori di glucosio plasmatico coincidono con quelli interstiziali. Ma nel momento in cui si hanno rapide variazioni della glicemia, come per esempio dopo i pasti, questa condizione viene meno. Si crea un periodo temporale detto lag time, che può andare da un minimo di 5 minuti fino a un massimo di 20 minuti, in cui i due sistemi non sono più in equilibrio. È una condizione fisiologica ma di cui bisogna tenere conto. È il motivo per cui anche un sistema così sofisticato necessita comunque di almeno tre calibrazioni/die attraverso l'autocontrollo glicemico tradizionale, da eseguire in condizioni di stabilità glicemica (preferibilmente prima dei tre pasti) i cui risultati vanno inseriti manualmente nel sistema, al fine di calibrarlo.

Sono oggi disponibili in commercio diversi tipi di sistemi di monitoraggio in continuo di glucosio. Sono costituiti da un sensore, da un trasmettitore e da un monitor-ricevitore.

Il sensore è generalmente ad ago-cannula impiantabile. Solo un unico sistema utilizza una cannula da microdialisi. Il sensore ad ago-cannula è costituito da una cannula di pochi mm in teflon e da un sistema di connessione.

All'interno della cannula è presente un elettrodo in platino e una matrice con la glucosio-ossidasi, che è l'enzima di rilevazione. In presenza di glucosio e ossigeno si ha una reazione ossidativa con la formazione di una corrente elettrica proporzionale ai valori di glucosio. Un algoritmo matematico trasforma la differenza di potenziale in un dato numerico che viene inviato al trasmettitore.

Il tramettitore ha le dimensioni di una moneta di due euro e la



**Figura 1.**Il sensore rileva il valore di glucosio nel liquido interstiziale che è il fluido che si trova fra le cellule e i vasi sanguigni.

forma di una chiocciola. Raccoglie le informazioni dal sensore, le registra e le invia ogni 5 minuti al monitor ricevitore. Il dato inviato è la media dei valori di glucosio rilevati uno ogni 10 secondi nei 5 minuti precedenti. Il sistema è quindi in grado di rilevate 288 valori di glucosio interstiziale/die.

Il monitor ricevitore può essere retrospettivo o real-time. Il monitoraggio di tipo retrospettivo è usato essenzialmente dal medico. Il paziente non visualizza i dati che vengono scaricati a posteriori in ambulatorio e visualizzati solo dai professionisti attraverso specifici software.

La maggior parte dei monitor real-time invece ci forniscono diverse informazioni in base alle quali il paziente può prendere decisioni in tempo reale (Fig. 2). Oltre al valore in assoluto del glucosio è possibile visualizzare il grafico del trend del glucosio nelle precedenti 3-6-12-24 ore. Su diversi monitor sono anche presenti le frecce di tendenza che ci orientano su quella che sarà la variazione dei valori di glucosio nel tempo. Una freccia in alto indica che il glucosio sta crescendo di 1-2 mg/dl al minuto e che quindi, per esempio, fra 20 minuti il valore dovrebbe aumentare di circa 20 mg/dl. Se le frecce in alto sono due vuol dire che la velocità di crescita è superiore ai 2 mg/dl e che quindi fra 20 minuti il valore sarà aumentato non meno di 40 mg/ dl. La stessa cosa, in senso opposto, prospettano le frecce di tendenza in basso. Alcuni sistemi sono dotati anche di allerta di ipo- o iperglicemia. Si tratta di segnali acustici o vibratori che avvertono il paziente quando i valori raggiungono i limiti di ipoe/o iperglicemia precedentemente impostati dal medico. Sono disponibili anche allerte predittive di ipo- e iperglicemie che avvertono quindi già quando i valori tendono a spostarsi al di fuori di range predefiniti. A differenza quindi dell'autocontrollo glicemico tradizionale, che ci da informazioni di tipo puntiforme, il



**Figura 2.**Esempio di *monitor real time*: oltre al valore del glucosio in assoluto è visibile il grafico del trend di glucosio e le frecce di tendenza.

monitoraggio in continuo ci da una visione molto più dettagliata di guello che è l'andamento glicemico.

Esistono dei sistemi di monitoraggio indipendenti e dei sistemi integrati con i microinfusori. Il monitor in questi casi contiene anche il serbatoio per l'erogazione di insulina, la cannula e il set di infusione. L'erogazione non viene ancora regolata dal sensore in base ai valori di glucosio rilevati, ma è attivo da qualche anno un sistema chiamato GLS che rappresenta sicuramente il primo passo verso la formulazione del pancreas artificiale. Se il valore di glucosio scende sotto i livelli di guardia e il paziente, nonostante i segnali di allerta di ipoglicemia, non interviene, il microinfusore ferma automaticamente la somministrazione di insulina per due ore.

Da marzo di quest'anno è inoltre disponibile un nuovo sensore integrato a microinfusore in grado di arrestare l'erogazione di insulina basale ancor prima dell'ipoglicemia, ma già quando si ha una tendenza ad avvicinarsi al valore limite basso preimpostato. In altri termini l'arresto dell'erogazione avviene già quando il glucosio è in discesa e il sensore prevede che possa arrivare entro 30 minuti a non più di 20 mg/dl sopra il limite di glucosio basso. Non solo, il sistema è in grado di riattivare automaticamente di nuovo l'erogazione, ma solo a patto che il valore di glucosio del sensore possa trovarsi entro 30 minuti ad almeno 40 mg/dl al di sopra del limite di glucosio basso.

Questo nuovo sistema rappresenta sicuramente una novità assoluta, molto interessante in quanto previene, in particolar modo ma non solo, una delle evenienze più temute dai diabetologi e soprattutto dai pazienti con diabete mellito tipo 1, che è l'ipoglicemia notturna.

Anche il sistema di monitoraggio in continuo, come in parte già accennato, presenta dei limiti: in primis il lag time con la conseguente necessità di almeno tre calibrazioni attraverso glice-

mie capillari/die. La perdita di sensibilità del segnale nel tempo con consequente ridotta accuratezza del sistema. I sensori sono infatti operativi per un massimo di 14 giorni. Altro limite è il tempo necessario sia per l'educazione e il training del paziente che per lo scarico e l'analisi dei dati. Infine la mancanza di budget dedicati. È una procedura definita "time expensive" e "money expensive". Proprio in questa ottica è importante individuare correttamente le caratteristiche dei pazienti che potrebbero beneficiare di questo sistema di monitoraggio (link web n. 1) Secondo gli standard italiani per la cura del diebete mellito 3. Il CGM, in associazione alla terapia insulinica intensiva, in pazienti con diabete tipo 1 selezionati e di età superiore ai 25 è uno strumento utile per ridurre l'HbA<sub>1c</sub> <sup>4</sup>. Il CGM può essere di utilità nel ridurre l'HbA<sub>1c</sub> in diabetici tipo 1 in altre classi di età, in particolare nei bambini e comunque nei soggetti che dimostrano una buona aderenza all'utilizzo continuativo dello strumento 5. Lo Studio STAR3 6 ha dimostrato la superiorità del CGM associato all'infusione sottocutanea continua di insulina (CSII), rispetto all'autocontrollo tradizionale associato a terapia insulinica multiniettiva (MDI) in termini di riduzione di HbA<sub>1c</sub> in pazienti con diabete mellito tipo 1.

Risultato ottenuto senza aumentare il rischio di ipoglicemie anche nei pazienti che avevano ottenuto una riduzione della  $HbA_{1c}$  al di sotto del 7%.

Nel complesso diverse metanalisi hanno dimostrato una riduzione delle  $HbA_{1c}$  dello 0,25% nei pazienti con CGM  $\nu s$  SMBG, con associata una riduzione sia delle ipoglicemie che delle iperglicemie  $^{7.8}$ . L'utilità di questo strumento è stata dimostrata in pazienti con diabete mellito tipo 1 selezionati, adeguatamente istruiti e con microinfusore, mentre minore è stata l'evidenza nei pazienti con diabete mellito tipo 1 in terapia insulinica multiniettiva  $^{6.9}$ .

Contrastanti sono le evidenze sull'utilità del CGM in gravidanza complicata da diabete pregestazionale. Alcuni studi dimostrano un beneficio sia sugli outcome materno-fetali che sul compenso glicemico, mentre evidenze più recenti ne hanno evidenziato la scarsa utilità <sup>10</sup>.

Un altro interessante campo di applicazione del CGM potrebbe essere quello del monitoraggio in continuo del glucosio in pazienti critici ricoverati, in cui sono necessarie frequenti determinazioni glicemiche e in cui spesso è difficile mantenere un buon compenso glicometabolico.

Un recente studio condotto in diversi reparti di terapia intensiva ha dimostrato che il CGM *vs* l'autocontrollo glicemico con strisce reattive in pazienti critici, anche non diabetici, ha determinato una riduzione sia dei costi complessivi che del carico di lavoro infermieristico. Il tutto mantenendo analoga sicurezza in termini di ipoglicemia e analoga efficacia metabolica (link web n. 2).

Dal 1 di ottobre del 2014 è disponibile anche in Italia (settimo paese dell'Unione europea) il primo sistema di monitoraggio flash del glucosio interstiziale. Questo sistema non ha la pretesa, almeno per ora, di sostituire il CGM ma di collocarsi a metà



**Figura 3.**Sistema di monitoraggio flash: è sufficiente avvicinare il lettore al sensore per avere un valore di glucosio in tempo reale.

tra l'automonitoraggio tradizionale e quello in continuo, per ridurre i costi per l'acquisto delle strisce reattive e migliorare la qualità di vita dei pazienti. È costituito da un sensore e da un lettore (Fig. 3). Il sensore, che ha le dimensioni di una moneta di due euro, si applica sulla parte posteriore del braccio e misura per 14 giorni consecutivi i livelli di glucosio interstiziale. La grande novità è che non necessita di calibrazione in quanto il sistema sfrutta l'azione di un mediatore dell'osmio (wiredenzyme), che riduce la dipendenza della reazione dall'ossigeno e ne evita la saturazione. In questo modo il sensore è più stabile, meno suscettibile alle variazioni in vivo dell'ossigeno e meno sensibile alle comuni interferenze elettroattive. Nonostante ciò è comunque consigliato ai pazienti nei casi in cui i valori non corrispondano ai sintomi o quando appaiono paradossali rispetto alle attività condotte di ricorrere comunque al controllo glicemico capillare.

Il lettore altro non è che un ricevitore in grado di rilevare un valore di glicemia al minuto attraverso una scansione di un secondo. Può acquisire i dati anche attraverso i vestiti semplicemente avvicinandolo al sensore. Fornisce oltre al valore glicemico in assoluto grafici di andamento glicemico facilmente comprensibili. Il sistema di monitoraggio flash rappresenta sicuramente una grossa novità nel panorama diabetologico internazionale, in quanto per la prima volta non è necessario ricorrere a una puntura per ottenere il valore di glucosio circolante.

Sono state espresse cautele circa la reale affidabilità del sistema, essendo a oggi poche le evidenze che sembrerebbero garantirne l'attendibilità (link web n. 3). Necessita quindi di un maggior utilizzo nella pratica clinica (attualmente i sensori sono a totale carico economico dei pazienti) e ulteriori e consistenti

evidenze scientifiche prima che possa, a tutti gli effetti, essere utilizzato routinariamente come nuovo sistema di monitoraggio del glucosio.

### **Bibliografia**

- UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. Lancet 1998;352:837-53.
- International Standard ISO 15197:2013. In vitro diagnostic test systems requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. ISO, Ginevra 2013.
- <sup>3</sup> Associazione Medici Diabetologi Società Italiana di Diabetologia. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014.
- The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. N Engl J Med 2008;1359:1464-76.
- Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Factors predictive of use and of benefit from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. Diabetes Care 2009;32:1947-53.
- <sup>6</sup> Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al., STAR 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. N Engl J Med 2010;363:311-32.
- Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. Diabetes Care 2009;32:1378-83.
- <sup>8</sup> Garg S, Zisser H, Schwartz S, et al. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-timecontinuous glucose sensor. A randomized controlled trial. Diabetes Care 2006;29:44-50.
- <sup>9</sup> Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al., for the ASPIRE In-Home Study Group. *Threshold-based insulinpump interruption for reduc*tion of hypoglycemia. N Engl J Med 2013;369:224-32.
- Cordua S, Secher AL, Ringholm L, et al. Real-time continuous glucose monitoring during labour and delivery in women with type 1 diabetes-observations from a randomized controlled trial. Diabet Med 2013;30:1374-81.

### Link web di riferimento

- http://www.gidm.it/pdf/1-2014/Per-Consultazione.pdf.
- <sup>2</sup> http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4161875/.
- <sup>3</sup> http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3920854/.

### SEZIONE DI AUTO VALUTAZIONE 1) Il "lag time" è: Il tempo necessario per raggiungere l'equilibrio fra i valori di glucosio plasmatico e cellulare Il tempo necessario per raggiungere l'equilibrio fra i valori di glucosio plasmatico e interstiziale Il tempo necessario per raggiungere l'equilibrio fra i valori di glucosio interstiziale e cellulare Nessuna delle risposte precedenti 2) Il sistema CGM di almeno quante calibrazioni/die necessita? Nessuna Una Tre Sei 3) Il sistema CGM si è dimostrato superiore rispetto al SMBG, in termine di riduzione di HbA<sub>1c</sub> e di eventi ipoglicemici, in quali categorie di pazienti? Solo nei pazienti in cui era associato a microinfusore Solo nei pazienti in terapia insulinica multiniettiva In entrambe le categorie di pazienti In nessuna delle due categorie di pazienti 4) Nei pazienti con monitoraggio flash della glicemia con che frequenza temporale va sostituito il sensore?

Verifica subito le risposte on line www.diabete-rivistamedia.it





Sette giorni

Quattordici giorni Ventuno giorni Ventotto giorni

# Uno Strano Dolore I percorsi affascinanti delle eredità multifattoriali

### **Antefatto**

Sono stati necessari molti incontri per venire a capo delle malattie che affliggono il signor Francesco, settantuno anni, di alta statura, in lieve sovrappeso, simpatico, energico, gioviale, molto giovanile, un forte fumatore che mi ha scelto come medico di famiglia cinque anni fa. Un'ipertensione arteriosa sisto-diastolica severa, particolarmente resistente alla terapia, ci ha impegnato molto. Man mano che si approfondiva la nostra conoscenza sono venute alla luce altre importanti patologie: il diabete mellito tipo 2, una stenosi da placca del 30% della carotide interna sinistra, un discreto sovrappeso (BMI = 27), un'arteriopatia obliterante periferica degli arti inferiori con numerose irregolarità delle pareti arteriose senza stenosi particolarmente impegnative, una discopatia cervicale senza compressione midollare o radicolare, una poliposi del colon.

Abbastanza aderente alle cure, assume con discreto successo un'associazione di candesartan 32 mg, idroclorotiazide 25 mg, lacidipina da 6 mg, adottata dopo edemi importanti con l'uso di amlopidina 10 mg/die, bisoprololo 2,5 mg/die, cardioaspirin 100 mg e omeprazolo da 10 mg, simvastatina 40 mg, metformina 2000 mg die in tre somministrazioni.

Con diversi interventi educativi mirati si era perseguito, con grande difficoltà, il successo per una sospensione del fumo di sigaretta (più di venti al di) che il paziente non era mai riuscito a ottenere prima. Dopo circa un anno dalla sospensione il signor Francesco riprende a fumare adducendo i forti disagi psichici e familiari, conseguiti alla scoperta nella coniuge di una neoplasia maligna del sistema linfatico. Da allora, dopo insistenti sollecitazioni mediche, afferma di aver "quasi" abolito il fumo, anche se con i familiari nutriamo forti dubbi su quest'affermazione.

I valori pressori, con i mesi, sono diventati accettabili il più delle volte e il diabete mellito, nonostante le difficoltà di imporre uno stile di vita adeguato, si è sempre mantenuto ampiamente entro valori accettabili, non avendo mai superato i 170 mg/dl due ore dopo i pasti e il valore di 6,6% di emoglobina glicata. Nel periodo peggiore della malattia linfo-proliferativa della moglie, però, in un quadro di peggioramento generale dei parametri pressori e di laboratorio ho riscontrato, per una sola volta, un valore di 8,4% di emoglobina glicata. Il colesterolo LDL è stato sostanzialmente nel target di 70 mg/dl negli ultimi tre anni.

### 1° Step

Da qualche anno il signor Francesco, assieme alle tante problematiche asintomatiche che lo portano spesso dal medico, lamenta un disturbo che lo incuriosisce alquanto.

Avverte, in alcuni momenti della giornata e la notte a letto, dei fastidiosi

Corrado Artale<sup>1</sup> Umberto Alecci<sup>2</sup> Gerardo Medea<sup>3</sup> Marco Passamonti<sup>4</sup>

 <sup>1</sup> Medico di Medicina Generale e Diabetologo, Area Metabolica Nazionale SIMG, Siracusa;
 <sup>2</sup> Medico di Medicina Generale, Componente Commissione Regionale per il Prontuario Terapeutico Ospedaliero/Territoriale della Regione Sicilia (PTORS)
 <sup>3</sup> Responsabile nazionale Area Metabolica SIMG;
 <sup>4</sup> Medico di Medicina Generale, SIMG Varese;
 <sup>4</sup> Collaboratore nazionale Area Metabolica SIMG

### **Obiettivi**

Rendere facilmente accessibili e fruibili i mezzi clinico-strumentali per la diagnosi di polineuropatia diabetica, privilegiando la semplice semeiotica clinica rispetto alle diagnostiche di alta tecnologia Incoraggiare la medicina di famiglia ad approcciare con semplicità una patologia complessa e multiforme, ben più diffusa di quanto si creda Guida ai sintomi neuropatici Il caso clinico come narrazione della complessità clinica e attenzione al rapporto empatico con le persone Il significato dei fattori ambientali e genetici coinvolti nella patogenesi del danno neuronale nel diabete

### **Parole chiave**

Polineuropatia Diabetica Dolorosa Simmetrica Neuropatia Diabetica Precoce Fattori Genetici Multifattoriali nel Diabete

Indirizzo per la corrispondenza

CORRADO ARTALE c.artale1@virgilio.it

bruciori ai piedi, accompagnati da un vistoso arrossamento della cute. Nel volgere di due anni questo disturbo si è attenuato spontaneamente per poi ritornare senza una causa. Il fenomeno riguarda entrambi i piedi e si concentra nell'area plantare, accompagnandosi a una vaga ma disturbante sensazione di dolore urente che non trova rimedio in alcun modo.

L'aspetto dei piedi è apparentemente normale per l'età, ma la cute appare secca. I peli sono scomparsi da qualche tempo e il colorito è congesto. Non c'è desquamazione apparente e il trofismo cutaneo appare scadente per l'età. Non c'è evidenza di distrofie ungueali né di affezioni micotiche. La forma del piede è regolare, non sono presenti callosità o duroni.

### Domanda 1

Può un diabete di recente diagnosi presentarsi con complicanze qià nella fase iniziale della malattia?

### Risposta

Bisogna premettere che la diagnosi di polineuropatia diabetica è ampiamente sottostimata. Essa è già presente in molti pazienti senza che il medico la rilevi clinicamente <sup>11</sup>. La storia naturale della neuropatia diabetica sembra farsi più chiara; pare che alcuni pazienti diabetici presentino una predisposizione genetica, in termini di suscettibilità alla neuropatia, che li rende più sensibili allo sviluppo della complicanza, nonostante talvolta un buon compenso glicemico. Come apparirà chiaro alla fine del caso clinico in esame, l'aspetto genetico assumerà un ruolo primario <sup>1</sup>.

### Domanda 2

Perché il sintomo principale in questa persona è un dolore urente?

### Risposta

Si tratta di un sintomo tipico e iniziale delle neuropatie caratteristiche delle piccole fibre nervose, una manifestazione prettamente sensitiva, simile alla sindrome dei piedi urenti, spesso presente nelle prime fasi della neuropatia con successiva evoluzione a polineuropatia diabetica sensitivo-motoria <sup>2</sup>.

### Domanda 3

Può essere presente neuropatia diabetica nella condizione di alterata glicemia a digiuno (IFG) o di alterata tolleranza al carico (IGT) rispetto a soggetti con normale tolleranza al glucosio (NGT) <sup>3</sup>?

### **Risposta**

La prevalenza di polineuropatia è leggermente aumentata negli individui con IGT e IFG rispetto a quelli con NGT. L'associazione con circonferenza della vita e arteriopatia periferica (PAD) suggerisce che il contrasto all'obesità addominale e ai fattori causali delle arteriopatie periferiche possono costituire obiettivi importanti per le strategie di prevenzione della polineuropatia diabetica <sup>9</sup>.

Non v'è dubbio che i fattori di rischio associati a queste forme precoci sono il compenso metabolico, la pressione arteriosa, i lipidi plasmatici, la durata del diabete, l'indice di massa corporea, il fumo di sigaretta e il consumo di alcol <sup>45</sup>.

### 2° Step

Nel corso degli ultimi due anni, dalle conoscenze acquisite e dagli accertamenti prescritti sono certo che non è presente una sofferenza ischemica degli arti inferiori tale da giustificare il fastidio accusato. La riduzione del flusso arterioso è lieve e non giustifica alcun sintomo assimilabile a quello dichiarato. Non vi è alcuna claudicatio e la sintomatologia non si aggrava con il cammino. Urge una valutazione clinico-strumentale della sintomatologia accusata.

Si applicano i criteri diagnostici di tipo clinico validati e raccomandati per il sospetto, la prevenzione e la diagnosi della polineuropatia diabetica. Per quanto attiene l'indice di neuropatia diabetica (DNI) riportato in Tabella I, si assegna il punteggio 1 all'ispezione per la cute secca, il punteggio 0,5 per un riflesso achilleo rinforzato, il punteggio 0,5 per una ridotta sensibilità vibratoria del dorso dell'alluce al diapason. La sommatoria dei punteggi è 2, per cui si attribuisce al test la positività.

I metodi e gli strumenti utilizzati sono di semplice reperimento e di facile uso. Come si può facilmente dedurre dalla Tabella II, chiunque, dotandosi di un mono-filamento da 10 gr, un diapason da 128 hertz, uno spillo, un batuffolo di cotone e un martelletto da riflessi può accostarsi alla diagnosi.

### Domanda 1°

Sono sufficienti i metodi clinico-strumentali per la diagnosi di polineuropatia diabetica (DPN) o s'impongono accertamenti più complessi e costosi?

**Tabella I.** Indice di Neuropatia diabetica (DNI) (da Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito, 2014) <sup>6</sup>.

	Punteggio (per ogni lato)
Ispezione del piede: deformità cute secca callosità infezione ulcera	Normale = 0 Alterato = 1 (se ulcera: + 1)
Riflessi achillei	Presente = 0 Con rinforzo = 0,5 Assente = 1
Sensibilità vibratoria dell'alluce	Presente = 0 Ridotta = 0,5 Assente = 1

Test positivo: > 2 punti.

### Risposta

L'uso delle seguenti tabelle validate, estratte da STANDARD ITA-LIANI PER LA CURA DEL DIABETE MELLITO 2014, consente nella maggior parte dei casi di avvicinarsi alla diagnosi, senza utilizzare metodiche più complesse.

La diagnosi di neuropatia diabetica è di esclusione, anche se raramente sono necessari esami strumentali.

Inoltre nei diabetici può essere presente una neuropatia non diabetica, che può essere efficacemente trattata. Altre forme di neuropatia quali la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP), o cause di polineuropatia come la carenza di vitamina B12, le gammopatie monoclonali, l'ipotiroidismo e l'uremia devono essere escluse prima di formulare la diagnosi di DPN. A tal fine, sono utili la rilevazione dei segni clinici, il dosaggio plasmatico di vitamina B12 (in particolare in presenza di uso prolungato di metformina), protidogramma elettroforetico, creatinina e TSH. I Deficit di sensibilità a distribuzione simmetrica e distale con o senza sintomi neuropatici tipici sono molto suggestivi di DPN; nei casi atipici e dubbi, è necessario richiedere una consulenza neurologica e l'esecuzione di esami elettrofisiologici <sup>6</sup>.

### Domanda 2

Come si ricavano i segni di deficit neuropatico per gli arti inferiori?

### **Risposta**

L'uso della Tabella II è semplice ed efficace, così come riportato dagli *Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2014*.

### Domanda 3

Come orientarsi nella diagnosi di dolore neuropatico quando non si è specialista?

### Risposta

Sono in uso crescente dispositivi di screening per discriminare il dolore neuropatico da quello nocicettivo.

Ad esempio il DN4, un questionario con un breve esame obiettivo nell'aria del dolore che, di facile uso anche da parte di non specialisti, dimostra (al *cut-off* di 4) una sensibilità dell'ottanta per cento e specificità del novantuno per cento per la diagnosi di dolore neuropatico e di neuropatia diabetica dolorosa <sup>6</sup>.

### 3° Step

I sintomi, chiaramente neuropatici, fanno pensare immediatamente a una polineuropatia diabetica simmetrica. Non c'è nessun appiglio per mettere in campo sospetti per un'origine spinale o centrale (infiammatoria o degenerativa).

Sorprende la brevità del decorso clinico del diabete manifesto e il reperto, pressoché omogeneo e costante, di glicate adeguate ai target per l'età.

**Tabella II.** Modalità di valutazione dei segni di deficit neuropatico agli arti inferiori (da Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito, 2014) <sup>6</sup>.

Funzione nervosa	Dispositivi e/o modalità
Sensibilità pressoria	Monofilamento 10 g sul dorso dell'alluce
Sensazione vibratoria	Diapason 128 Hz sul dorso dell'alluce
Sensibilità dolorifica	Puntura di spillo sul dorso dell'alluce (su cute integra)
Sensibilità tattile	Batuffolo di cotone sul dorso del piede
Riflessi	Riflessi rotuleo e achilleo
Forza muscolare	Estensione dell'alluce, dorsiflessione della caviglia

Sebbene ci siano i criteri clinici per una diagnosi di DPN, si opta lo stesso per un esame elettromiografico degli arti inferiori. Nonostante i tempi lunghi per ottenere la prestazione in regime mutualistico, nessuna sorpresa ci giunge dallo specialista neurologo: l'esame è perfettamente normale.

Alla mia meraviglia riguardo alla precocità di comparsa della complicanza neuropatica il signor Francesco mi racconta la storia della madre, anch'essa diabetica, che per molti anni ebbe a soffrire di una forma particolarmente grave di neuropatia che si complicò negli anni con progressive deformazioni del piede fino a un piede di Charcot, alle ulcere e alle amputazioni di qualche dito del piede. Ravvisando nel paziente alcune somiglianze fisionomiche con una gentilissima signora che avevo curato venti anni prima come consulente diabetologo, scopro così, casualmente, di aver conosciuto e seguito a tratti la lunga malattia della madre del signor Francesco.

La storia clinica di questa signora mi è rimasta impressa nella memoria per aver curato la sua malattia, lunga e insidiosa, nell'arco di trenta anni in forma di contatti sporadici, essendo la paziente, allora, in carico ad altro medico e regolarmente seguita da un centro antidiabetico.

Nei periodi in cui la complicanza neuropatica dei piedi si andò lentamente aggravando con le deformazioni articolari, le difficoltà deambulatorie, le lesioni trofiche, le ulcere, le gangrene, il piede di Charcot, mi sorprese sempre la sostanziale modestia delle alterazioni glicemiche del diabete pluriennale della paziente e il fatto che difficilmente presentasse, anche in tarda età, glicate superiori a 7%. In sostanza una forma di diabete tipo 2 che durò circa trent'anni con profili glicemici sempre accettabili e glicate medie di 6,5. Ciononostante la neuropatia diabetica iniziò precocemente e negli anni pregiudicò la qualità di vita e la salute dell'ammalata, fino alle sue forme più gravi e invalidanti. Morì, poi, in tarda età per scompenso cardiaco.

Quest'ultima scoperta mi conferma sempre più la multifattorialità genetica della malattia diabetica e che non sempre vi è una relazione diretta fra gravità dello scompenso glicemico e com**Tabella III.** Versione italiana del questionario di screening del dolore neuropatico DN4 (da Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito, 2014) <sup>6</sup>.

### **Questionario DN4**

Compilare il questionario scegliendo una risposta per ciascuno dei punti proposti nelle domande riportate sotto:

Intervista al paziente

Domanda 1. Il dolore ha una o più delle seguenti caratteristiche?

Bruciante/urente Sì No Sensazione di freddo doloroso Sì No Scosse elettriche Sì No

Domanda 2. Il dolore è associato a uno o più dei seguenti sintomi nell'area del dolore stesso?

4. Ipoestesia al tatto Sì No

Esame del paziente

Domanda 3. Il dolore è localizzato nella stessa area dove l'esame fisico può rilevare una o più delle seguenti caratteristiche?

Ipoestesia al tatto Sì No Ipoestesia alla puntura Sì No

Domanda 4. Nell'area dolente il dolore può essere causato o peggiorato dallo:

7. Sfioramento della pelle Sì No

Punteggio del paziente: ...../10

parsa di complicanze neuropatiche. L'esistenza di fattori familiari e ambientali in determinati individui può condizionarne la comparsa precoce.

Certo è che dovrò prendermi cura dei piedi del signor Francesco con un'attenzione maggiore di quanto si possa ipotizzare.

### Domanda 1

Come mai l'esame elettromiografico è muto in casi come questo?

### **Risposta**

La velocità di conduzione nervosa dipende dalla presenza del rivestimento mielinico, similmente a quanto accade alla guaina che riveste il cavo di rame delle trasmissioni telefoniche, ed è amplificata dalla presenza dei nodi di Ranvier; le fibre nervose deputate alla percezione termica del calore, a quella dolorifica e alle funzioni involontarie sono sottili, amieliniche, di tipo C, la cui conduzione, relativamente lenta, non viene riflessa nei test elettrofisiologici standard. I pazienti che presentano bruciore ai piedi o alle mani, portatori di un disturbo delle piccole fibre, vengono spesso etichettati come "nevrotici", poiché il loro disturbo non è rilevabile con i comuni test elettrofisiologici <sup>7 10</sup>.

### Domanda 2

Quando sono interessati i piccoli nervi e territori ristretti è possibile trovare segni clinici facilmente evidenziabili?

### Risposta

Non è assolutamente facile e spesso l'esame clinico è negativo nelle fasi precoci. Una forma pura di polineuropatia delle piccole fibre può essere presente anche precocemente e si caratterizza per la presenza di sintomi e segni di danno delle piccole fibre (dolore, insensibilità dolorifica e termica, allodinia) in assenza di anormalità dello studio di conduzione del nervo surale e richiede per la conferma lo studio delle piccole fibre con biopsia di cute o delle soglie termiche <sup>8</sup>. Si tratta, perciò, di polineuropatia diabetica cronica dolorosa (PNDD), la cui prevalenza è dell'undici per cento, insidiosa all'inizio con dolori urenti, formicolio e intorpidimento, peggioramenti notturni e scarsa obiettività neurologica <sup>9</sup>.

### **Bibliografia**

- Sundkvist G. Aldose reductase gene polymorphisms and diabetic polyneuropathy. Presented at the 12th Annual Scientific Meeting of the Diabetic Neuropathy Study Group of the European Association for the Study of Diabetes, Baltonfured, Hungary, August 29-31, 2002.
- Bonetti F, Cavicchi M, Scalabrini E, et al. Il dolore neuropatico in medicina interna. It J Med 2002;3:86-96.
- <sup>3</sup> Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes Is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2. Diabetes Care 2008;31:464-9.
- Boulton AJ, Vinik Al, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2005;28:956-62.
- Veglio M, Sivieri R. Prevalence of neuropathy in IDDM patients in Piemonte, Italy. The Neuropathy Study Group of the Italian Society for the Study of Diabetes, Piemonte Affiliate. Diabetes Care 1993;16:456-61.
- 6 www.standarditaliani.it.
- Vinik A, Pittenger G, Burcus N, et al. Neuroprotective effects of novel neurotherapeutic topiramate in diabetes patients. Presented at the 18th International Diabetes Federation Congress, Paris, France, August 24-29, 2003 (abstract 918).
- Malik R, Veves A, Tesfaye S, et al. On behalf of the Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Small fiber neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy. Diabetes Metab Res Rev 2011;27:678-84.
- Thrainsdottir S. Peripheral polyneuropathy in type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. Correlations between morphology, neurophysiology, and clinical findings. In: Lund University, Faculty of Medicine Doctoral Dissertation Series 2009:67. http://lup.lub.lu.se/record/1466061.
- Sorensen L, Liu D, Molyneaux L, et al. Loss of epidermal small nerve fibers reflects severity of neuropathic pain. Presented at the 18th International Diabetes Federation Congress, Paris, France August 24-29, 2003 (abstract 200).
- Herman WH, Kennedy L, for the GOAL A1C Study Group. Physician perception of neuropathy in a large type 2 diabetes population (GOAL A1C study) confirms underdiagnosis of neuropathy in everyday clinical practice. Presented at the 18th International Diabetes Federation Congress, Paris, France, August 24-29, 2003 (abstract 198).

## Anche se gli esami non finiscono mai, qualche volta i sogni si realizzano!







www.diabete-rivistamedia.it/videocontributi-formativi-un-nuovo-metodo-dicomunicazione-congressuale/

### Corrado Artale

Medico di Medicina Generale e Diabetologo, Area Metabolica Nazionale SIMG, Siracusa

A Trapani, lo scorso maggio, durante l'11° Congresso Regionale della Società italiana di Medicina generale e delle Cure primarie, si è sperimentata una nuova versione di un metodo originale e innovativo di comunicazione congressuale.

Il metodo, già vincitore come poster al 31° Congresso Nazionale SIMG 2014, è stato riproposto abbassando ulteriormente i tempi di realizzazione.

Nell'ambito dello spazio dedicato all'Area Metabolica si sono tenute due tavole rotonde:

- il diabete: un colosso di grande agilità;
- appropriati e aggiornati: progressi ed evidenze in lipidologia.

L'originalità dei due talk show sta nell'aver posto diciassette importanti quesiti, riguardanti le attualità emergenti in queste discipline, così centrali per la medicina generale, a ben undici relatori ed esperti invitati allo scopo.

L'essere riusciti a imporre tre minuti, assolutamente cronometrati, ai relatori per la risposta è stata la chiave di volta di tutto il metodo.

Il divieto di proiettare più di **tre slide**, l'imposizione di un linguaggio fatto più di **messaggi da portare a casa, slogan, paro- le chiave**, rifuggendo dalla completezza, ha condotto a ridurre la durata complessiva dei due talk a meno di un'ora, lasciando quindici minuti alla discussione con i colleghi intervenuti.

Due tavole rotonde di questo livello, condotte con i metodi tradizionali, avrebbero comportato una durata superiore alle tre ore. Un risultato interessante e inedito in un periodo di grave difficoltà per chi si occupa di organizzare e finanziare eventi congressuali. Una grossa opportunità di ridurre i costi, senza sfoltire la quantità dei messaggi che si vogliono dare.

L'originalità del linguaggio imposto ai relatori ha contribuito a far passare concetti univoci, chiari, immediatamente utilizzabili nella pratica professionale.

I ritmi veloci, l'alternarsi continuo dei diversi relatori, l'implacabilità del cronometro, la cruciale importanza dei quesiti posti, sono riusciti a tenere incollati alle poltrone tutti gli intervenuti, senza mai cadute dell'attenzione.

Dopo la difficoltà di imporre a relatori autorevoli tempi così ridotti e linguaggi irrituali, graditissimi sono giunti gli apprezzamenti di tutti, soprattutto dei colleghi più giovani. Grazie ai colleghi del Consiglio Direttivo Regionale Siciliano e all'amico Gerardo Medea, Responsabile Nazionale dell'Area Metabolica, per aver ispirato e incoraggiato l'esperimento.

# MEDIA



**TUTTO DIABETE** 



NOTIZIE DAL MONDO DEL FARMACO



NOTIZIE DAL MONDO DELLA DIAGNOSTICA



NOTIZIE DAL MONDO DEI DEVICE



**FOCUS** 



### L'uso del Dapaglifozin in una Paziente con Diabete Mellito tipo 2 Improvvisamente di difficile Compenso

### **Descrizione**

Antonella è una giovane donna di 43 anni, coniugata con due figli, alla quale è stato diagnosticato il diabete mellito tipo 2 (DMT2) circa 8 anni fa. Fino a oggi il suo diabete è sempre stato ben compensato, assumendo regolarmente e con molta attenzione la sua terapia, che negli anni è cambiata. Racconta infatti, in maniera un po' confusa, di aver assunto inizialmente metformina, poi l'associazione sitagliptin e metformina da sola e poi insieme alla glimepiride a dosaggio di 3 mg, successivamente liraglutide 1,8 mg più pioglitazone e metformina, sino alla terapia insulinica basal-bolus, iniziata a dicembre 2014 per un improvviso e inspiegabile, a suo dire, scompenso glicemico. È proprio in questa fase di scompenso glicemico che, verso marzo 2015, Antonella giunge alla mia osservazione accompagnata dal marito allarmato per lo stato di salute della moglie che era peggiorato così improvvisamente e che, nonostante la complessa terapia insulinica, non migliorava.

Antonella precisa da subito la sua scrupolosa aderenza alla terapia e alla dieta, sottolineando con orgoglio lo sforzo che in passato aveva fatto, al momento della diagnosi della sua malattia, per dimagrire circa 20 kg; risultato che ora vede minacciato dall'aumento di peso che lei imputa alla terapia insulinica oltre a un senso di gonfiore e malessere generale.

Antonella appare mortificata e frustrata per l'impatto negativo che la terapia insulinica e l'automonitoraggio glicemico stanno avendo sulla sua vita lavorativa, essendo una commerciante e dovendo avere, per questo, relazioni frequenti con il pubblico senza parimenti riuscire a ottenere dei risultati glicemici ottimali che le consentano di recuperare quello stato di benessere che lei considera ormai perso.

All'anamnesi familiare il padre è deceduto all'età di 51 anni per incidente stradale, mentre la madre ha riscontrato il diabete mellito tipo 2 solo di recente, all'età di 67 anni ed è in buon controllo con la terapia orale.

All'anamnesi patologica remota Antonella riferisce di essere ipertesa e un po' tachicardica dalla stessa epoca del diabete e di assumere per questo nebivololo 5 mg/die; ha inoltre una diagnosi di ipotiroidismo da tiroidite di Hashimoto da epoca non ben precisata in buon controllo con L-tiroxina 125 mcg/die. Il compenso glicemico, dopo un esordio di malattia nel 2007 con emoglobina glicosilata di 10% (la paziente pesava all'epoca circa 97 kg), è sempre stato buono sino a dicembre 2014, quando tutto improvvisamente cambia senza una causa evidente e Antonella è costretta quindi, suo malgrado, a iniziare la terapia insulinica, che riferisce essere la seguente: aspart 10 Ul a colazione, 15 Ul a pranzo, 15 Ul a cena; glargine 30 Ul ore 22.30; metformina unidie 1000: 1 cpr dopo cena.

### Stefania Anna Fontanarosa

Specialista ambulatoriale diabetologia ed endocrinologia, ASL Lecce Distretto Campi Salentina, Consigliere Regionale AMD Puglia

Parole chiave
Diabete Mellito tipo 2
Compenso glicemico

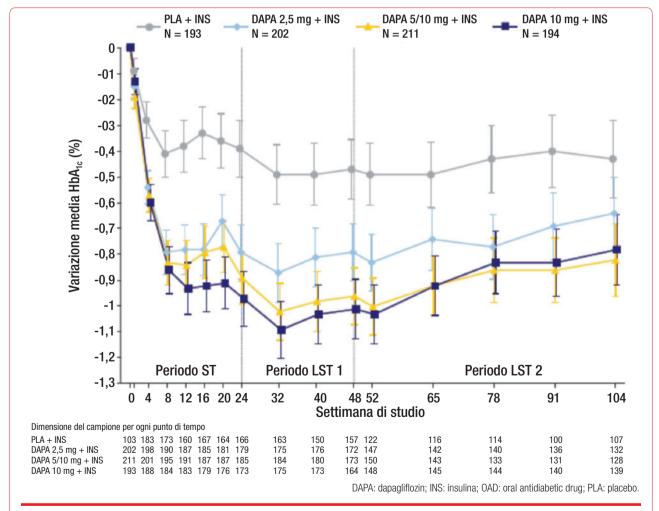
Indirizzo per la corrispondenza

STEFANIA ANNA FONTANAROSA stefaniafontanarosa@teletu.it Gli esami ematochimici, che mi porta in visione al momento della visita a marzo 2015, risalgono a dicembre 2014 e mostrano un evidente scompenso glicemico con una  $HbA_{1c}$  pari a 9,3%; una buona funzionalità renale [creatinina 0,7 mg/dl eGFR (velocità di filtrazione glomerulare stimata) 108 ml/min), un LDL non a target pari a 125 mg/dl e un'anemia sideropenica (ferritina 5 mcg/L, sideremia 27 mcg/dl, Hb 11,7], per la quale ha assunto una terapia marziale prescritta dal suo MMG. Nonostante la terapia insulinica, il profilo glicemico eseguito a domicilio dalla paziente non è dei migliori e rivela una variabilità glicemica notevole con iperglicemie sopra i 200 e ipoglicemie inferiori a 70-60 mg sia a digiuno che 2 ore dopo i pasti, definita per questo dalla paziente come "glicemia ballerina".

All'esame obiettivo si osservano: peso 74 kg, altezza 159 cm, circonferenza vita 105 cm, indice di massa corporea (BMI) 29 kg/m², pressione arteriosa sistolica/diastolica (PAS/PAD)

120/80 mmHg; FC 72 bpm ritmica; assenza di soffi carotidei, polsi periferici normosfigmici.

Per escludere errori di somministrazione della terapia insulinica indago sulla sede e sulla modalità di somministrazione dell'insulina e scopro che gli aghi usati dalla paziente sono di 8 mm e che la tecnica usata non è adeguata alla dimensione degli aghi. Quindi le prescrivo gli aghi da 4 mm, la simvastatina 20 mg, le modifico un po' la terapia insulinica sulla base del profilo glicemico esibito riducendo a 26 le unità di glargine e a 8 UI, 15 UI e 12 UI quelle di aspart, riservandomi ulteriori modifiche terapeutiche dopo la visione degli esami da me prescritti che avevano il fine di rispondere alla domanda pressante della paziente del perché le stesse succedendo tutto questo. Richiedo quindi il dosaggio degli Ab anti GAD, Ab anti transglutaminasi, emoglobina glicosilata, emocromo, esame urine, glicemia e c-peptide.



**Figura 1.** Efficacia di dapagliflozin sull'HbA<sub>1c</sub> nello studio di add-on a insulina (da Wilding et al., 2014, mod.).

Tabella I. Parametri clinico-metabolici.

	Base prima della tx con dapaglifozin	3 mesi	6 mesi
Peso	74	72	73
Circonferenza vita cm	105	95	96
BMI	29	28	28
HBA <sub>1c</sub>	9,3%	7,4%	7,4%
Glicemia	190 mg/dl	126	118
Pressione arteriosa mmHg	120/80	110/80	120/80
GFR ml/min	106	106	106

### **Trattamento**

Antonella si presenta in ambulatorio con gli esami eseguiti: Hb 12,7 g/dl, glicemia 190 mg/dl; HbA $_{1c}$  9,2% (77 mmol/mol sec IFCC); Ab anti GAD 892 U/mL; Ab anti transglutaminasi (IgA e IgG) negativi; esame urine NDS; c peptide 0,20 ng/ml.

Il risultato degli esami svela finalmente il motivo per il quale ha perso il suo compenso glicemico improvvisamente e convalida il mio sospetto diagnostico di un diabete a patogenesi autoimmune dell'adulto non richiedente inizialmente insulina (NIRAD). Il sapere il motivo per cui sarà costretta a eseguire la terapia insulinica per sempre paradossalmente, dà sollievo ad Antonella, perché la libera da eventuali sensi di colpa di cattiva gestione della sua malattia. Rimane ancora lo sconforto però per l'aumento di peso e per la difficile gestione della terapia insulinica in base alle glicemie capillari che rimangono estremamente variabili nell'arco dell'intera giornata. Decido per questo di giocarmi la carta del dapaglifozin rammentando lo studio di Wilding et al., che ne ha dimostrato l'efficacia sul peso corporeo e sull'HbA<sub>1c</sub> in aggiunta a insulina e prescrivo la seguente terapia: Glargine 26 UI ore 22,30, aspart 8 UI a colazione, 15 UI a pranzo, 12 UI a cena; dapaglifozin 10 mg a colazione; metformina unidie 1000 2 cpr dopo cena; confermo la terapia antipertensiva e ipolipidemizzante.

Raccomando alla paziente di bere 2 litri di acqua e di eseguire correttamente il monitoraggio glicemico a digiuno e due ore dopo i pasti con uno schema a scacchiera, per adeguare la terapia insulinica in maniera da raggiungere una glicemia a digiuno non superiore a 130 mg e non inferiore a 100 mg e una glicemia dopo i pasti non superiore a 140 mg e non inferiore a 90 mg. Le prescrivo, inoltre, una visita cardiologica, oculistica e un ecocolor doppler dei tronchi sovraortici (TSA) come follow-up per le complicanze macro- microangiopatiche.

### Risultati

Dopo tre mesi di terapia la paziente ritorna in ambulatorio felice di essere riuscita finalmente a gestire le sue glicemie e di aver perso peso nonostante non sia stata sempre attentissima alla dieta. All'esame obiettivo il peso è pari a 72,5 kg, la circonferenza vita a

95 cm, il BMI a 28 e la pressione arteriosa uguale a 110/80 mmHg. La sensazione di benessere della paziente è confermata dal miglioramento degli esami ematochimici eseguiti a maggio 2015 che rivelano:  $HbA_{1c}$  7,4%, glicemia 126 mg/dl, creatinina 0,7 (EGFR 109 ml/min), colesterolo totale 169 mg/dl, HDL 54 mg/dl, LDL 96 mg/dl, albuminuria estemporanea 0,9 mg/dl.

Antonella riferisce inoltre, di aver dovuto eseguire dopo due mesi di terapia una terapia antibiotica per una cistite senza esser stata costretta a sospendere il dapaglifozin. Le suggerisco, per questo, di assumere periodicamente un integratore del tipo Uroxin per evitare eventuali recidive di infezioni delle vie urinarie e di bere acqua. A sei mesi dall'inizio del trattamento i dati antropometrici ed ematochimici sono confermati. La visita oculistica eseguita dalla paziente non presenta segni di retinopatia diabetica; la visita cardiologica e l'ecocolordoppler dei tronchi sovraortici non li ha ancora effettuati.

### Conclusioni

L'aggiunta alla terapia insulinica del dapaglifozin ha permesso alla paziente di ritrovare: 1) il compenso glicemico perso in brevissimo tempo (tre mesi circa), a differenza di quanto successo fino a tre mesi prima con la sola terapia insulinica senza riscontro di ipoglicemie; 2) di ridurre le unità di insulina come numero di somministrazioni e come unità; 3) di perdere peso e 4) di riacquistare il senso di benessere perso.

La capacità del dapaglifozin di ridurre la glicemia con un meccanismo indipendente dall'insulina può risultare un ottimo alleato insieme all'insulina, come dimostrato dalla risposta clinica di Antonella, nel trattare i pazienti con diabete mellito tipo 2 a patogenesi autoimmune anche se a oggi non vi sono in letteratura dati certi in quanto gli studi sono ancora in corso.

### Bibliografia di riferimento

Exploring the Potential of the SGLT2 Inhibitor Dapaglif lozin in Type 1 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. Diabetes Care 2015;38:412-9.

Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, et al. *Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years.* Diabetes Obes Metab 2014;16:124-36.

### Impatto del Dapagliflozin sul Compenso Metabolico e sulla Qualità di Vita

in una paziente con diabete mellito tipo 2 con complicanze microvascolari e terapia insulinica intensiva

### **Fabrizio Diacono**

U.O. Diabetologia e Malattie Metaboliche, Presidio Ospedaliero Territoriale di Nardò (LE) Azienda Sanitaria Locale Lecce

### **Parole chiave**

Riduzione Fabbisogno Insulina e Peso

La paziente BM, 54 anni, presentava in anamnesi di rilievo: pregressa abitudine tabagica, dieta libera con aumentato apporto di glicidi e lipidi, vita sedentaria, obesità, ipertensione arteriosa e dislipidemia. Il diabete mellito tipo 2 veniva diagnosticato circa 5 anni prima, con verosimile ritardo diagnostico, visto che già si registravano: piede diabetico neuropatico con ulcera interdigitale, nefropatia stadio G1A2 K-DIGO, retinopatia diabetica già lasertrattata. Attuale terapia insulinica intensiva con lispro 6, 12 e 10 unità (U) ai tre pasti e glargine 30 U la sera. La paziente riferiva disagio associato alle complicanze della malattia e alla terapia multi iniettiva, risultante in un automonitoraggio non sistematico, in un non controllo delle abitudini alimentari. All'EO di rilievo: peso 93 kg, BMI 36 kg/m², circonferenza vita (CV) 128 cm, pressione arteriosa (PA) 140/90 mmHg, *Diabetic Neuropathy Index* 3 sn. 2 dx. I parametri ematochimici di rilievo: glicemia 167 mg/dl, HbA<sub>1c</sub> 8,8%, GFR (CKD-EPI) 103 ml/min, microalbuminuria 103 mg/24 h.

Venivano impostati: correzione dello stile di vita, automonitoraggio glicemico strutturato, introdotta terapia con metformina (1000 mg a pranzo e cena), incrementata glargine a 34 U.

A 3 mesi la paziente presentava  $HbA_{1c}$  di 7,7% con riduzione ponderale di 3 kg. Il profilo glicemico non risultava ottimale (Tab. I). Veniva introdotto dapagliflozin 10 mg 1 cp al dì, ridotta lispro a sole 10 U a pranzo e 8 U a cena.

A 6 mesi la  ${\rm HbA_{1c}}$  era del 6,7% con ulteriore riduzione di peso di 3 kg. Non riferiva eventi avversi all'assunzione del dapagliflozin. Esibiva un profilo glicemico nettamente migliorato (Tab. II). Riferiva stato di benessere sostanzialmente legato al buon compenso metabolico e al decremento ponderale. Veniva sospesa lispro e ridotta la glargine a 30 U.

A 9 mesi la paziente presentava peso di 85 kg (BMI 32,8 kg/m²), HbA $_{1c}$  mantenuta a 6,8%, GFR (CKD-EPI) 97 ml/min, microalbuminuria 57 mg/24 h, la PA 130/80 mmHg. Il quadro di ulcera si era risolto con piena autonomia funzionale dell'arto. La paziente riferiva pieno benessere. Il dapagliflozin, un inibitore del SGLT2, è indicato nel trattamento del diabete mellito tipo 2 in monoterapia e in associazione con ipoglice-mizzanti orali o insulina  $^{1-3}$ . I vantaggi additivi, oltre alla riduzione della glicata (in monoterapia: 0,55-1,45%  $^1$ ) sono: riduzione di peso, della pressione arteriosa, un esiguo rischio di eventi ipoglicemici. Il mecca-

Indirizzo per la corrispondenza

FABRIZIO DIACONO

Dott.diacono@gmail.com

Tabella I. Profilo glicemico pre introduzione di dapagliflozin.

Pre colazione	2 h post	Pre pranzo	2 h post	Pre cena	2 h post
128	148	160	180	132	156
145	160	145	210	156	178
121	172	142	145	120	167

**Tabella II.** Profilo glicemico post introduzione di dapagliflozin.

Pre colazione	2 h post	Pre pranzo	2 h post	Pre cena	2 h post
98	132	132	145	120	150
102	145	120	156	100	145
133	156	148	168	120	148

nismo di azione insulino-indipendente rende questa classe di farmaci utile in tutti gli stadi di malattia. Nel nostro caso è di straordinario interesse che, nonostante la relativamente lunga storia di malattia e il quadro di multiple complicanze microvascolari, il dapagliflozin in associazione a insulina e metformina ha contribuito a un notevole decremento ponderale, a una riduzione del dosaggio e del numero di iniezioni giornaliere di insulina (con eliminazione dei boli ai pasti). L'esito è un netto miglioramento del quadro metabolico e della qualità di vita della paziente.

### **Bibliografia**

Fioretto P, Giaccari A, Sesti G. *Efficacy and safety of dapagliflozin, a so-dium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in diabetes mellitus.* Cardiovasc Diabetol 2015:14:142.

Wilding JP, Woo V, Soler NG, et al. *Long-term efficacy of dapaglipfozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of nsulin: a randomized trial.* Ann Intern Med 2012;156:405-15.

Wilding JP, Norwood P, T'Joen C, et al. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabete mellitus receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment. Diabetes Care 2009;32:1656-66.

### L'innovazione degli inibitori dei trasportatori renali sodio-glucosio: Focus su Dapagliflozin

### Claudio Lambiase

Centro Diabetologico ASL Salerno DS 67 Mercato S. Severino, Salerno

Parole chiave SGLT2i Dapagliflozin

Indirizzo per la corrispondenza

CLAUDIO LAMBIASE clalamb@libero.it

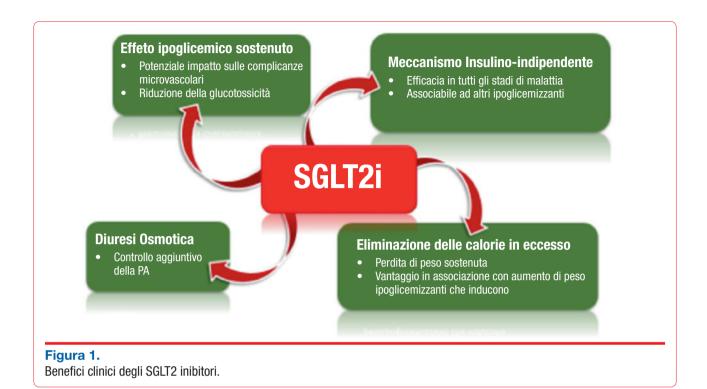
### Introduzione

Il diabete mellito tipo 2 (DMT2) è una patologia cronica caratterizzata da aumento dei livelli circolanti di glucosio. La sua storia naturale vede una fase iniziale di insulino-resistenza (IR), indotta da fattori genetici e ambientali, in cui, nonostante una funzione  $\beta$ -cellulare già in parte compromessa, si assiste a un compensatorio aumento dei livelli di insulina circolanti. Con il progredire della malattia, la funzione  $\beta$ -cellulare tende a deteriorarsi sempre più, causando la comparsa di franca iperglicemia. S'innesta quindi un meccanismo di glucotossicità, in cui la riduzione di secrezione insulinica e l'aumento della IR vengono sostenute dallo stato di iperglicemia cronica  $^1$ .

Il controllo glicemico ottimale nei pazienti con diabete mellito è molto importante per minimizzare il rischio di complicanze micro vascolari e macrovascolari. Il diabete è associato a un sostanziale aumento del rischio cardiovascolare, per contrastare il quale viene molto enfatizzato un approccio multifattoriale che vada al di là del solo controllo della glicemia ma consideri anche altri parametri, quali il peso, la pressione arteriosa, la dislipidemia. Una lezione che abbiamo imparato dai risultati dei trails di trattamento intensivo nel diabete è l'importanza di ridurre la glicemia in maniera sicura, mantenendo al minimo il rischio di eventi ipoglicemici e tutto ciò viene chiaramente espresso dai recenti indirizzi terapeutici <sup>2</sup>. La terapia del DMT2 ha avuto negli ultimi dieci anni un'impennata di conoscenze importanti che ha consentito al diabetologo di migliorare il suo approccio alla malattia diabetica e questa rivoluzione appare come la migliore risposta a molte delle suddette problematiche presenti nella patologia diabetica.

In quest'ottica si pone la recente introduzione di farmaci inibitori dei trasportatori sodio-glucosio (SGLT2i) a livello renale. Gli SGLT2i agiscono a livello del tubulo contorto prossimale del rene, dove bloccano il riassorbimento del glucosio e del sodio e permettono un'eliminazione del glucosio per via urinaria. Essi incrementano l'escrezione renale di glucosio, quindi, in maniera insulino-indipendente e, pertanto questi farmaci hanno un meccanismo d'azione complementare ad altri farmaci antidiabetici (Fig. 1).

Nell'uso clinico si apprezza un'azione molto rapida di riduzione della glicemia, ma nullo rischio ipoglicemico intrinseco e recenti evidenze condotte dal gruppo del professor Ralph De Fronzo <sup>3</sup> (Fig. 2) hanno evidenziato che il capostipite di queste molecole, il dapagliflozin, riducendo la glicemia, migliora la funzione beta cellulare dopo sole 2 settimane di tratta-



mento. Questa innovazione focalizza il rene come importante attore nella fisiopatologia del diabete. Infatti a livello renale il meccanismo di riassorbimento del glucosio risulta aumentato nei soggetti diabetici e inducendo glicosuria è teoricamente possibile sulla base di queste evidenze anche impattare sul decorso della malattia diabetica.

Gli SGLT2i attualmente disponibili sono:

- dapagliflozin: Forxiga®: 10 mg
- canaglifozin: Invokana®: 100 mg e 300 mg
- empagliflozin: Jardiance®: 10 mg e 25 mg

Essi si differenziano, come descrivono le loro schede tecniche, per la selettività SGLT2 vs SGLT1: Forxiga® > 1400 volte, Invokana®: non descritto in RCP, Jardiance® 5000 volte. La selettività è considerata un fattore importante in quanto l'SGLT2 è pressocché esclusivamente espresso a livello renale mentre l'SGLT1 è anche espresso in maniera importante a livello intestinale e la sua inattivazione potrebbe indurre malassorbimento di glucosio e galattosio.

Tutti questi farmaci vengono assunti una volta al giorno e, pur essendo approvati per uso sia in monoterapia sia in varie combinazioni con altri ipoglicemizzanti, sono in realtà rimborsate in Italia solo in monoterapia, in combinazione con metformina, e in combinazione con insulina con o senza metformina.

L'efficacia degli SGLT2i dipende da una funzionalità renale adeguata, e, pertanto, la soglia di inizio della terapia è un eGFR > 60 mL/min/1,73m². Questi farmaci hanno invece un'efficacia direttamente legata ai liveli di HbA $_{1c}$  di parten-

za che arriva anche oltre il punto pencentuale di riduzione, superando quella ben nota regola per cui i farmaci ipoglicemizzanti orali finora noti, nei trial registrativi non arrivavano mai a superare la riduzione di 0,8% di punti percentuali di emoglobina glicata. L'effetto è duraturo, come dimostrano i dati per il dapagliflozin su efficacia su glicemia, peso e pressione arteriosa in uno studio pubblicato che è stato condotto fino a 4 anni <sup>4</sup>.

A causa del loro effetto, poiché con gli SGLT2i si determina glicosuria associata a una diuresi osmotica, è possibile avere infezioni genitali e del tratto urinario e vaginiti nelle donne e va consigliata al paziente una corretta idratazione e di monitorare possibili interazioni con farmaci anti-ipertensivi e diuretici, specialmente i diuretici dell'ansa.

Lo studio EMPA-REG recentemente presentato al congresso dell'*European Association for the Study of Diabetes* a Stoccolma e contestualmente pubblicato sul *New England Journal of Medicine* <sup>5</sup>, ha valutato l'utilizzo di un inibitore degli SGLT2, l'empaglifozin a dosaggi di 10-25 mg verso placebo, in 7020 pazienti diabetici tipo 2 con elevato rischio di eventi cardiovascolari per un periodo di osservazione di 3,1 anni. Empagliflozin ha ridotto il rischio di un endpoint composito a 3 componenti (morte cardiovascolare, infarto e stroke non fatali) o 3-point MACE del 14%, ha mostrato riduzione delle ospedalizzazione per scompenso cardiaco del 35%, ma soprattutto ha evidenziato una riduzione della mortalità cardiovascolare del 38% e della mortalità per tutte le cause del 32%.

Il dato ha sorpreso la comunità scientifica ma non era del tutto inatteso, alla luce delle evidenze finora accumulate su altri SGLT2i e rischio cardiovascolare.

Di particolare interesse a riguardo uno studio pubblicato di recente su *Diabetes Care*, in cui si è valutata efficacia e sicurezza nel lungo termine di dapagliflozin in pazienti diabetici tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare <sup>6</sup>.

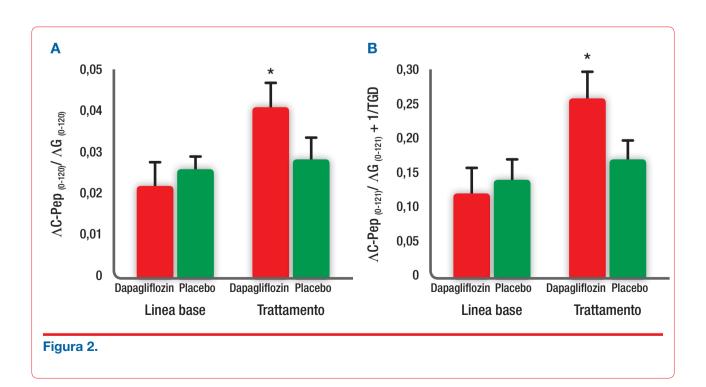
In questo studio internazionale multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, un totale di 922 pazienti diabetici tipo 2 con preesistente malattia cardiovascolare e una storia di ipertensione in trattamento, sono stati arruolati e randomizzati 1 : 1 al trattamento con dapagliflozin 10 mg (n = 455) una volta al giorno o al trattamento con placebo (n = 459) per 24 settimane e con un periodo di estensione di altre 28 settimane. Per i pazienti che erano in trattamento con insulina, la dose di insulina è stata ridotta del 25% al momento della randomizzazione. Molteplici fattori sono stati usati per stratificare i pazienti; essi includevano età (65 anni), uso di insulina alla randomizzazione (no o sì), e il tempo intercorso dal più recente evento cardiovascolare qualificante (> 1 o  $\leq$  1 anno).

Più del 40% dei pazienti in entrambi i gruppi avevano più di 65 anni di età. Gli endpoint primari che sono stati valutati includevano diminuzione assoluta dal livello di  $HbA_{1c}$  al basale, percentuale di pazienti con una riduzione combinata di  $HbA_{1c}$  di 0,5% o più (5,5 mmol/mol), con riduzione di peso corporeo pari o superiore al 3%, e di pressione arteriosa sistolica di 3 mmHg o più.

A 24 settimane, rispetto al placebo, che ha avuto un leggero aumento di  $HbA_{1c}$  rispetto al valore basale (0,08% [2,8 mmol/mol]), dapagliflozin ha ridotto il livello di  $HbA_{1c}$  di-0,38% [-4,8 mmol/mol]) rispetto al basale (8,18%). Più pazienti nel gruppo dapagliflozin vedevano soddisfatte le tre condizioni dell'endpoint composito rispetto al placebo (11,7% vs0,9%, rispettivamente, dato statisticamente significativo). Le modifiche si sono confermate oltre le 52 settimane. Risultati simili sono stati osservati in entrambi i gruppi per categorie di età. I tassi simili di eventi avversi gravi, ipoglicemia, infezioni delle vie urinarie, e disturbi cardiaci sono stati osservati in entrambi i gruppi.

In conclusione, in questo studio rispetto al placebo, dapagliflozin ha ridotto significativamente  $HbA_{1c}$ , il peso corporeo, pressione arteriosa sistolica, senza compromettere la sicurezza cardiovascolare. Questi dati indicano che il profilo di sicurezza del dapagliflozin lo rende adatto per l'uso in una popolazione di pazienti con DMT2 in fase avanzata di malattia, con comprovata malattia cardiovascolare, e ipertensione, e, come tale, fornisce significativamente nuove informazioni cliniche su questa classe di farmaci.

In una precedente analisi aggregata su oltre 9000 pazienti diabetici tipo 2 da studi condotti con dapagliflozin (con dati fino a 4 anni), suggerisce che il dapagliflozin non aumenta il rischio cardiovascolare in termini di MACE (morte cardiovascolare, stroke e infarto non fatali) verso placebo o comparatore attivo 7. Buone notizie arrivano anche dal recente meeting annuale della Associazione Europea per lo Studio del Diabete (EASD) te-



nutosi a Stoccolma, dove sono stati mostrati i dati di una posthoc analisi  $^8$  di una maggiore riduzione di HbA $_{\rm 1c}$  e pressione arteriosa sistolica (SBP) in pazienti con DMT2 e ipertensione con dapagliflozin, 5 e 10 mg/die rispetto al placebo. I pazienti analizzati avevano ipertensione stabile, vari livelli di albuminuria al basale ed erano trattati con ACE-inibitori o ARB e avevano ricevuto dapagliflozin 5 mg (n = 85), 10 mg (n = 165) o placebo (PBO; n = 185) per 12 settimane. L'effetto del trattamento con dapagliflozin su albuminuria e velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) a 12 settimane ha prodotto una maggiore riduzione dell'albuminuria rispetto al placebo, nonostante una leggera ma reversibile diminuzione di eGFR.

L'analisi secondaria di questi dati ha dimostrato che l'effetto del trattamento con dapagliflozin sull'albuminuria sembra essere indipendente delle variazioni di  $HbA_{1c}$ , pressione arteriosa sistolica ed eGFR, marcatori di rischio cardiovascolare e renale. Questo risultato si è ottenuto in aggiunta alla terapia antipertensiva in corso con un ACE-inibitore o un sartano, che è considerato lo standard di cura per le persone diabetiche ipertese.

Molti meccanismi pleiotropici sono stati indicati per avanzare ipotesi meccanicistiche sul potenziale effetto cardiovascolare degli SGLT2i <sup>9</sup>.

Per valutare l'impatto di dapagliflozin sugli eventi cardiovascolari è attualmente in corso lo Studio DECLARE – *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) 58 e valuterà in maniera prospettica la capacità di dapagliflozin di ridurre il rischio cardiovascolare anche in prevenzione primaria (pazienti con multipli fattori di rischio) oltre che in prevenzione secondaria (pazienti con malattia cardiovascolare documentata) <sup>10</sup>.

#### **Conclusione**

Gli SGTL-2i sono farmaci che sia in monoterapia che in associazione a terapia con metformina o con metformina e insulina o con sola insulina nei vari schemi terapeutici (basal, bolus o basal-bolus), anche in soggetti anziani, anche con T2DM avanzato e anche con comorbilità cardiovascolare preesistente, ma con almeno un GFR  $\geq$  60 ml/min/ 1,73 m², migliorano il controllo glicemico senza un aumento del rischio ipoglicemico, promuo-

vono la perdita di peso e il controllo della pressione arteriosa e risultano ben tollerati.

Il futuro di questi nuovi farmaci nella malattia cardiovascolare del paziente diabetico è ancora tutta da scrivere.

#### **Bibliografia**

- Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. *Glucose toxicity*. Diabetes Care 1990:13:610-30.
- Merovci A, Mari A, Solis C, et al. *Dapagliflozin lowers plasma glucose concentration and improves beta cell function.* J Clin Endocrinol Metab 2015;jc20143472.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. *Management of hypergly-caemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD).* Diabetologia 2012:55:1577-96.
- Del Prato S, Nauck M, Duran-Garcia S, et al. *Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes:* 4-year data. Diabetes Obes Metab 2015;17:581-90.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. *EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes.* N Engl J Med 2015; 373:2117-28.
- Cefalu WT, Leiter LA, de Bruin TW, et al. Dapagliflozin's effects on glycemia and cardiovascular risk factors in high-risk patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension. Diabetes Care 2015;38:1218-27.
- Sonesson C, Frederich R, Johansson P, et al. *Cardiovascular safety of dapagliflozin in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with various degrees of cardiovascular risk [Abstract nop. P6094].* Eur Heart J 2014;35:1072.
- Lambers Heerspink HJ, Johnsson E, Gause-Nilsson I, et al. *Dapa-gliflozin reduces albuminuria on top of renin-angiotensin system blockade in hypertensive diabetic patients [Poster 1176-P]*. Diabetes 2015;64:A303.
- Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. *SGLT-2 Inhibitors and cardio-vascular risk: Proposed pathways and review of ongoing trials.* Diab Vasc Dis Res 2015;12:90-100. doi:10.1177/1479164114559852.
- DECLARE-TIMI58 study; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01730534.

# Esperienza Clinica: Passaggio da Terapia Insulinica a Exenatide LAR Once Weekly

# in diabetici obesi ad alto rischio cardiovascolare

#### Lorenzo Cocco<sup>1</sup> Antimo Aiello<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dirigente Medico; <sup>2</sup> Direttore UOC Malattie Metaboliche e Diabetologia, ASREM Ospedale "Cardarelli", Campobasso

#### **Parole chiave**

Obesità Diabete Insulino-Resistenza La disponibilità di nuovi farmaci DPP4-i (inibitori della di-peptidil-peptidasi 4) e GLP1-RA (agonisti del recettore del *glucagon like peptide-1*) per la cura del diabete mellito tipo 2 permette attualmente di gestire in modo diverso il paziente obeso insulino-resistente, sfruttando le loro proprietà di attacco fisiopatologico sull'ottetto di de Fronzo.

La nostra esperienza è riferita all'uso clinico di exenatide LAR (Bydure-on®), relativamente a una piccola casistica personale di cinque pazienti, certamente un numero non adeguato per uno studio di rilievo EBM, ma sufficiente per offrire un ulteriore orientamento al diabetologo nella gestione del paziente con diabesità. Anche in tale fenotipo in caso di *secondary failure* è sempre stato aggiunto un trattamento insulinico, spesso intensivo, per raggiungere il target terapeutico, esponendo il paziente al rischio delle temibili ipoglicemie, all'ulteriore aumento di peso e della resistenza all'insulina, nonché alle conseguenze da essa indotte, nell'uso cronico, sul sistema cardiovascolare.

Nel contesto dei farmaci GLP1, agonisti e analoghi, è da segnalare il passaggio dalla forma bi-iniettiva giornaliera di exenatide alla forma iniettiva monosettimanale (once weekly) di exenatide LAR (2 mg/settimana s.c.); peraltro associabile a metformina-sulfanilurea-pioglitazone, limitatamente alle indicazioni AIFA in tema di prescrivibilità e rimborsabilità.

Come noto exenatide è un agonista recettoriale del GLP1 umano con l'effetto di ridurre la secrezione di glucagone, rallentare la motilità gastrica, ridurre i livelli glicemici con meccanismo glucosio-dipendente, proteggere e probabilmente rigenerare la beta cellula pancreatica.

I risultati ottenuti sul compenso glicometabolico in generale (riduzione di  $HbA_{1c}$ ) sono mantenuti nel tempo, come dimostrato da studi sperimentali (Duration 1); risulta conservato anche il calo ponderale, la riduzione notevole del rischio di ipoglicemie, il miglioramento del profilo lipidico.

Di particolare interesse è la migliorata compliance del paziente per la monosommistrazione settimanale.

### La nostra esperienza con Exenatide LAR once weekly

Abbiamo seguito in modo particolare un gruppo di cinque pazienti diabetici di tipo 2 con obesità patologica ad altissimo rischio cardiovascolare (BMI  $\geq$  40), già da anni in terapia insulinica intensiva (4 somminisrazioni/die) o convenzionale (1 o 2 somministrazioni/die), in combinazione con metformina a dosaggio pieno tollerato e/o altri ipoglicemizzanti orali. Nessun paziente era a target terapeutico.

Indirizzo per la corrispondenza

LORENZO COCCO lorenzo.cocco2@virgilio.it

Le terapie individuali risultavano così distribuite allo start up:

- Pazienze n. 1:
  - Novomix 50® (3 somministrazioni/die) con metformina 1000 x 3 + acarbosio 50 x 3/die;
  - anni 70, maschio con 7 anni di diabete mellito e glicemia 185 mg/dl HbA<sub>1c</sub> 9%;
  - kg 123 con BMI 42,9 (paziente con comorbilità).
- Paziente n. 2:
- Humalog® (3 somministrazioni/die + Lantus®) con metformina 1000 x 3;
  - anni 44, femmina con 4 anni di diabete mellito e glicemia 170 mg/dl HbA<sub>1c</sub> 7,5%;
  - kg 114 con BMI 41,9.
- Paziente n. 3:
  - Apidra® (3 somministrazioni/die) + Lantus con metformina 1000 x 3;
  - anni 67, maschio con 10 anni di diabete mellito e glicemia 219 mg/dl HbA<sub>1c</sub> 9%;
  - kg 169 con BMI 56,5 (comorbilità).
- Paziente n. 4:
- Humalog® (3 somministrazioni/die) con metformina 1000 x 3;
  - anni 66, maschio con 13 anni di diabete mellito e glicemia 185 mg/dl HbA<sub>1c</sub> 7,5%;
  - kg 133 con BMI 46,2.
- Paziente n. 5:
  - Lantus® bed time con metformina 1000 x 2 + repaglinide cp 2 mg x 2;
  - anni 57 (femmina) con 4 anni di diabete mellito e glicemia 185 mg/dl HbA<sub>1c</sub> 8,5%;
  - kg 85 con BMI 40.

In considerazione di un così elevato BMI, nonché del mediocre o scarso compenso metabolico raggiunto con il regime terapeutico in corso, nonché della insoddisfacente qualità di vita (QoL) di ciascun paziente, si è convenuto di eseguire uno shift terapeutico strutturale secondo le seguenti linee generali:

- riconsiderazione dello stile di vita della persona: regime alimentare-attività fisica aerobica sostenibile;
- sostituzione del regime insulinico in corso con somministrazione di exenatide LAR once weekly sc;
- intensificazione della concomitante terapia con ipoglicemizzanti orali, secondo il fenotipo e le eventuali limitazioni indotte dalla comorbilità presente;
- miglioramento della QoL, soprattutto sfruttando la monosomministrazione settimanale di exenatide LAR;
- riduzione presumibile degli eventi ipoglicemici temuti e limitanti la stessa terapia insulinica in corso.

In particolare i regimi adottati per ciascun paziente allo start-up sono i seguenti:

• Paziente n. 1:

Bydureon® 1 f sc/settimana con aggiunta di metformina 1000 x 3 + glicazide cp 60 mg.

Paziente n. 2:

Bydureon<sup>®</sup> 1 f sc/settimana con aggiunta di metformina 1000 x 2 + glimepiride 4/ pioglitazone 30 mg.

Paziente n. 3:

Bydureon<sup>®</sup> 1 f sc/settimana con aggiunta di metformina cp 1000 x 3 + glimepiride 3 mg.

Paziente n. 4:

Bydureon<sup>®</sup> 1 f sc/settimana con aggiunta di metformina 850/pioglitazone 15 mg x 2 e glicazide cp 30 mg.

Paziente n. 5:

Bydureon® 1 f sc/settimana con aggiunte di metformina cp 1000 x 2 e repaglinide cp 2 mg x 2.

Tutti hanno eseguito un controllo mensile dei profili glicemici da automonitoraggio domiciliare giornaliero a scacchiera.

Tutti sono stati istruiti sui possibili e più frequenti effetti collaterali del farmaco, sia da intolleranza nel sito di iniezione, sia dal punto di vista generale e specificatamente gastro-intestinale, soprattutto all'inizio del trattamento.

Dopo 1 anno circa dall'inizio della terapia con exenatide LAR, sono stati rilevati i seguenti paramentri di laboratorio e di peso:

	Glicemia	HbA₁c	Kg	BMI	Effetti collaterali
Paziente n. 1	102	8,8	114	41,3	moderati GI
Paziente n. 2	101	5,8	112	41,3	lievi GI
Paziente n. 3	219	9	171	55,2	nessuno
Paziente n. 4	185	7,1	132	45,7	nessuno
Paziente n. 5	185	8,5	85	40	nessuno

- età media dei pazienti trattati è di 60,8 anni, con distribuzione di genere 3 M-2 F;
- età diabetica media 7,6 anni;
- peso medio dei pazienti trattati è di kg 124,8 (basale);
- BMI medio 45,5 (al basale);
- glicemia media a digiuno 188 mg/dl con HbA<sub>1c</sub> media 8,6% (al basale).

I dati riassuntivi dei controlli eseguiti a 1 anno circa confermano quanto atteso dall'efficacia e sicurezza del farmaco. In particolare si evince, rispetto al basale:

- calo ponderale in tutti i pazienti con media di circa 2 kg (124,8-122,8);
- calo HbA<sub>1c</sub> media 0,8% (8,6-7,8%);
- calo BMI medio 0,80 (45,5-44,7).

Solo un paziente ha riferito disturbi gastrointestinali moderati all'inizio del trattamento, poi sensibilmente migliorati. Nessun paziente ha manifestato reazioni locali nel punto di inoculo del farmaco.

Nessun paziente ha riferito disturbi da ipoglicemia.

Alla luce della nostra breve e limitata esperienza clinica con Exenatide monosettimanale, riteniamo il passaggio da terapia insulinica, anche intensiva, nel paziente diabetico tipo 2 grande obeso, senz'altro da considerare, visto il miglior controllo metabolico, il calo ponderale, l'assenza di ipoglicemie, la miglior qualità di vita indotta dalla drastica riduzione del numero di iniezioni giornaliere.

Ovviamente va ben selezionato il fenotipo, va eseguito un adeguato monitoraggio glicemico domiciliare per apportare gli opportuni adeguamenti di terapia in caso di paziente non responder.

#### **Bibliografia**

Diamant M, Van Gaal L, Guerci B, et al. Exenatide once weekly versus insulin glargine for type 2 diabetes (DURATION-3): 3-year re-

- sults of an open-label randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2014:2:464-73.
- Grimm M, Li Y, Brunell SC, Blase E. Exenatide once weekly versus daily basal insulin as add-on treatment to metformin with or without a sulfonylurea: a retrospective pooled analysis in patients with poor glycemic control. Postgrad Med 2013;125:101-8. Meloni AR, Deyoung MB. Treatment of patients with type 2 diabetes with exenatide once weekly versusoral glucose-lowering medications or insulin glargine: achievement of glycemic and cardiovascular goals. Han Cardiovasc Diabetol 2013;12:48.
- Sun F, Wu S, Wang J, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on lipid profiles among type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. Clin Ther 2015;37:225-41.e8.
- Sun F, Wu S, Guo S, et al. *Effect of GLP-1 receptor agonists on waist circumference among type 2 diabetes patients: a systematic review and network meta-analysis.* Endocrine 2015;48:794-803.

Automonitoraggio

# L'impatto delle Nuove Norme UNI-EN ISO 15197:2013

# sulla qualità dell'automonitoraggio e, quindi, sulla cura del diabete

Il diabete è ormai un'emergenza globale. L'unica arma possibile per contrastarlo efficacemente rimane la prevenzione però, quando la malattia insorge, è molto importante che si prevengano le complicanze della stessa. Tali complicanze, come noto, riguardano in sostanza tutti gli organi e gli esiti possono essere molto invalidanti, se non fatali.

Ormai tutti gli studi dimostrano che un ottimale controllo della glicemia, soprattutto se fatto in modo intensivo dall'inizio della malattia, è in grado di ridurre considerevolmente la comparsa delle complicanze. La necessità di un intervento precoce è emersa in modo drammatico dagli ultimi report dello studio EDIC, studio che ancora oggi, a distanza di oltre trent'anni, valuta gli effetti del controllo glicemico in una popolazione di persone con diabete tipo 1. Ebbene, questo studio dimostra che anche a distanza di trent'anni, coloro che da subito hanno ricevuto un controllo ottimale della glicemia dimostrano una ridotta incidenza di tutte le complicanze, paragonati a chi aveva invece ricevuto un trattamento tradizionale, e quindi meno intensivo, all'inizio della patologia. Tali dati nel diabete tipo 1 possono tranquillamente trasferirsi al diabete tipo 2, dove esistono già evidenze di tal tipo, anche se meno estese nel tempo.

È guindi fondamentale che si ottenga un controllo glicemico ottimale. Tale ottimizzazione del controllo glicemico, per essere effettivamente efficace, dovrebbe essere ottenuto al più presto nel corso della malattia, per prevenire la comparsa della cosiddetta "Memoria Metabolica" o "Legacy Effect". Sembra però che questo possa non essere sufficiente, in quanto dati recenti suggeriscono che anche qualsiasi aumento acuto della glicemia o semplicemente una sua esagerata fluttuazione possano avere un impatto sullo sviluppo/progressione delle complicanze diabetiche, particolarmente di quelle cardiovascolari. Infine, è stato di recente suggerito che anche l'ipoglicemia può avere un simile impatto deleterio sulle complicanze (Fig. 1) e che se si determina una situazione di iperglicemia dopo ipoglicemia, questa è ancora più deleteria per il sistema cardiovascolare. Da quanto fin qui descritto, ne emerge che la terapia odierna del diabete deve tendere non solo a ottimizzare il controllo della glicemia, ma che questo deve essere ottenuto al più presto possibile, evitando sia le fluttuazioni della glicemia stessa che l'ipoglicemia.

Per vincere questa difficile sfida terapeutica è evidente la necessità di misurare ripetutamente la glicemia per adattare al meglio la terapia. Questo concetto è stato di recente confermato da vari studi, che hanno evidenziato il ruolo fondamentale dell'"automonitoraggio strutturato" nella gestione della malattia diabetica. Da queste osservazioni scaturisce anche una successiva chiara evidenza: se il valore della glicemia che si misura ha

#### **Antonio Ceriello**

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcellona, Spagna

Indirizzo per la corrispondenza

ANTONIO CERIELLO aceriell@clinic.ub.es

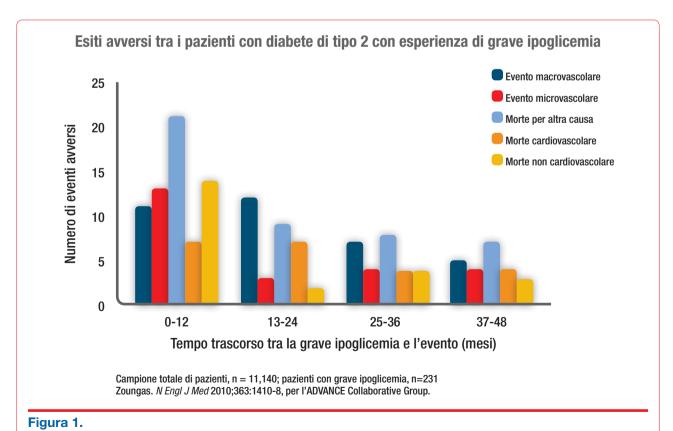
un così importante impatto nella scelta terapeutica è essenziale che esso sia preciso e, quindi, affidabile.

Il problema dell'affidabilità del dato glicemico che si ottiene con i vari dispositivi per l'automonitoraggio è ben noto a chi è quotidianamente coinvolto nella gestione delle persone con diabete. In Italia, in particolare, vi sono stati episodi che hanno evidenziato come l'utilizzo di un dispositivo non affidabile determini errori di valutazione del livello di glicemia che impattano in modo molto pericoloso sulla salute delle persone con diabete, esponendole a gravi rischi.

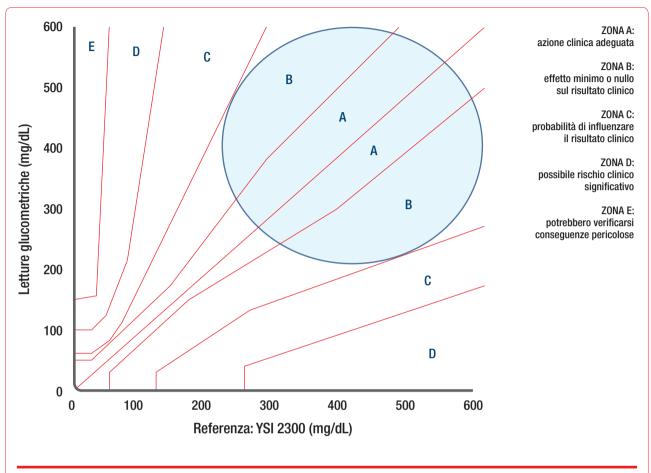
Nuove regole del mercato europeo (UNI-EN ISO 15197:2013) permetteranno d'ora in poi di avere strumenti per l'automonitoraggio glicemico più affidabili, in termini di accuratezza e precisione, e quindi più sicuri per il paziente.

Al contrario degli USA, dove i dispositivi medici sono verificati dall'ente regolatorio dei farmaci [Food and Drug Administration (FDA), equivalente dell'European Medicines Agency (EMA)], in Europa è sufficiente avere la marcatura CE, conseguita in uno degli stati membri, per poter commercializzare nuovi sistemi per l'automonitoraggio glicemico. La marcatura CE è ottenuta dimostrando la conformità del prodotto ai requisiti essenziali della direttiva di riferimento: per arrivare a dimostrare che il glucometro

ha prestazioni tali da essere conforme a quanto richiesto dalla direttiva, viene testato rispetto alla norma EN ISO 15197. La versione del 2013 è diventata molto più restrittiva rispetto alla precedente del 2003: include, infatti, parametri di valutazione nuovi e più stringenti che certificano precisione, accuratezza e affidabilità dei sistemi di monitoraggio della glicemia e, soprattutto, include un approccio sempre più centrato sul paziente, valutando le prestazioni degli strumenti anche mediante l'utilizzatore comune, in modo da rispecchiare il più possibile la realtà quotidiana di utilizzo. La nuova normativa stabilisce, infatti, che il 95% dei risultati deve cadere nell'intervallo di riferimento ±15 mg/dl per glicemia < 100 mg/dl (e non più < 75 mg/dl) e  $\pm 15\%$  (e non più  $\pm 20\%$ ) per glicemia  $\geq 100$  mg/dl (e non più  $\geq$ 75 mg/dl). Inoltre, il 99% dei singoli valori di glucosio misurati deve essere compreso entro le zone A e B della griglia di errore (Fig. 2). Secondo la nuova normativa, i sistemi di monitoraggio della glicemia devono soddisfare entrambi questi criteri minimi per un'accuratezza accettabile. Nella normativa ISO del 2003, invece, che prevedeva criteri di accuratezza meno stringenti, le glicemie fuori intervallo di riferimento potevano ricadere in zone della griglia di errore considerate a potenziale rischio terapeutico. Questo miglioramento è stato accolto in modo molto favore-



Dallo studio ADVANCE emerge chiaramente che l'ipoglicemia predice un aumentato rischio di complicanze cardiovascolari.



**Figura 2.**Griglia di errore di Parker (CEG) (da Pfützner et al., 2013, mod).

vole sia dai clinici sia dai pazienti: finora, infatti, vigeva una tolleranza molto ampia, con potenziali problemi di sicurezza. Nella nuova normativa, inoltre, è cambiato anche il numero minimo di valutazioni da effettuare: secondo i nuovi requisiti devono essere effettuate misurazioni duplicate da 3 lotti di reagenti su 100 soggetti diversi (per un totale di 600 misurazioni), rispetto alle 200 misurazioni minime previste dalla norma precedente. Sono, inoltre, forniti i livelli di accettabilità per dichiarare l'esclusione delle possibili interferenze (±10 mg/ dl e ±10% rispetto al campione di controllo) a livelli definiti in apposite linee guida (Clinical Chemistry EP7-A2 Guideline). Le nuove norme ISO sono state recepite in Italia nel giugno 2013 e sono quindi già in vigore: tutti i sistemi immessi sul mercato dopo guesta data devono guindi dimostrare di possedere i requisiti richiesti per essere commercializzati. Per i sistemi già presenti sul mercato, invece, è stato definito un periodo di transizione al fine di potersi adeguare alla nuova normativa. In pratica, dal maggio 2016 sarà obbligatorio uniformarsi a queste regole.

L'aspetto della qualità dei dispositivi ricopre oggi una rilevanza particolare; di recente l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) ha chiesto di mettere in atto le seguenti azioni essenziali: in primo luogo, poiché le procedure per ottenere la marcatura CE e il ruolo degli organismi notificanti hanno dimostrato di essere inefficaci, i dispositivi medici nella cura del diabete dovrebbero essere valutati da istituti di ricerca indipendenti. Il livello di questa valutazione dovrebbero essere le rispettive norme ISO 15197:2013. Non solo tali dispositivi devono essere valutati in laboratorio, ma anche, e soprattutto, devono essere valutate nelle situazioni reali. In ultimo, una continua sorveglianza post-marketing di campioni casuali dovrebbe essere un importante requisito. La Commissione europea ha risposto, nel gennaio 2013, che "la norma ISO 15197:2003 stabilisce i requisiti dei dispositivi per test autodiagnostici. Questa norma è diventata una 'norma armonizzata' ('EN'), in forza della direttiva summenzionata. Se l'EASD desidera che tale norma incorpori ulteriori requisiti di prestazioni, l'EASD può contattare ISO per il tramite dell'Organizzazione europea di normazione CEN o direttamente. Inoltre, la proposta della Commissione per un regolamento relativo ai dispositivi medico-diagnostici in vitro rafforza i requisiti legali per l'immissione sul mercato di tali dispositivi e stabilisce requisiti più rigorosi per quanto concerne le istruzioni per l'uso dei dispositivi per test autodiagnostici". In altre parole, è ribadito che la corretta osservazione delle nuove norme ISO è garanzia sufficiente ad assicurare la buona qualità del dato.

#### Conclusioni

L'autocontrollo glicemico consente un miglioramento del controllo metabolico quando il paziente è correttamente inserito in un contesto educazionale strutturato, che permetta al paziente stesso di utilizzare le informazioni ottenute per la modifica della terapia, della dieta o dello stile di vita. Nell'era della "personalizzazione della terapia", non si può prescindere dal dato dell'autocontrollo per mettere in atto la terapia "sartoriale" oggi richiesta. Esso rappresenta quindi un vero e proprio strumento terapeutico, da prescrivere secondo precise indicazioni e modalità, preceduto da un'educazione terapeutica strutturata ed efficace da parte di un team sanitario qualificato.

#### **Bibliografia**

- Bosi E, Scavini M, Ceriello A, et al. *PRISMA Study Group. Intensive* structured self-monitoring of blood glucose and glycemic control in noninsulin-treated type 2 diabetes: the *PRISMA* randomized trial. Diabetes Care 2013;36:2887-94.
- Boulton AJM, Del Prato S. Regulation of medical devices used in diabetology in Europe: time for reform? Diabetologia 2012;55:2295-7.
- Breton MD, Kovatchev BP. Impact of blood glucose self-monitoring errors on glucose variability, risk for hypoglycemia, and average glucose control in type 1 diabetes: an in silico study. J Diabetes Sci Technol 2010:4:562-70.
- Ceriello A. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: is the debate (finally) ending? Diabetes Res Clin Pract 2012;97:1-2.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. *10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes.* N Engl J Med 2008;359:1577-89.
- International Standard ISO 15197:2013. *In vitro diagnostic test systems* Requirements for blood-glucose monitoring systems for selftesting in managing diabetes mellitus. Ginevra 2013.
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. *Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes.* N Engl J Med 2005;353:2643-53.
- Pfützner A, Klonoff DC, Pardo S, et al. *Technical aspects of the Parkes error grid.* J Diabetes Sci Technol 2013;7:1275-81.
- Proposta di regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio relativo ai dispositivi medico-diagnostici in vitro, COM(2012)541 def. del 26.9.2012.
- Wilcox M. Assuring the quality of diagnostic tests. BMJ 2013;346:f836.

# Messaggi chiave

- 1. Controllo glicemico ottimale oggi significa raggiungimento e mantenimento del target di HbA<sub>1</sub>c, da ottenere al più presto possibile, evitando oscillazioni della glicemia e ipoglicemia
- 2. Questo nuovo concetto implica la necessità di frequenti valutazioni della glicemia
- 3. Se la glicemia è un importante target terapeutico, la sua misurazione deve essere sicura e il valore ottenuto certo, con scarsissimo margine di errore
- 4. Le nuove norme UNI-EN ISO 15197:2013 sulla qualità dell'automonitoraggio faranno sì che gli strumenti per l'automonitoraggio siano estremamente affidabili

# Risposte ai precedenti questionari 2015, vol. 15, n. 3

Quali evidenze nella VLCD ● F.G. Marelli	Malattie dell'ipofisi: cosa deve sapere il medico di medicina generale • S. Marino, S. Puglisi, O. Cotta,
Qual è la quota calorica prevista nelle diete VLCDs?	U. Alecci, S. Inferrera, S. Cannavò
tra 500 e 1000 calorie/die tra 400 e 800 calorie/die	Gli adenomi ipofisari rappresentano:
tra 600 e 900 calorie/die	il 100% dei tumori intracranici
tra 800 e 1200 calorie/die	<ul><li>il 50% dei tumori intracranici</li><li>il 10-15% dei tumori intracranici</li></ul>
Qual è la quota di carboidrati da non superare nelle diete VLCDs?	L'iperprolattinemia può essere determinata da:
	<ul> <li>condizioni fisiologiche</li> <li>assunzione di farmaci</li> <li>malattie endocrine e sistemiche</li> <li>tutte le precedenti</li> </ul>
La maggiore efficacia delle diete VLCDs si riscontra nel:	<ul><li>nessuna delle precedenti</li><li>Una diuresi particolarmente aumentata diventa</li></ul>
<ul><li>breve termine</li><li>medio termine</li></ul>	sospetta di diabete insipido quando supera nelle 24 h:
<ul> <li>☐ lungo termine</li> <li>☐ breve e medio termine</li> <li>Nei diabetici tipo 2 le diete VLCDs migliorano:</li> </ul>	☐ 1500 cc ☐ 2000 cc ☐ 3000 cc
☐ l'insulino-sensibilità	Quali tra questi sintomi è errato nel deficit di GH nell'adulto?
<ul><li>☐ la funzione beta-cellulare</li><li>☐ entrambe</li><li>☐ nessuna delle due</li></ul>	aumento dell'adipe viscerale riduzione della massa magra e della forza muscolare ipopigmentazione cutanea ipotrofia della cute e degli annessi





#### **APP**

Disponibile su

App Store

"Serie Editoriale Disease Management SIMG"



# **AGGIORNAMENTI SUI PERCORSI DIAGNOSTICI - TERAPEUTICI - ASSISTENZIALI**

### **NOVITÀ IN USCITA:**

**Ipotiroidismo** 

Rischio cardiovascolare e differenze di genere

- Vitamina D Tutto ciò che avreste voluto sapere e non avete mai osato chiedere
- Osteoporosi e fragilità ossea in Medicina Generale Fibrillazione atriale in Medicina Generale
- La gestione delle dipendenze da alcol in Medicina Generale
- l casi clinici ci insegnano l'osteoporosi I farmaci miorilassanti nel mal di schiena
- Duloxetina, gabapentin, pregabalin: sappiamo come prescriverli
- Le malattie cardiovascolari: dinamiche assistenziali
- La (nuova) nota 13 AIFA e i uso effetti professionali, clinici e economici
- Guida pratica alla gestione del rischio cardiovascolare-metabolico
- Le malattie cardiovascolari: dinamiche assistenziali
- La depressione nel pre e post-parto La depressione sottosoglia

- Terapia Farmacologica dei disturbi d'ansia Che cosa è l'ansia: basi biologiche e correlazioni cliniche L'ansia come patologia psichica
- Prevenzione Vaccinale dei tumori del collo dell'utero
- La gestone della Trombosi vensa profonda in Medicina Generale Che cosa è l'ansia basi biologiche e correlazioni cliniche L'artrite reumatoide in Medicina Generale

- Le spondiloartriti in Medicina Generale
- L'artrosi in Medicina Generale
- Gestione del paziente con congestione nasale Gestione del paziente emicranico in Medicina Generale
- Sindrome premestruale, contraccezione, menopausa: i disturbi dell'umore
- Allattamento: aspetti generali e disturbi dell'umore
- L'occhio dell'anziano
- Problematiche psichiche in gravidanza e post-partum Il trattamento della depressione Guida pratica sulla BPCO

- Depressione
- Il paziente iperteso. Nuovi orientamenti clinico-assistenziali
- Ictus (Stroke)
- La malattia emorroidaria





Edizioni digitali in pdf disponibili su www.simg.it www.pacinimedicina.it

# **BYDUREON**® Pen

exenatide 2 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato in penna preriempita

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bydureon 2 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato in penna preriempita.

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni penna preriempita contiene 2 mg di exenatide. Dopo ricostituzione, ogni penna rilascia una dose di 2 mg in 0,65 ml. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

#### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato. Polvere: polvere da bianca a bianca sporca. Solvente: soluzione limpida, incolore da giallo chiaro a marrone chiaro

4. INFORMAZIONI CLINICHE, 4.1 Indicazioni terapeutiche. Bydureon è indicato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 in associazione a: • metformina. • sulfonilurea. • tiazolidindione, • metformina e sulfonilurea, • metformina e tiazolidindione in pazienti adulti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con la dose massima tollerata di queste terapie orali. **4.2 Posologia e modo di somministrazione. Posologia.** La dose raccomandata è 2 mg di exenatide una volta a settimana. I pazienti che passano da exenatide due volte al giorno (BYETTA) a Bydureon possono manifestare degli aumenti transitori delle concentrazioni di glucosio nel sangue che generalmente migliorano entro le prime due settimane dopo l'inizio della terapia. Quando Bydureon viene aggiunto alla terapia in atto con metformina e/o un tiazolidindione, la dose in corso di metformina e/o tiazolidindione può essere mantenuta. Quando Bydureon è aggiunto alla terapia con una sulfonilurea, una riduzione della dose della sulfonilurea deve essere presa in considerazione per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4). Bydureon deve essere somministrato una volta a settimana, lo stesso giorno di ogni settimana. Il giorno della somministrazione settimanale può essere cambiato se necessario purché la dose successiva sia somministrata almeno un giorno dopo (24 ore). Bydureon può essere somministrato in qualsiasi momento del giorno, indipendentemente dai pasti. Se una dose viene dimenticata, deve essere somministrata non appena possibile. Per l'iniezione successiva i pazienti possono tornare al loro giorno scelto per le iniezioni. Tuttavia, deve essere fatta una sola iniezione nell'arco delle 24 ore. L'uso di Bydureon non richiede un automonitoraggio aggiuntivo dei livelli di glicemia. Tuttavia, l'automonitoraggio dei livelli glicemici può diventare necessario per aggiustare la dose della sulfonilurea. Se, dopo l'interruzione di Bydureon, viene iniziato un differente trattamento antidiabetico è necessario fare attenzione al rilascio prolungato di Bydureon (vedere paragrafo 5.2). Popolazioni speciali. Pazienti anziani. Non sono richiesti aggiustamenti della dose in base all'età. Tuttavia, poiché la funzionalità renale generalmente diminuisce con l'età, la funzione renale del paziente deve essere presa in considerazione (vedere pazienti con compromissione renale). L'esperienza clinica nei pazienti sopra i 75 anni è molto limitata (vedere paragrafo 5.2). Pazienti con compromissione renale. Non sono necessari aggiustamenti della dose per i pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina da 50 a 80 ml/min). L'esperienza clinica nei pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 50 ml/min) è molto limitata (vedere paragrafo 5.2). Bydureon non è raccomandato in questi pazienti. Bydureon non è raccomandato nei pazienti con malattia renale in stadio terminale o con grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min) (vedere paragrafo 4.4). Pazienti con compromissione epatica. Non sono richiesti aggiustamenti della dose per i pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2). Popolazione pediatrica. La sicurezza e l'efficacia di Bydureon in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia. Modo di somministrazione. Bydureon è adatto all'autosomministrazione da parte del paziente. Ogni penna deve essere usata da una sola persona ed è monouso. Prima di iniziare il trattamento con Bydureon, si raccomanda fortemente che i pazienti vengano istruiti da un operatore sanitario. Le "Istruzioni per l'utilizzatore" allegate alla confezione devono essere seguite attentamente dal paziente. Ogni dose deve essere somministrata mediante iniezione sottocutanea nell'addome, nella coscia o nella parte alta posteriore delle braccia immediatamente dopo la sospensione della polvere nel solvente. Per le istruzioni sulla sospensione del medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6 e le "Istruzioni per l'utilizzatore". 4.3 Controindicazioni. Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego. Bydureon non deve essere usato nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 o per il trattamento della chetoacidosi diabetica. Bydureon non deve essere somministrato mediante iniezione endovenosa o intramuscolare. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è praticamente "senza sodio". Compromissione renale. Nei pazienti con malattia renale in fase terminale sottoposti a dialisi, dosi singole di exenatide due volte al giorno hanno causato un aumento della frequenza e della gravità delle reazioni avverse gastrointestinali pertanto Bydureon non è raccomandato nei pazienti con malattia renale in fase terminale o con grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min). L'esperienza clinica in pazienti con compromissione renale moderata è molto limitata e l'uso di Bydureon non è raccomandato. Con exenatide sono stati riportati spontaneamente rari casi di alterazione della funzione renale, inclusi aumento della creatininemia, deterioramento della funzione renale, peggioramento della compromissione renale cronica e compromissione renale acuta, che talvolta hanno richiesto la emodialisi. Alcuni di questi eventi si sono verificati in pazienti che presentavano eventi in grado di alterare lo stato di idratazione, inclusi nausea, vomito e/o diarrea e/o che erano in trattamento con medicinali noti per alterare lo stato di idratazione/la funzione renale. I medicinali assunti contemporaneamente includevano gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, gli antagonisti dell'angiotensina II. farmaci antinfiammatori non steroidei e diuretici. La reversibilità dell'alterazione della funzione renale è stata osservata con un trattamento di supporto e con

l'interruzione dell'assunzione degli agenti potenzialmente responsabili di questi eventi, incluso exenatide. Patologia gastrointestinale grave. Bydureon non è stato studiato in pazienti con gravi patologie gastrointestinali, inclusa la gastroparesi. Il suo uso è comunemente associato a reazioni avverse a livello gastrointestinale, comprendenti nausea, vomito e diarrea. Pertanto, l'uso di Bydureon non è consigliato nei pazienti con gravi patologie gastrointestinali. **Pancreatite acuta.** L'uso di agonisti del recettore GLP-1 è stato associato al rischio di sviluppare pancreatite acuta. Sono stati riportati spontaneamente rari casi di pancreatite acuta con Bydureon. La risoluzione della pancreatite è stata osservata con un trattamento di supporto, ma sono stati riportati casi molto rari di pancreatite necrotizzante o emorragica e/o morte. I pazienti devono essere informati del sintomo caratteristico della pancreatite acuta: forte e persistente dolore addominale. Se esiste il sospetto di pancreatite, Bydureon deve essere interrotto; se la pancreatite acuta è confermata, il trattamento con Bydureon non deve essere ripreso. Si deve esercitare cautela nei pazienti con storia di pancreatite. **Medicinali usati contemporaneamente.** L'uso di Bydureon in associazione ad insulina, derivati della D-fenilalanina (meglitinidi), inibitori dell'alfa-glucosidasi, inibitori della dipeptidil peptidasi-4 o altri agonisti del recettore GLP-1 non è stato studiato. L'uso di Bydureon in associazione ad exenatide due volte al giorno (BYETTA) non è stato studiato e non è raccomandato. Ipoglicemia. Quando negli studi clinici Bydureon è stato usato in associazione ad una sulfonilurea, il rischio di ipoglicemia è aumentato. Inoltre, negli studi clinici, i pazienti con lieve compromissione renale, sottoposti al trattamento in associazione ad una sulfonilurea, hanno avuto un aumento dell'incidenza dell'ipoglicemia rispetto ai pazienti con funzione renale normale. Per ridurre il rischio di ipoglicemia associato all'uso di una sulfonilurea, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose della sulfonilurea. Rapida perdita di peso. In pazienti trattati con exenatide è stata osservata una rapida perdita di peso >1,5 kg a settimana. Una perdita di peso di questa entità può avere conseguenze dannose, per esempio colelitiasi. Interazioni con warfarin. Con l'uso contemporaneo di warfarin ed exenatide sono stati riportati alcuni casi di aumentato INR (Rapporto Normalizzato Internazionale), qualche volta associato a sanguinamento (vedere paragrafo 4.5). Interruzione del trattamento. Dopo l'interruzione, l'effetto di Bydureon può continuare dal momento che i livelli plasmatici di exenatide diminuiscono nell'arco di 10 settimane. La scelta di altri medicinali e la scelta della dose devono essere valutate di consequenza, poiché le reazioni avverse possono continuare e l'efficacia può persistere, almeno in parte, fino a quando i livelli di exenatide non diminuiscono. 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione. I risultati di uno studio che usa paracetamolo come marcatore dello svuotamento gastrico suggeriscono che l'effetto di Bydureon sul rallentamento dello svuotamento gastrico sia minore e non si prevede che determini delle riduzioni clinicamente significative della velocità e del grado dell'assorbimento dei medicinali orali somministrati contemporaneamente. Pertanto, non sono necessari aggiustamenti della dose per i medicinali sensibili al ritardato svuotamento gastrico. Quando, dopo 14 settimane di terapia di Bydureon, sono stati somministrati 1000 mg di paracetamolo in compresse, indipendentemente dai pasti, non sono state osservate variazioni significative dell'AUC del paracetamolo rispetto al periodo di controllo. La C<sub>max</sub> del paracetamolo è diminuita del 16% (a digiuno) e del 5% (a stomaco pieno) e il t<sub>max</sub> è aumentato da circa 1 ora nel periodo di controllo a 1,4 ore (a digiuno) e 1,3 ore (a stomaco pieno). Sulfoniluree. La dose di una sulfonilurea può richiedere un aggiustamento dovuto all'aumentato rischio di ipoglicemia associata alla terapia con sulfonilurea (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). I seguenti studi di interazione sono stati condotti usando 10 mcg di exenatide due volte al giorno ma non con exenatide una volta a settimana. **Inibitori della Idrossi Metil Glutaril Coenzima A (HMG** CoA) reduttasi. L'AUC e la C<sub>max</sub> di lovastatina sono state diminuite rispettivamente di circa il 40% e 28%, e il t<sub>max</sub> è stato ritardato di circa 4 ore quando exenatide due volte al giorno è stato somministrato in associazione ad una singola dose di lovastatina (40 mg) rispetto a lovastatina somministrata da sola. Negli studi clinici a 30 settimane, controllati con placebo, con exenatide due volte al giorno, l'uso concomitante di exenatide con inibitori della HMG CoA reduttasi non è stato associato ad una corrispondente variazione del profilo lipidico (vedere paragrafo 5.1). Non è richiesto un aggiustamento predeterminato della dose, tuttavia i profili lipidici devono essere monitorati in maniera appropriata. Warfarin. Quando warfarin è stato somministrato 35 minuti dopo exenatide due volte al giorno, è stato osservato un ritardo del t<sub>max</sub> di circa 2 ore. Non sono stati osservati effetti clinicamente significativi sulla C<sub>max</sub> o l'AUC. È stato riportato un aumentato valore dell'INR durante l'uso concomitante di warfarin ed exenatide due volte al giorno. L'INR deve essere controllato all'inizio della terapia di Bydureon nei pazienti in trattamento con warfarin e/o derivati cumarinici (vedere paragrafo 4.8). Digossina e lisinopril. In studi di interazione dell'effetto di exenatide due volte al giorno sulla digossina e sul lisinopril non sono stati osservati effetti clinici rilevanti sulla  $C_{\text{max}}$  o sull'AUC; tuttavia, è stato osservato un ritardo del  $t_{\text{max}}$  di circa 2 ore. Etinilestradiolo e levonorgestrel. La somministrazione di un contraccettivo orale combinato (30 mcg di etinilestradiolo più 150 mcg di levonorgestrel) un'ora prima di exenatide due volte al giorno non ha modificato l'AUC, la C<sub>max</sub> o la C<sub>min</sub> di etinilestradiolo o levonorgestrel. La somministrazione del contraccettivo orale combinato 35 minuti dopo exenatide non ha modificato l'AUC, ma ha determinato una riduzione del 45% della C<sub>max</sub> di etinilestradiolo e una riduzione del 27-41% della C<sub>max</sub> di levonorgestrel ed un ritardo di 2-4 ore del t<sub>max</sub> dovuto allo svuotamento gastrico più lento. La riduzione della C<sub>max</sub> è di limitata rilevanza clinica e non è necessario nessun aggiustamento della dose dei contraccettivi orali. Popolazione pediatrica. Sono stati effettuati studi d'interazione con exenatide solo negli adulti. 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento. Donne potenzialmente fertili. A causa del lungo periodo di eliminazione di Bydureon, le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo durante il trattamento con Bydureon. Bydureon deve essere interrotto almeno 3 mesi prima della gravidanza pianificata. Gravidanza. I dati relativi all'uso di Bydureon in donne in gravidanza non sono adequati. Gli studi condotti sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Bydureon non deve essere usato durante la gravidanza ed è raccomandato l'uso di insulina.

Allattamento. Non è noto se exenatide sia escreto nel latte materno. Bydureon non deve essere usato durante l'allattamento. Fertilità. Non sono stati effettuati studi di fertilità sull'essere umano. 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Quando Bydureon viene usato in associazione ad una sulfonilurea, i pazienti devono essere informati di adottare le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di una reazione ipoglicemica mentre stanno guidando un veicolo o usando un macchinario. 4.8 Effetti indesiderati. Riassunto del profilo di sicurezza. Le reazioni avverse più frequenti (incidenza ≥5% nei pazienti in trattamento con Bydureon) sono state principalmente a livello gastrointestinale (nausea, vomito, diarrea e costipazione). La reazione avversa riportata più frequentemente da sola è stata la nausea che è stata associata all'inizio del trattamento ed è diminuita con il proseguo della terapia. In aggiunta, si sono verificate reazioni a livello del sito d'iniezione (prurito, noduli, eritema), ipoglicemia (con una sulfonilurea) e mal di testa. La maggior parte delle reazioni avverse associate con l'uso di Bydureon sono state di intensità da lieve a moderata. La pancreatite acuta e la compromissione renale acuta sono state riportate raramente da quando exenatide due volte al giorno è commercializzato (vedere paragrafo 4.4). Tabella riassuntiva delle reazioni avverse. La frequenza delle reazioni avverse di Bydureon identificate da studi clinici e segnalazioni spontanee sono riassunte di seguito nella Tabella 1. La fonte dei dati include due studi controllati con placebo (a 10 e 15 settimane) e 3 studi clinici che confrontano Bydureon ad exenatide due volte al giorno (a 30 settimane), a sitagliptin e pioglitazone (a 26 settimane) e a insulina glargine (a 26 settimane). Le terapie di base comprendevano dieta ed esercizio fisico, metformina, una sulfonilurea, un tiazolidindione o una associazione di medicinali antidiabetici orali. Inoltre, la Tabella 1 comprende segnalazioni spontanee di eventi che non sono stati osservati negli studi clinici (frequenza considerata non nota) o che sono stati osservati negli studi clinici, usando il database degli studi clinici per stimarne la frequenza. Le reazioni sono di seguito elencate secondo i termini stabiliti dal MedDRA sulla base della classificazione per sistemi ed organi e alla frequenza assoluta. La frequenza dei pazienti è così definita: molto comune ( $\geq 1/100$ ), comune ( $\geq 1/100$ ), non comune ( $\geq 1/100$ ). <1/100), rara (≥1/10.000, <1/1000), molto rara (<1/10.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1. Reazioni avverse di Bydureon identificate dagli studi clinici e dalle segnalazioni spontanee

Classificazione per sistemi e organi/ reazione avversa	Frequenza					
	Molto comune	Comune	Non comune	Rara	Molto rara	Non nota
Disturbi del sistema imn	nunitario					
Reazione anafilattica						$X^2$
Disturbi del metabolism	e della ni	utrizione				
lpoglicemia (con una sulfonilurea)	X <sup>1,3</sup>					
Riduzione dell'appetito		X <sup>1,3</sup>				
Disidratazione				$X^4$		
Patologie del sistema ne	rvoso					
Cefalea		X <sup>1,3</sup>				
Vertigini		X <sup>1,3</sup>				
Disgeusia			X <sup>4</sup>			
Patologie gastrointestina	ıli					
Ostruzione intestinale			X <sup>4</sup>			
Pancreatite acuta (vedere paragrafo 4.4)						$X^2$
Nausea	X <sup>1,3</sup>					
Vomito	X <sup>1,3</sup>					
Diarrea	X1,3					
Dispepsia		X <sup>1,3</sup>				
Dolore addominale		X <sup>1,3</sup>				
Malattia da reflusso gastroesofageo		X1,3				
Distensione addominale		X <sup>1</sup>				
Eruttazione		X <sup>1</sup>				
Costipazione	X <sup>1</sup>					
Flatulenza		X <sup>1,3</sup>				
Patologie della cute e de	el tessuto s	ottocutane	90			
Rash maculare e papulare						X <sup>2</sup>
Prurito e/o orticaria			X <sup>1</sup>			
Edema angioneurotico						X <sup>2</sup>
Ascesso e cellulite al sito di iniezione						X <sup>2</sup>
Iperidrosi			X <sup>4</sup>			
Alopecia			X <sup>4</sup>			

Classificazione per sistemi e organi/ reazione avversa	Frequenza					
	Molto comune	Comune	Non comune	Rara	Molto rara	Non nota
Patologie renali e urinar	ie					
Alterata funzione renale comprendente compromissione renale acuta, peggioramento della compromissione renale cronica, compromissione della funzione renale, aumento della creatininemia (vedere paragrafo 4.4)						X <sup>2</sup>
Patologie sistemiche e d	ondizioni r	elative alla	a sede di s	omministr	azione	
Prurito a livello del sito d'iniezione	X¹					
Affaticamento		X1,3				
Eritema a livello del sito di iniezione		X <sup>1</sup>				
Rash a livello del sito di iniezione		X <sup>1</sup>				
Sonnolenza		X <sup>1</sup>				
Astenia		X <sup>4</sup>				
Sensazione di nervosismo				X <sup>4</sup>		
Esami diagnostici						
Aumento del Rapporto Normalizzato Internazionale (vedere paragrafo 4.4)				X <sup>4</sup>		

<sup>1</sup> Incidenza basata sul database degli studi clinici con Bydureon n=592 totale (pazienti trattati con sulfonilurea n=135). <sup>2</sup> Incidenza basata sui dati di segnalazioni spontanee con Bydureon. <sup>3</sup> Le reazioni erano della stessa classe di frequenza nel gruppo trattato con exenatide due volte al giorno. <sup>4</sup> Incidenza basata sul database degli studi clinici di Bydureon n=3111 (inclusi tutti gli studi a lungo termine completati di efficacia e di sicurezza).

Descrizione di selezionate reazioni avverse. Ipoglicemia. L'incidenza dell'ipoglicemia è aumentata quando Bydureon è stato usato in associazione con una sulfonilurea (15,9% versus 2,2%) (vedere paragrafo 4.4). Per ridurre il rischio di ipoglicemia associato con l'uso di una sulfonilurea, può essere considerata la riduzione della dose della sulfonilurea (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Bydureon è stato associato con un'incidenza significativamente inferiore di episodi di ipoglicemia rispetto all'insulina glargine nei pazienti che ricevevano anche una terapia di metformina (3% versus 19%) e anche nei pazienti che ricevevano una terapia di metformina associata a sulfonilurea (20% versus 42%). In tutti gli studi la maggior parte degli episodi (96,8% n=32) di ipoglicemia sono stati minori e si sono risolti con la somministrazione orale di carboidrati. Un solo paziente ha riportato un episodio di ipoglicemia maggiore poiché ha avuto un basso valore di glicemia (2,2 mmol/l) e ha richiesto assistenza con un trattamento orale di carboidrati che ha risolto l'evento. Nausea. La reazione avversa riportata più frequentemente è stata la nausea. Nei pazienti trattati con Bydureon, generalmente il 20% ha riportato almeno un episodio di nausea rispetto al 34% dei pazienti trattati con exenatide due volte al giorno. La maggior parte degli episodi di nausea sono stati da lievi a moderati. Con la continuazione della terapia, la frequenza si è ridotta nella maggior parte dei pazienti che inizialmente avevano avuto la nausea. L'incidenza della sospensione della terapia a causa degli eventi avversi durante lo studio clinico controllato a 30 settimane è stata del 6% nei pazienti trattati con Bydureon, del 5% nei pazienti trattati con exenatide due volte al giorno. Gli eventi avversi più comuni che hanno portato alla sospensione del trattamento in ciascun gruppo di trattamento sono stati la nausea e il vomito. La sospensione a causa della nausea o del vomito è stata <1% per i pazienti trattati con Bydureon e dell'1% nei pazienti trattati con exenatide due volte al giorno. *Reazioni a li*vello del sito di iniezione. Durante i 6 mesi della fase controllata degli studi sono state riportate reazioni a livello del sito di iniezione con una frequenza maggiore nei pazienti trattati con Bydureon rispetto ai pazienti trattati con il comparatore (16% versus il range 2-7%). Queste reazioni a livello del sito di iniezione sono state generalmente lievi e normalmente non hanno portato al ritiro dagli studi. I pazienti possono essere trattati per alleviare i sintomi mentre continuano il trattamento. Per le iniezioni successive deve essere usato un diverso sito di iniezione ogni settimana. Nelle esperienze post-marketing, sono stati segnalati casi di ascesso e cellulite al sito di iniezione. Negli studi clinici sono stati osservati molto frequentemente dei piccoli noduli sottocutanei a livello del sito di iniezione, in linea con le proprietà note delle formulazioni in microsfere del polimero poly (D,L-lactide-co-glicolide). La maggior parte dei noduli individuali sono stati asintomatici, non hanno interferito con la partecipazione allo studio e si sono risolti in 4-8 settimane. Immunogenicità. In linea con la potenziale immunogenicità dei farmaci proteici e peptidici, i pazienti possono sviluppare anticorpi anti-exenatide a seguito del trattamento con Bydureon. Nella maggior parte dei pazienti che sviluppano anticorpi, il titolo anticorpale diminuisce nel tempo. La presenza di anticorpi (titolo alto o basso) non è predittiva del controllo della glicemia per un singolo paziente. Negli studi clinici di Bydureon, circa il 45% dei pazienti ha avuto un titolo di anticorpi anti-exenatide basso alla fine dello studio. La percentuale complessiva dei pazienti con positività anticorpale è stata consistente in tutti gli studi clinici. In generale, il livello di controllo glicemico (HbA1c) è stato para-

gonabile a quello osservato nei pazienti senza risposta anticorpale. Negli studi di fase 3 in media, il 12% dei pazienti ha avuto un titolo anticorpale più alto. In una parte di guesti la risposta glicemica a Bydureon è stata assente alla fine del periodo controllato degli studi; il 2,6% dei pazienti non ha mostrato miglioramenti della glicemia con titoli anticorpali più alti mentre l'1.6% non ha mostrato miglioramenti con negatività anticorpale. I pazienti che hanno sviluppato anticorpi anti-exenatide tendono ad avere più reazioni a livello del sito di iniezione (per esempio: arrossamento della cute e prurito), ma, d'altro canto, manifestano eventi avversi di incidenza e tipologia simili ai pazienti che non hanno sviluppato anticorpi anti-exenatide. Per i pazienti trattati con Bydureon, l'incidenza di reazioni potenzialmente immunogeniche a livello del sito di iniezione (più comunemente prurito con o senza eritema) nel corso dello studio a 30 settimane e dei due studi a 26 settimane, è stata del 9%. Queste reazioni sono state osservate meno comunemente nei pazienti con negatività anticorpale (4%) rispetto ai pazienti con positività anticorpale (13%), con un'incidenza maggiore in quelli con un maggiore titolo di anticorpi. L'esame di campioni anticorpo-positivi non ha evidenziato alcuna significativa reattività crociata con peptidi endogeni simili (glucagone o GLP-1). Rapida perdita di peso. In uno studio clinico a 30 settimane, circa il 3% dei pazienti (n=4/148) trattati con Bydureon ha manifestato almeno un periodo di tempo di rapida perdita di peso corporeo (la perdita di peso corporeo rilevata tra 2 visite di controllo consecutive nello studio è stata maggiore di 1,5 kg/settimana). Aumento della frequenza cardiaca. Un incremento medio della frequenza cardiaca (FC) di 2,6 battiti al minuto (bpm) rispetto al basale (74 bpm) è stato osservato in studi clinici aggregati di Bydureon. Il quindici percento dei pazienti trattati con Bydureon ha avuto incrementi medi della FC ≥10 bpm; approssimativamente dal 5% al 10% di soggetti all'interno degli altri gruppi di trattamento ha avuto incrementi medi della FC ≥10 bpm. Segnalazione delle reazioni avverse sospette. La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo "www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili". 4.9 Sovradosaggio. Gli effetti del sovradosaggio con exenatide (sulla base degli studi clinici con exenatide due volte al giorno) includono nausea grave, vomito grave e rapida riduzione della glicemia. In caso di sovradosaggio, deve essere iniziato un appropriato trattamento di supporto a seconda dei segni clinici e dei sintomi manifestati dal paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche. Categoria farmacoterapeutica: Medicinali usati nel diabete, altri ipoglicemizzanti, escluse le insuline. Codice ATC: A10BX04. Meccanismo d'azione. Exenatide è un agonista del recettore del glucagon-like-peptide-1 (GLP-1) che mostra numerose azioni antiiperglicemiche del glucagon-like-peptide-1 (GLP-1). La sequenza degli aminoacidi di exenatide si sovrappone in parte a quella del GLP-1 umano. Exenatide ha mostrato in vitro di legarsi al recettore del GLP-1 umano e di attivarlo con un meccanismo di azione mediato dall'AMP ciclico e/o da altre vie di segnalazione intracellulare. Exenatide aumenta la secrezione di insulina dalle cellule beta del pancreas con una modalità glucosio-dipendente. Man mano che la glicemia diminuisce, la secrezione di insulina rallenta. Quando exenatide è stato usato in associazione con metformina e/o tiazolidindione, non è stato osservato nessun aumento dell'incidenza di ipoglicemia rispetto al placebo in associazione con metformina e/o tiazolidindione, ciò può essere dovuto a questo meccanismo insulino-tropico glucosio-dipendente (vedere paragrafo 4.4). Exenatide sopprime la secrezione di glucagone che è noto essere inappropriatamente elevata nei pazienti con diabete di tipo . Concentrazioni più basse di glucagone determinano una riduzione dell'output epatico di glucosio. Tuttavia, exenatide non altera la normale risposta del glucagone e le altre risposte ormonali all'ipoglicemia. Exenatide rallenta lo svuotamento gastrico e di consequenza riduce la velocità con cui il glucosio introdotto con il pasto compare in circolo. stato dimostrato che la somministrazione di exenatide riduce l'assunzione di cibo a seguito di una riduzione dell'appetito e di un aumento del senso di sazietà. Effetti farmacodinamici. Exenatide migliora il controllo glicemico attraverso gli effetti prolungati sulla riduzione della glicemia a digiuno e post-prandiale nei pazienti con diabete di tipo 2. A differenza del GLP-1 endogeno, Bydureon ha un profilo farmacocinetico e farmacodinamico negli uomini adeguato ad una somministrazione una volta a settimana. Uno studio farmacodinamico con exenatide ha dimostrato nei pazienti con diabete di tipo 2 (n=13) un ripristino della prima fase della secrezione dell'insulina e un miglioramento della seconda fase della secrezione dell'insulina in risposta alla somministrazione di un bolo intravenoso di glucosio. Efficacia e sicurezza clinica. I risultati degli studi clinici a lungo termine di Bydureon sono di seguito presentati; questi studi hanno coinvolto 1628 soggetti (804 trattati con Bydureon), 54% uomini e 46% donne, 281 soggetti (141 trattati con Bydureon) avevano un'età ≥65 anni. Controllo glicemico. In due studi Bydureon 2 mg una volta a settimana è stato confrontato con exenatide due volte al giorno 5 mcg per 4 settimane seguito da exenatide due volte al giorno 10 mcg. Uno studio è durato 24 settimane (n=252) e l'altro studio è durato 30 settimane (n=295) ed è stato seguito da una fase di estensione in aperto dove tutti i pazienti sono stati trattati con Bydureon 2 mg una volta a settimana per altre 22 settimane (n=243). In ambedue gli studi le riduzioni dell'HbA<sub>1c</sub> sono state evidenti in entrambi i gruppi di trattamento già alla prima misurazione dell'HbA<sub>1c</sub> (dopo 4 o 6 settimane) dopo l'inizio del tratta-mento. Bydureon ha determinato una riduzione statisticamente significativa dell'HbA<sub>1c</sub> rispetto ai pazienti che hanno ricevuto exenatide due volte al giorno (Tabella 2). Un effetto clinicamente rilevante sull'HbA1c è stato osservato sia nei pazienti trattati con Bydureon che in quelli trattati con exenatide due volte al giorno, in entrambi gli studi, indipendentemente dalla terapia antidiabetica di base. Un numero maggiore di pazienti trattati con Bydureon rispetto ai pazienti trattati con exenatide due volte al giorno ha ottenuto una riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> ≤7% o <7%, in maniera statisticamente e clinicamente significativa, in entrambi gli studi (rispettivamente, p<0,05 e p≤0,0001). Sia i pazienti trattati con Bydureon che quelli trattati con exenatide due volte al giorno hanno ottenuto una riduzione del peso corporeo rispetto al valore basale, sebbene le differenze tra i due bracci di trattamento non siano state significative. Ulteriori riduzioni dell'HbA<sub>1c</sub>e una riduzione del peso mantenuta nel tempo sono state osservate per almeno 52 settimane nei pazienti che hanno completato sia lo studio controllato a 30 settimane sia lo studio di estensione non controllato. I pazienti valutabili che sono passati da exenatide due volte al giorno a Bydureon (n=121) hanno ottenuto lo stesso miglioramento dell'HbA<sub>1c</sub> pari a -2,0%, alla fine delle 22 settimane di estensione rispetto al valore basale iniziale, così come i pazienti trattati con Bydureon per 52 settimane.

Tabella 2. Risultati di due studi di Bydureon versus exenatide due volte al giorno in associazione solo a dieta ed esercizio fisico, a metformina e/o sulfonilurea e a metformina e/o tiazolidindione (campione di pazienti "intent to treat")

	Bydureon 2 mg	Exenatide 10 mcg due volte al giorno	
Studio a 24 settimane			
N	129	123	
HbA <sub>1c</sub> media (%)			
Basale	8,5	8,4	
Variazione dal basale (±ES)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)	
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%)	-0,67 (-0,9	94; -0,39)**	
Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA <sub>1c</sub> <7%	58	30	
Variazione della glicemia a digiuno (mmol/l) (±ES)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)	
Peso corporeo medio (kg)			
Basale	97	94	
Variazione dal basale (±ES)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (±0,4)	
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%)	-0,95 (-1,91; 0,01)		
Studio a 30 settimane			
N	148	147	
HbA <sub>1c</sub> media (%)			
Basale	8,3	8,3	
Variazione dal basale (±ES)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)	
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%)	-0,33 (-0,	54; -0,12)*	
Pazienti (%) che hanno ottenuto un $HbA_{1c} \le 7\%$	73	57	
Variazione della glicemia a digiuno (mmol/l) (±ES)	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)	
Peso corporeo medio (kg)			
Basale	102	102	
Variazione dal basale (±ES)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)	
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%)  -0,08 (-1,29; 1,12)			
ES = errore standard, IC = intervallo di confidenza, * p<0,05, ** p<0,0001			

È stato condotto uno studio di 26 settimane in cui Bydureon 2 mg è stato confrontato con insulina glargine una volta al giorno. Bydureon ha dimostrato una maggiore variazione dell'HbA $_{1c}$  rispetto all'insulina glargine. Rispetto al trattamento con insulina glargine, il trattamento con Bydureon ha significativamente ridotto il peso corporeo medio ed è stato associato con un minor numero di eventi di ipoglicemia (Tabella 3).

Tabella 3. Risultati di uno studio a 26 settimane di Bydureon versus insulina glargine in associazione a metformina da sola o metformina e sulfonilurea (campione di pazienti "intent to treat")

	Bydureon 2 mg	Insulina glargine <sup>1</sup>
N	233	223
HbA <sub>1c</sub> media (%)		
Basale	8,3	8,3
Variazione dal basale (±ES)	-1,5 (±0,1)*	-1,3 (±0,1)*
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%)	-0,16 (-0,29; -0,03)*	
Pazienti (%) che hanno ottenuto un $HbA_{1c} \le 7\%$	62	54
Variazione della glicemia a digiuno (mmol/l) (±ES)	-2,1 (±0,2)	-2,8 (±0,2)
Peso corporeo medio (kg)		
Basale	91	91
Variazione dal basale (±ES)	-2,6 (±0,2)	+1,4 (±0,2)
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%)	-4,05 (-4,57; -3,52)*	

ES = errore standard, IC = intervallo di confidenza, \* p<0,05.

<sup>1</sup>L'insulina glargine è stata dosata al target della concentrazione di glucosio pari a 4,0-5,5 mmol/l (72-100 mg/dl). La dose media di insulina glargine all'inizio del trattamento è stata pari a 10,1 Ul/die con aumenti fino a 31,1 Ul/die per i pazienti trattati con insulina glargine.

I risultati alla settimana 156 erano compatibili con quelli precedentemente riportati nel report ad interim alla settimana 26. Il trattamento con Bydureon migliorava persistentemente e significativamente il controllo glicemico e il controllo del peso, rispetto al trattamento con insulina glargine. I risultati relativi alla sicurezza dopo 156 settimane erano compatibili

con quelli riportati a 26 settimane. In uno studio a 26 settimane in doppio cieco Bydureon è stato confrontato alle massime dosi giornaliere di sitagliptin e pioglitazone in soggetti che stavano assumendo anche metformina. Tutti i gruppi di trattamento hanno avuto una riduzione significativa dell'HbA $_{1c}$  rispetto al valore basale. Bydureon ha dimostrato una superiorità in termini di variazione dell'HbA $_{1c}$  dal valore basale rispetto sia a sitagliptin che a pioglitazone. Bydureon ha dimostrato una riduzione del peso corporeo significativamente maggiore rispetto a sitagliptin. I pazienti trattati con pioglitazone hanno avuto un aumento del peso corporeo (Tabella 4).

**Tabella 4.** Risultati di uno studio a 26 settimane di Bydureon versus sitagliptin e versus pioglitazone in associazione a metformina (campione di pazienti "intent to treat")

	Bydureon 2 mg	Sitagliptin 100 mg	Pioglitazone 45 mg	
N	160	166	165	
HbA <sub>1c</sub> media (%)				
Basale	8,6	8,5	8,5	
Variazione dal basale (±ES)	-1,6 (±0,1)*	-0,9 (±0,1)*	-1,2 (±0,1)*	
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%) versus sitagliptin	-(	0,63 (-0,89; -0,37	)**	
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%) versus pioglitazone	-0,32 (-0,57; -0,06)*			
Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA₁c ≤7%	62	36	49	
Variazione della glicemia a digiuno (mmol/l) (±ES)	-1,8 (±0,2)	-0,9 (±0,2)	-1,5 (±0,2)	
Peso corporeo medio (kg)				
Basale	89	87	88	
Variazione dal basale (±ES)	-2,3 (±0,3)	-0,8 (±0,3)	+2,8 (±0,3)	
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%) versus sitagliptin	-1,54 (-2,35; -0,72)*			
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%) versus pioglitazone	-5,10 (-5,91; -4,28)**			
ES = errore standard, IC = inter	rvallo di confidenza	ı, * p<0,05, ** p<0	),0001	

Peso corporeo. Una riduzione del peso corporeo rispetto al basale è stata osservata in tutti gli studi con Bydureon. Questa riduzione del peso corporeo è stata osservata nei pazienti trattati con Bydureon indipendentemente dal fatto che si sia verificata la nausea sebbene la riduzione sia stata maggiore nel gruppo con la nausea (riduzione media da -2,9 kg a -5,2 kg in presenza di nausea rispetto ad una riduzione media da -2,2 kg a -2,9 kg con assenza di nausea). La proporzione di pazienti che ha avuto sia una riduzione del peso corporeo che dell'HbA<sub>1c</sub> varia dal 70 al 79% (la proporzione di pazienti che ha avuto una riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> varia dall'88% al 96%). **Glicemia plasmatica/sierica**. Il trattamento con Bydureon ha determinato riduzioni significative della glicemia plasmatica/sierica a digiuno, queste riduzioni sono state osservate già dopo 4 settimane. Ulteriori riduzioni sono state osservate nelle concentrazioni postprandiali. Il miglioramento della glicemia plasmatica/sierica a digiuno è stato mantenuto per 52 settimane. Funzione beta-cellulare. Gli studi clinici con Bydureon hanno indicato un miglioramento della funzione beta-cellulare, usando metodi di misurazione come "l'homeostasis model assessment" (HOMA-B). La durata dell'effetto sulla funzione beta-cellulare è stata mantenuta per 52 settimane. Pressione del sanque. Negli studi con Bydureon è stata osservata una riduzione della pressione arteriosa sistolica (da 2,9 mmHg a 4,7 mmHg). In uno studio di confronto con exenatide due volte al giorno a 30 settimane sia Bydureon che exenatide due volte al giorno hanno ridotto in maniera significativa la pressione del sangue sistolica dal valore basale (4,7±1,1 mmHg e 3,4±1,1 mmHg rispettivamente) e la differenza tra i trattamenti non è stata significativa. Il miglioramento della pressione sanguigna è stato mantenuto per 52 settimane. Lipidi a digiuno. Bydureon non ha mostrato effetti avversi sui parametri dei lipidi. Popolazione pediatrica. L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Bydureon in uno o più sottogruppi della popolazione in età pediatrica con diabete mellito di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso in età pediatrica). 5.2 Proprietà farmacocinetiche. Le caratteristiche di assorbimento di exenatide riflettono le caratteristiche del rilascio prolungato proprie della formulazione di Bydureon. Una volta assorbito in circolo, exenatide viene distribuito ed eliminato secondo le proprietà farmacocinetiche sistemiche conosciute (come descritte in questo paragrafo). Assorbimento. Dopo la somministrazione settimanale di Bydureon 2 mg, le concentrazioni medie di exenatide hanno superato le concentrazioni minime efficaci (~50 pg/ml) in 2 settimane con un aumento graduale della concentrazione plasmatica media di exenatide in 6-7 settimane. Successivamente sono state mantenute delle concentrazioni di exenatide di circa 300 pg/ml indicando che è stato raggiunto lo steady-state. Le concentrazioni di exenatide allo steady-state sono mantenute nell'intervallo di tempo di una settimana tra i dosaggi con minima fluttuazione (di picchi e depressioni) da questa concentrazione terapeutica media. **Distribuzione**. Il volume apparente medio di distribuzione di exenatide dopo somministrazione sottocutanea di una singola dose di exenatide è 28 I. Biotrasformazione ed eliminazione. Studi non-clinici hanno mostrato che exenatide è eliminato principalmente per filtrazione glomerulare con successiva degradazione proteolitica. La clearance apparente media di exenatide è 9 l/h. Queste caratteristiche farmacocinetiche di exenatide sono indipendenti dalla dose. Circa 10 settimane dopo la sospensione della terapia con Bydureon, le concentrazioni plasmatiche

di exenatide sono scese sotto le concentrazioni minime rilevabili. Popolazioni particolari. Pazienti con compromissione renale. L'analisi farmacocinetica della popolazione dei pazienti con compromissione renale che hanno ricevuto 2 mg di Bydureon indica che ci può essere un aumento dell'esposizione sistemica di circa il 74% e il 23% (previsione mediana in ciascun gruppo), rispettivamente nei pazienti con compromissione renale moderata (N=10) e lieve (N=56) rispetto ai pazienti con funzione renale normale (N=84). Pazienti con compromissione epatica. Nei pazienti con compromissione epatica non sono stati condotti studi di farmacocinetica. Exenatide è eliminato principalmente per via renale; pertanto, non è atteso che una disfunzione epatica alteri le concentrazioni plasmatiche di exenatide. Sesso, razza e peso corporeo. Sesso, razza e peso corporeo non hanno un'influenza clinicamente rilevante sulle proprietà farmacocinetiche di exenatide. Pazienti anziani. I dati nei pazienti anziani sono limitati, ma non suggeriscono alcuna variazione marcata nell'esposizione ad exenatide con l'aumento dell'età fino a circa 75 anni. In uno studio di farmacocinetica con exenatide due volte al giorno in pazienti con diabete di tipo 2, la somministrazione di exenatide (10 mcg) ha determinato un aumento medio dell'AUC di exenatide del 36% in 15 soggetti anziani di età compresa tra 75 e 85 anni rispetto a 15 soggetti di età tra 45 e 65 anni probabilmente in relazione alla ridotta funzionalità renale nel gruppo di età maggiore (vedere paragrafo 4.2). *Popolazione pediatrica.* In uno studio di farmacocinetica con exenatide due volte al giorno su 13 pazienti con diabete di tipo 2 di età compresa tra i 12 e 16 anni, la somministrazione di exenatide (5 mcg) in dose singola ha determinato valori leggermente inferiori dell'AUC media (16% inferiore) e della C<sub>max</sub> (25% inferiore) rispetto a quelli osservati in pazienti adulti. Non sono stati condotti studi di farmacocinetica con Bydureon nella popolazione pediatrica, **5.3 Dati preclinici di sicurezza**. I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute o genotossicità condotti con exenatide due volte al giorno o Bydureon. In uno studio di cancerogenicità di 104 settimane con Bydureon è stato osservato un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di tumori a cellule C tiroidee (adenoma e/o carcinoma) nei ratti a tutte le dosi (da 1,4 a 26 volte l'esposizione clinica nell'uomo con Bydureon). Non è attualmente nota la rilevanza di questi risultati per l'uomo. Gli studi su animali con exenatide non hanno indicato effetti dannosi diretti sulla fertilità: alte dosi di exenatide hanno causato effetti sullo scheletro e ridotto lo sviluppo fetale e neonatale.

**6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1 Elenco degli eccipienti.** *Polvere:* poly (D,L-lactide-co-glicolide), saccarosio. *Solvente:* croscaramellosa sodica, sodio cloruro, polisorbato 20, fosfato sodico diidrogeno monoidrato, fosfato disodico eptaidrato, acqua per preparazioni iniettabili, idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH). 6.2 Incomp In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali. 6.3 Periodo di validità. 3 anni. Dopo la ricostituzione. La sospensione deve essere iniettata immediatamente dopo avere miscelato la polvere e il solvente. 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione. Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare. Prima dell'uso, le penne possono essere tenute fino a 4 settimane a una temperatura inferiore a 30 °C. Dopo questo periodo Bydureon deve essere usato o gettato via. 6.5 Natura e contenuto del contenitore. Ogni penna a doppia camera contiene exenatide in polvere e solvente in una cartuccia di vetro di Tipo 1 sigillata a un'estremità con un disco di gomma clorobutilica e una ghiera di alluminio e all'altra estremità con un pistone di gomma clorobutilica. Le due camere sono separate da un secondo pistone di gomma clorobutilica. Per ogni penna è fornito un ago. Ogni confezione contiene anche un ago di riserva. Usare soltanto gli aghi forniti con la penna. Confezione da 4 penne preriempite monodose e una confezione multipla contenente 12 (3 confezioni da 4) penne preriempite monodose è possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione. Penna preriempita monouso. La polvere contenuta in una camera deve essere miscelata con il solvente nell'altra camera della penna preriempita. Il solvente deve essere ispezionato visivamente prima dell'uso. Il solvente deve essere usato solo se è limpido e privo di particelle. Dopo la ricostituzione, la miscela deve essere usata solo se appare da bianca a bianca sporca e torbida. Per ulteriori informazioni sulla sospensione e sulla somministrazione, vedere il foglio illustrativo e le "Istruzioni per l'utilizzatore". Usare soltanto gli aghi su misura forniti con la penna. Bydureon deve essere iniettato per via sottocutanea immediatamente dopo la miscelazione della polvere con il solvente. Bydureon non deve essere usato se è stato congelato. Il paziente deve essere istruito a gettare via la penna in modo sicuro, con l'ago ancora inserito, dopo ogni iniezione. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO AstraZeneca AB SE 151 95 Sadorialio

SE-151 85 Södertälje Svezia

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO EU/1/11/696/003-004

#### 9. data della prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione 17 giugno 2011

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Gennaio 2015

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu

Bydureon 2 mg penna preriempita € 148,48\* – Classe A (PT/PHT) Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (RRL)

\* Prezzo al pubblico € 164,52, temporaneamente ridotto a € 148,48 come da Determinazione AIFA del 3 luglio 2006, Supplemento ordinario della GU n. 156 del 7 luglio 2006, e successiva Determinazione AIFA del 27 settembre, GU n. 227 del 29 settembre 2006





# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DI PRODOTTO

Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Forxiga 10 mg compresse rivestite con film.

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene dapagliflozin propanediolo monoidrato equivalente a 10 mg di dapagliflozin. Eccipiente con effetto noto: Ogni compressa contiene 50 mg di lattosio anidro. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

#### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa). Gialla, biconvessa, a forma di diamante con diagonale approssimativamente di 1,1 x 0,8 cm, con impresso "10" su un lato e "1428" sull'altro.

#### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

**4.1 Indicazioni terapeutiche.** Forxiga è indicato in pazienti adulti, a partire dai 18 anni di età, con diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo glicemico come: **Monoterapia.** Quando la dieta e l'esercizio fisico non forniscono da soli un controllo adeguato della glicemia nei pazienti nei quali l'impiego di metformina è ritenuto inappropriato a causa di intolleranza. **Terapia di associazione aggiuntiva (add-on).** In associazione con altri medicinali ipoglicemizzanti inclusa l'insulina, quando questi insieme a dieta e esercizio fisico, non forniscono un controllo adeguato della glicemia (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1 per i dati disponibili sulle diverse associazioni).

4.2 Posologia e modo di somministrazione. Posologia. Monoterapia e terapia di associazione aggiuntiva (add-on). La dose raccomandata è di 10 mg di dapagliflozin una volta al giorno come monoterapia e come terapia di associazione aggiuntiva con altri medicinali ipoglicemizzanti inclusa l'insulina. Quando dapagliflozin è utilizzato in associazione con insulina o un medicinale insulino secretagogo, come una sulfanilurea, per ridurre il rischio di ipoglicemia si può considerare la somministrazione di una dose più bassa di insulina o del medicinale insulino secretagogo (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). Popolazioni speciali. Compromissione renale. L'efficacia di dapagliflozin dipende dalla funzione renale e l'efficacia è ridotta in pazienti che hanno una compromissione renale moderata, e praticamente assente in pazienti con una compromissione renale grave. Forxiga non è raccomandato per l'uso in pazienti con compromissione renale da moderata a grave (pazienti con clearance della creatinina [CrCl] <60 ml/min o velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] <60 ml/min/1,73 m², vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2). Non è indicato alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale lieve. Compromissione epatica. Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. In pazienti con compromissione epatica grave, è raccomandata una dose di partenza di 5 mg. Se ben tollerata, la dose può essere aumentata a 10 mg (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Anziani (≥65 anni). In generale, non è raccomandato alcun aggiustamento della dose in base all'età. La funzione renale e il rischio di deplezione di volume devono essere tenuti in considerazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Considerata la limitata esperienza terapeutica in pazienti con 75 anni di età ed oltre, non è raccomandato iniziare la

terapia con dapagliflozin. Popolazione pediatrica. La sicurezza e l'efficacia di dapagliflozin nei bambini di età compresa tra 0 e <18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili. Modo di somministrazione. Forxiga può essere assunto per via orale una volta al giorno indipendentemente dai pasti in ogni momento della giornata. Le compresse vanno deglutite intere.

**4.3 Controindicazioni.** Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego. Descrizione ge** 

nerale. Forxiga non deve essere usato in pazienti con diabete mellito di tipo 1 o per il trattamento della chetoacidosi diabetica. Impiego in pazienti con compromissione renale. L'efficacia di dapagliflozin dipende dalla funzione renale, e l'efficacia è ridotta in pazienti che hanno una compromissione renale moderata, e praticamente assente in pazienti con una compromissione renale grave (vedere paragrafo 4.2). In soggetti con compromissione renale moderata (pazienti con CrCl <60 ml/min oppure eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), una maggiore proporzione di soggetti trattati con dapagliflozin ha avuto reazioni avverse di aumento di creatinina, fosforo, ormone paratiroideo (PTH) e ipotensione, rispetto al placebo. Forxiga non è raccomandato per l'uso in pazienti con compromissione renale da moderata a grave (pazienti con CrCl <60 ml/min o eGFR <60 ml/min/1,73 m²). Forxiga non è stato studiato nella compromissione renale grave (CrCl <30 ml/min o eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o nella malattia renale allo stadio terminale (ESRD). Il monitoraggio della funzione renale è raccomandato come segue: • Prima di iniziare dapagliflozin e almeno una volta all'anno successivamente (vedere paragrafi 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2). • Prima di iniziare medicinali concomitanti che possono ridurre la funzione renale e poi periodicamente. • Per una funzione renale prossima alla compromissione renale moderata, almeno da 2 a 4 volte all'anno. Se la funzione renale scende sotto una CrCl<60 ml/min o eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> il trattamento con dapagliflozin deve essere interrotto. Uso in pazienti con compromissione epatica. C'è un'esperienza limitata in studi clinici in pazienti con compromissione epatica. L'esposizione a dapagliflozin è aumentata in pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Impiego nei pazienti a rischio di deplezione di volume, ipotensione e/o sbilanciamento elettrolitico. Grazie al suo meccanismo d'azione, dapagliflozin aumenta la diuresi associata ad una modesta riduzione della pressione sanguigna (vedere paragrafo 5.1), che può essere più pronunciata in pazienti con concentrazioni molto elevate di glucosio nel sangue. Dapagliflozin non è raccomandato per l'uso in pazienti che ricevono diuretici dell'ansa (vedere paragrafo 4.5) o con deplezione di volume, ad esempio, per una malattia acuta (come patologie gastrointestinali). Deve essere usata cautela nei pazienti per i quali un calo della pressione sanguigna indotto da dapagliflozin potrebbe rappresentare un rischio, come pazienti con malattie cardiovascolari note, pazienti in terapia anti-ipertensiva con una storia di ipotensione o pazienti anziani. Per pazienti che assumono dapagliflozin, in caso di condizioni intercorrenti che possono portare a deplezione di volume, è raccomandato un attento monitoraggio dello stato di volume (ad esempio visita medica, misurazioni della pressione sanguigna, esami di laboratorio che includono l'ematocrito) e degli elettroliti. È raccomandata la temporanea interruzione del trattamento con dapagliflozin per i pazienti che sviluppano deplezione di volume finché la deplezione non viene corretta (vedere paragrafo 4.8). Infezioni delle vie urinarie. È stata segnalata una più frequente insorgenza di infezioni delle vie urinarie per dapagliflozin 10 mg rispetto al placebo in un'analisi combinata fino a 24 settimane (vedere paragrafo 4.8).

La pielonefrite è stata non comune e si è verificata con una freguenza simile al controllo. L'escrezione urinaria di glucosio può essere associata ad un aumentato rischio di infezione delle vie urinarie; pertanto, si deve considerare la temporanea interruzione di dapagliflozin durante il trattamento della pielonefrite o della sepsi urinaria. Pazienti anziani. I pazienti anziani hanno più probabilità di avere una funzione renale ridotta e/o di essere trattati con medicinali antipertensivi che possono causare modifiche della funzione renale come gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-I) ed i bloccanti del recettore dell'angiotensina II tipo 1 (ARB). Le stesse raccomandazioni per la funzione renale valgono per i pazienti anziani come per tutti i pazienti (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.8 e 5.1). Nei soggetti di età ≥65 anni, una percentuale più alta di soggetti trattati con dapagliflozin in confronto al placebo ha manifestato reazioni avverse associate al danno o alla compromissione renale. La reazione avversa correlata alla funzione renale più comunemente segnalata è stata incrementi della creatinina sierica, nella maggior parte dei casi transitori e reversibili (vedere paragrafo 4.8). I pazienti anziani possono essere a rischio più elevato di deplezione di volume e hanno più probabilità di essere trattati con diuretici. Nei soggetti di età ≥65 anni, una percentuale più alta di soggetti trattati con dapagliflozin ha avuto reazioni avverse associate a deplezione di volume (vedere paragrafo 4.8). L'esperienza terapeutica in pazienti di 75 anni di età ed oltre è limitata. L'inizio della terapia con dapagliflozin in questa popolazione non è raccomandata (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Insufficienza cardiaca. L'esperienza nelle classi NYHA I-II è limitata e non c'è esperienza in studi clinici con dapagliflozin nelle classi NYHA III-IV. Uso in pazienti trattati con pioglitazone. Mentre non è probabile una relazione di casualità tra dapagliflozin e cancro alla vescica (vedere paragrafi 4.8 e 5.3), in misura precauzionale, dapagliflozin non è raccomandato per l'uso in pazienti trattati in concomitanza con pioglitazone. I dati epidemiologici disponibili per pioglitazone suggeriscono un leggero aumento del rischio di cancro alla vescica in pazienti diabetici trattati con pioglitazone. Elevati livelli di ematocrito. In seguito a trattamento con dapagliflozin è stato osservato un aumento dell'ematocrito (vedere paragrafo 4.8); pertanto, si deve prestare attenzione nei pazienti che hanno già valori elevati di ematocrito. Associazioni non studiate. Dapagliflozin non è stato studiato in associazione con analoghi del peptide-1 simil-glucagone (GLP-1). Esami delle urine. A causa del suo meccanismo d'azione, i pazienti che assumono Forxiga, risulteranno positivi al test del glucosio nelle urine. Lattosio. Le compresse contengono lattosio anidro. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione. Interazioni farmacodinamiche. Diuretici. Dapagliflozin può aumentare l'effetto diuretico dei diuretici tiazidici e dell'ansa e può incrementare il rischio di disidratazione e ipotensione (vedere paragrafo 4.4). Insulina ed insulino secretagoghi. Insulina e medicinali insulino secretagoghi, come le sulfaniluree, causano ipoglicemia. Pertanto, può essere richiesta una dose più bassa di insulina o di un medicinale insulino secretagogo per ridurre il rischio di ipoglicemia quando vengono utilizzati in associazione con dapagliflozin (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Interazioni farmacocinetiche. Dapagliflozin viene metabolizzato principalmente attraverso la coniugazione con glucuronide mediata dalla UDP glucuronosiltransferasi 1A9 (UGT1A9). In studi in vitro, dapagliflozin non ha inibito né il citocromo P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, né ha indotto il CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Pertanto, non ci si aspetta che dapagliflozin alteri la clearance metabolica di medicinali co-somministrati che sono metabolizzati da questi enzimi. Effetto di altri medicinali su dapagliflozin. Studi di interazione condotti in soggetti sani, utilizzando principalmente un disegno a dose singola, suggeriscono che il profilo farmacocinetico di dapagliflozin non è alterato da metformina, pioglitazone, sitagliptin, glimepiride, voglibose, idroclorotiazide, bumetanide, valsartan o simvastatina. In seguito alla co-somministrazione di dapagliflozin con rifampicina (un induttore di diversi trasportatori attivi e di enzimi che metabolizzano medicinali) è stata osservata una riduzione del 22% nell'esposizione sistemica di dapagliflozin (AUC), ma senza alcun effetto clinicamente significativo sull'escrezione urinaria di glucosio nelle 24 ore. Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. Non è atteso un effetto clinicamente rilevante con altri induttori (ad es. carbamazepina, fenitoina, fenobarbital). In seguito alla co-somministrazione di dapagliflozin con acido mefenamico (un inibitore del UGT1A9), è stato osservato un incremento del 55% nell'esposizione sistemica di dapagliflozin, ma senza alcun effetto clinicamente significativo sull'escrezione urinaria di glucosio nelle 24 ore. Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. Effetto di dapagliflozin su altri medicinali. In studi di interazione condotti in soggetti sani, utilizzando principalmente un disegno a dose singola, dapagliflozin non ha alterato i profili farmacocinetici di metformina, pioglitazone, sitagliptin, glimepiride, idroclorotiazide, bumetanide, valsartan, digossina (un substrato della P-gp) o warfarina (S-warfarina, un substrato del CYP2C9) né gli effetti anticoagulanti di warfarina misurati attraverso l'INR. L'associazione di una dose singola di dapagliflozin 20 mg e simvastatina (un substrato del CYP3A4) ha determinato un aumento del 19% dell'AUC di simvastatina e un incremento del 31% dell'AUC di simvastatina acida. L'aumento delle esposizioni a simvastatina e simvastatina acida non è considerato clinicamente rilevante. Altre interazioni. Non sono stati studiati gli effetti del fumo di sigaretta, della dieta, dei medicinali di origine vegetale e del consumo di alcol sul profilo farmacocinetico di dapagliflozin. Popolazione pediatrica. Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento. Gravidanza. Non ci sono dati sull'uso di dapagliflozin in donne in gravidanza. Studi su ratti hanno mostrato tossicità durante la fase di sviluppo dei reni che corrisponde al secondo e al terzo trimestre di gravidanza nell'essere umano (vedere paragrafo 5.3). Di conseguenza, l'uso di dapagliflozin non è raccomandato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza. Quando la gravidanza è accertata, il trattamento con dapagliflozin deve essere interrotto. Allattamento. Non è noto se dapagliflozin e/o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di dapagliflozin/ metaboliti nel latte, nonché effetti farmacologicamente mediati nella progenie allattata (vedere paragrafo 5.3). Non si può escludere un rischio per i neonati/bambini. Dapagliflozin non deve essere usato durante l'allattamento. Fertilità. L'effetto di dapagliflozin sulla fertilità non è stato studiato nell'uomo. In ratti maschi e femmine, dapagliflozin non ha mostrato effetti sulla fertilità a qualsiasi dose testata.

**4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Forxiga non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. I pazienti devono essere avvertiti del rischio di ipoglicemia quando dapagliflozin è usato in associazione con una sulfanilurea o l'insulina.

4.8 Effetti indesiderati. Riassunto del profilo di sicurezza. In un'analisi combinata predefinita di 13 studi controllati con placebo, 2.360 soggetti sono stati trattati con dapagliflozin 10 mg e 2.295 sono stati trattati con placebo. La reazione avversa più frequentemente segnalata è stata ipoglicemia che dipendeva dal tipo di terapia di base utilizzata in ogni studio. La frequenza di episodi minori di ipoglicemia è risultata simile tra i gruppi di trattamento, placebo compreso, con le eccezioni di studi di terapie di associazione aggiuntiva con sulfanilurea (SU) e di associazione aggiuntiva con insulina. Terapie di associazione con sulfanilurea e di associazione aggiuntiva (add-on) con insulina hanno avuto una più alta incidenza di ipoglicemia (vedere Ipoglicemia sotto). Elenco delle reazioni avverse in forma tabellare. Le seguenti reazioni avverse sono state identificate in studi clinici controllati con placebo. Nessuna è risultata correlata alla dose. Le reazioni avverse segnalate di seguito sono elencate secondo la frequenza e la classificazione per organi e sistemi (SOC). Le categorie di frequenza sono definite in base alla seguente convenzione: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), raro (≥1/10.000, <1/1.000), molto raro (<1/10.000), non nota (la freguenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1. Reazioni avverse osservate in studi clinici controllati con placebo<sup>a</sup>

Classificazione per organi e sistemi	Molto comune	Comune*	Non comune**
Infezioni ed infestazioni		Vulvovaginite, balanite e infezioni genitali correlate*,b,c Infezione delle vie urinarie*,b,d	Infezione fungina**

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	lpoglicemia (quando usato con SU o insulina) <sup>b</sup>		Deplezione di volume <sup>b,e</sup> Sete**
Patologie del sistema nervoso		Capogiri	
Patologie gastrointestinali			Costipazione** Bocca secca**
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mal di schiena*	
Patologie renali e urinarie		Disuria Poliuria <sup>*,f</sup>	Nicturia** Compromissione renale**,b
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Prurito vulvovaginale** Prurito genitale**
Esami diagnostici		Aumento dell'ematocrito <sup>g</sup> Riduzione della clearance renale della creatinina <sup>b</sup> Dislipidemia <sup>h</sup>	Aumento del livello ematico di creatinina**,b Aumento del livello ematico di urea** Riduzione del peso corporeo**

La tabella contiene i dati raccolti fino a 24 settimane (a breve termine) a prescindere della terapia di salvataggio glicemica. <sup>b</sup> Per maggiori informazioni vedere la sottosezione corrispondente riportata di seguito. °Vulvovaginite, balanite e le infezioni genitali correlate include, ad es. i termini predefiniti preferiti: infezione micotica vulvovaginale, infezione vaginale, balanite, infezione genitale fungina, candidosi vulvovaginale, vulvovaginite, balanite da candida, candidosi genitale, infezione genitale, infezione genitale maschile, infezione del pene, vulvite, vaginite batterica, ascesso vulvare. d Le infezioni del tratto urinario includono i seguenti termini preferiti elencati secondo la freguenza riportata: infezioni del tratto urinario, cistite, infezioni del tratto urinario da Escherichia, infezioni del tratto genitourinario, pielonefrite, trigonite, uretrite, infezioni renali e prostatite. ° La deplezione di volume include, ad es. i termini predefiniti preferiti: disidratazione, ipovolemia, ipotensione. <sup>f</sup>La poliuria include i termini preferiti: pollachiuria, poliuria, aumento dell'escrezione urinaria. <sup>9</sup>Le variazioni medie dal basale dell'ematocrito sono state 2,30% per dapagliflozin 10 mg vs -0,33% per il placebo. Valori dell'ematocrito >55% sono stati riportati nel 1,3% dei soggetti trattati con dapagliflozin 10 mg vs 0,4% dei soggetti trattati con placebo. h La variazione percentuale media dal basale per dapagliflozin 10 mg vs placebo, è stata rispettivamente: colesterolo totale 2,5% vs 0,0%; colesterolo HDL 6,0% vs 2,7%; colesterolo LDL 2,9% vs -1,0%; trigliceridi -2,7% vs -0,7%. \*Segnalata nel ≥2% dei soggetti e ≥1% e più e in almeno 3 e più soggetti trattati con dapagliflozin 10 mg rispetto al placebo. \*\* Segnalata dallo sperimentatore come possibilmente correlata, probabilmente correlata o correlata al trattamento in studio e riportata in ≥0,2% dei soggetti e ≥0,1% e più ed in almeno 3 e più soggetti trattati con 10 mg di dapagliflozin rispetto al placebo.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate. Ipoglicemia. La frequenza di ipoglicemia dipendeva dal tipo di terapia di base impiegata nel singolo studio clinico. Negli studi di dapagliflozin in monoterapia, come associazione aggiuntiva a metformina o come associazione aggiuntiva a sitagliptin (con o senza metformina), la freguenza degli episodi minori di ipoglicemia è stata simile (<5%) tra i gruppi di trattamento, compreso il placebo fino a 102 settimane di trattamento. In tutti gli studi, gli eventi maggiori di ipoglicemia sono stati non comuni e comparabili tra i gruppi trattati con dapagliflozin o placebo. Studi sulle terapie aggiuntive con sulfanilurea e insulina hanno riscontrato tassi più alti di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.5). In uno studio di associazione aggiuntiva alla glimepiride, alle settimane 24 e 48 sono stati segnalati episodi minori di ipoglicemia più frequentemente nel gruppo trattato con dapagliflozin 10 mg più glimepiride (6,0% e 7,9%, rispettivamente), rispetto al gruppo trattato con placebo più glimepiride (2,1% e 2,1%, rispettivamente). In uno studio di associazione aggiuntiva all'insulina, sono stati segnalati episodi di ipoglicemia maggiore nello 0,5% e 1,0% dei soggetti trattati con dapagliflozin 10 mg più insulina rispettivamente alle settimane 24 e 104, e nello 0,5% dei soggetti del gruppo trattato con placebo più insulina alle settimane 24 e 104. Sono stati segnalati episodi di ipoglicemia minore alle settimane 24 e 104, rispettivamen-

te nel 40,3% e 53,1% dei soggetti che avevano ricevuto dapagliflozin 10 mg più insulina e nel 34,0% e 41,6% dei soggetti che avevano ricevuto placebo più insulina. In uno studio di associazione aggiuntiva alla metformina e a una sulfanilurea fino a 24 settimane, non sono stati segnalati episodi di ipoglicemia maggiore. Episodi di ipoglicemia minore sono stati riportati nel 12,8% dei soggetti che avevano ricevuto dapagliflozin 10 mg più metformina e una sulfanilurea e nel 3,7% dei soggetti che avevano ricevuto placebo più metformina e una sulfanilurea. Deplezione di volume. Sono state segnalate reazioni correlate alla deplezione di volume (inclusi casi di disidratazione, ipovolemia o ipotensione) nello 1,1 e 0,7% dei soggetti trattati rispettivamente con dapagliflozin 10 mg e placebo. Si sono verificate reazioni gravi nel <0,2% dei soggetti bilanciate tra dapagliflozin 10 mg e placebo (vedere paragrafo 4.4). Vulvovaginite, balanite e infezioni genitali correlate. Sono stati segnalati casi di vulvovaginite, balanite e infezioni genitali correlate nel 5,5% e nello 0,6% dei soggetti trattati rispettivamente con dapagliflozin 10 mg e placebo. Nella maggior parte dei casi, le infezioni sono state da lievi a moderate, e i soggetti hanno risposto a un ciclo iniziale di trattamento standard e raramente si sono risolte con l'interruzione del trattamento con dapagliflozin. Queste infezioni sono state più frequenti nelle donne (8,4% e 1,2% per dapagliflozin e placebo rispettivamente), e i soggetti con una storia pregressa avevano più probabilità di avere un'infezione ricorrente. Infezioni delle vie urinarie. Sono state segnalate più frequentemente infezioni delle vie urinarie per dapagliflozin 10 mg in confronto al placebo (rispettivamente, 4,7% vs 3,5%; vedere paragrafo 4.4). La maggior parte delle infezioni sono state da lievi a moderate ed i soggetti hanno risposto ad un ciclo iniziale di trattamento standard, e raramente si sono risolte con l'interruzione del trattamento con dapagliflozin. Tali infezioni sono state segnalate più frequentemente nelle donne e i soggetti con una storia pregressa avevano più probabilità di avere un'infezione ricorrente. Aumento della creatinina. Reazioni avverse al farmaco correlate all'aumento della creatinina sono state raggruppate (ad es. ridotta clearance renale della creatinina, compromissione renale, aumento della creatinina plasmatica e ridotta filtrazione glomerulare). Questo gruppo di reazioni è stato riportato nel 3,2% e nel 1,8% dei pazienti che hanno ricevuto dapagliflozin 10 mg e placebo, rispettivamente. Nei pazienti con funzionalità renale normale o compromissione renale moderata (eGFR al basale ≥60 ml/ min/1,73m²) questo gruppo di reazioni è stato riportato nel 1,3% e nello 0,8% dei pazienti che hanno ricevuto dapagliflozin 10 mg e placebo, rispettivamente. Queste reazioni sono state più comuni nei pazienti con eGFR al basale ≥30 e <60 ml/min/1,73 m² (18,5% nei pazienti trattati con dapagliflozin 10 mg e 9,3% in quelli trattati con placebo). Un'ulteriore valutazione dei pazienti che avevano avuto reazioni avverse correlate ai reni ha mostrato che la maggior parte ha avuto cambiamenti nei livelli di creatinina nel siero di ≤ 0,5 mg/dl dal basale. Gli aumenti nei livelli di creatinina sono stati generalmente transitori durante il trattamento continuo o reversibili dopo l'interruzione del trattamento. Ormone paratiroideo (PTH). Sono stati osservati dei leggeri aumenti dei livelli di PTH sierico con aumenti più marcati in soggetti con concentrazioni basali di PTH più alte. Le misurazioni della densità minerale ossea in pazienti con funzionalità renale normale o con moderata compromissione della funzionalità renale non hanno indicato una riduzione della densità ossea nel periodo di trattamento di due anni. Tumori maligni. Durante gli studi clinici, la percentuale totale dei soggetti con tumori maligni o non specificati è stata simile tra quelli trattati con dapagliflozin (1,50%) e quelli con placebo/medicinale di confronto (1,50%), e non c'è stato alcun segnale di carcinogenicità o mutagenicità nei dati sugli animali (vedere paragrafo 5.3). Quando si considerano i casi di tumori che si verificano nei diversi sistemi d'organo, il rischio relativo associato a dapagliflozin era sopra 1 per alcuni tumori (vescica, prostata, mammella) e sotto 1 per altri (ad esempio ematico e linfatico, ovaio, tratto renale), non risultante in un rischio complessivo aumentato di tumore associato a dapagliflozin. Il rischio aumentato/ridotto non era statisticamente significativo in nessuno dei sistemi d'organo. Considerando l'assenza di riscontro di tumori negli studi non clinici così come la breve latenza tra la prima esposizione al farmaco e la diagnosi di tumore, una relazione causale è ritenuta improbabile. Poiché lo squilibrio numerico dei tumori della mammella, della vescica e della prostata deve essere considerato con cautela, sarà ulteriormente analizzato in studi post-marketing. Popolazioni speciali. Pazienti anziani (≥65 anni). Nei soggetti di età ≥65 anni, sono state segnalate reazioni avverse associate al danno o alla compromissione renale nel 7,7% dei soggetti trattati con dapagliflozin

e nel 3,8% dei soggetti trattati con placebo (vedere paragrafo 4.4). La reazione avversa, associata alla funzione renale, più comunemente segnalata è stata l'incremento della creatinina sierica. La maggior parte di queste reazioni è stata transitoria e reversibile. Nei soggetti di età ≥65 anni, reazioni avverse di deplezione di volume, più comunemente segnalate come ipotensione, sono state segnalate nel 1,7% e 0,8% dei soggetti trattati con dapagliflozin e con placebo, rispettivamente (vedere paragrafo 4.4). Segnalazione delle reazioni avverse sospette. La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio. Dapagliflozin somministrato a dosi orali singole fino a 500 mg (50 volte la dose massima raccomandata nell'uomo) non ha mostrato alcuna forma di tossicità in soggetti sani. Questi soggetti avevano livelli rilevabili di glucosio nelle urine per un periodo di tempo dose correlato (almeno 5 giorni per 500 mg di dose), senza casi di disidratazione, ipotensione o squilibrio elettrolitico, e senza un effetto clinicamente rilevante sull'intervallo QTc. L'incidenza di ipoglicemia è risultata simile al placebo. Negli studi clinici in cui sono state somministrate singole dosi giornaliere fino a 100 mg (10 volte la dose massima raccomandata nell'uomo) per 2 settimane in soggetti sani e con diabete mellito di tipo 2, l'incidenza dell'ipoglicemia è risultata leggermente superiore al placebo e non era dose correlata. I tassi di freguenza degli eventi avversi inclusa la disidratazione o l'ipotensione sono risultati simili al placebo, e non ci sono state alterazioni dose correlate clinicamente rilevanti dei parametri di laboratorio, inclusi i livelli sierici degli elettroliti e i marcatori di funzionalità renale. In caso di sovradosaggio, si deve attuare un trattamento appropriato di sostegno secondo quanto richiesto dalle condizioni cliniche del paziente. L'eliminazione di dapagliflozin attraverso l'emodialisi non è stata studiata.

#### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche. Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, altri ipoglicemizzanti, escluse le insuline, codice ATC: A10BX09. Meccanismo d'azione. Dapagliflozin è un inibitore molto potente (K.: 0,55 nM), selettivo e reversibile del co-trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2). L'SGLT2 è espresso selettivamente nel rene senza nessuna espressione rilevata in più di 70 altri tessuti inclusi fegato, muscolo scheletrico, tessuto adiposo, mammella, vescica e cervello. L'SGLT2 rappresenta il trasportatore predominante responsabile del riassorbimento di glucosio dal filtrato glomerulare alla circolazione ematica. Nonostante la presenza di iperglicemia nel diabete tipo 2, il riassorbimento del glucosio filtrato continua. Dapagliflozin migliora sia la glicemia a digiuno sia postprandiale riducendo il riassorbimento di glucosio renale che porta all'escrezione urinaria di glucosio. Tale escrezione di glucosio (effetto glicosurico) è osservata dopo la prima dose, è continua per un intervallo di somministrazione di 24 ore ed è mantenuta per la durata del trattamento. La quantità di glucosio rimossa dal rene attraverso questo meccanismo dipende dalla concentrazione ematica di glucosio e dal GFR. Dapagliflozin non compromette la produzione endogena normale di glucosio in risposta all'ipoglicemia. Dapagliflozin agisce indipendentemente dalla secrezione di insulina e dall'azione dell'insulina. In studi clinici con Forxiga, è stato osservato un miglioramento nel modello di valutazione dell'omeostasi della funzionalità delle cellule beta (HOMA beta-cell). L'escrezione urinaria di glucosio (glicosuria) indotta da dapagliflozin è associata alla riduzione calorica e al calo ponderale. L'inibizione del co-trasporto di glucosio e sodio indotta da dapagliflozin è associata anche a moderata diuresi e natriuresi transitoria. Dapagliflozin non inibisce altri trasportatori del glucosio importanti per il trasporto del glucosio nei tessuti periferici ed è >1.400 volte più selettivo per SGLT2 rispetto a SGLT1, il trasportatore principale nell'intestino responsabile dell'assorbimento di glucosio. Effetti farmacodinamici. Sono stati osservati incrementi della quantità di glucosio escreto nelle urine di soggetti sani e con diabete mellito di tipo 2 in seguito alla somministrazione di dapagliflozin. All'incirca 70 g di glucosio al giorno sono stati escreti nelle urine (corrispondenti a 280 kcal/giorno) a una dose di dapagliflozin pari a 10 mg/die in soggetti con diabete mellito di tipo 2 per 12 settimane. Sono emerse evidenze a conferma di un'escrezione prolungata di glucosio nei soggetti con diabete mellito di tipo 2 che hanno ricevuto una dose di 10 mg/die di dapagliflozin fino a 2 anni. Questa escrezione urinaria di glucosio, indotta da dapagliflozin, determina anche una diuresi osmotica e incrementi del volume urinario in soggetti con diabete mellito di tipo 2. Gli aumenti del volume urinario in soggetti con diabete mellito di tipo 2 trattati con 10 mg di dapagliflozin sono perdurati fino a 12 settimane e corrispondevano approssimativamente a 375 ml/giorno. L'incremento del volume urinario è stato correlato a un aumento esiguo e transitorio dell'escrezione urinaria di sodio, che non è stato associato ad alterazioni delle concentrazioni sieriche di sodio. Anche l'escrezione urinaria di acido urico è aumentata temporaneamente (per 3-7 giorni) ed era associata a una diminuzione prolungata della concentrazione sierica di acido urico. A 24 settimane, le riduzioni delle concentrazioni sieriche di acido urico variavano da -48,3 a -18,3 micromoli/l (da -0,87 a -0,33 mg/dl). Efficacia e sicurezza clinica. Sono stati condotti tredici studi clinici randomizzati, controllati, in doppio cieco, su 6.362 soggetti con diabete mellito di tipo 2 per valutare l'efficacia e la sicurezza di Forxiga; in guesti studi 4.273 soggetti sono stati trattati con dapagliflozin. Dodici studi prevedevano un periodo di trattamento di 24 settimane, 8 studi avevano fasi di estensione a lungo termine da 24 a 80 settimane (fino a una durata massima totale dello studio di 104 settimane) e uno studio aveva una durata pari a 52 settimane con estensione a lungo termine di 52 e 104 settimane (durata totale dello studio di 208 settimane). La durata media del diabete andava da 1,4 a 16,9 anni. Il cinquantadue percento (52%) dei soggetti soffriva di compromissione renale lieve ed l'11% di compromissione renale moderata. Il cinquantuno percento (51%) dei soggetti era di sesso maschile, l'84% era di Razza Bianca, il 9% era Asiatico, il 3% era di Razza Nera e il 4% apparteneva ad altri gruppi razziali. L'ottanta percento (80%) dei soggetti aveva un indice di massa corporea (BMI)≥27. Due studi di 12 settimane controllati verso placebo sono inoltre stati condotti in pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato e ipertensione. Controllo glicemico. Monoterapia. È stato realizzato uno studio clinico in doppio cieco, controllato vs placebo, della durata di 24 settimane (con un periodo di estensione supplementare) per valutare la sicurezza e l'efficacia della monoterapia con Forxiga in soggetti con diabete mellito di tipo 2 inadeguatamente controllato. Il trattamento giornaliero con dapagliflozin ha prodotto riduzioni statisticamente significative (p<0,0001) di HbA1c rispetto al placebo (Tabella 2). Nella fase di estensione, le riduzioni di HbA1c sono perdurate fino alla settimana 102 (una variazione media aggiustata dal basale pari rispettivamente a –0,61% e –0,17% con dapagliflozin 10 mg e con placebo).

**Tabella 2.** Risultati rilevati alla Settimana 24 (LOCF<sup>a</sup>) in uno studio clinico con dapagliflozin in monoterapia controllato con placebo

	Monoterapia		
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	
N <sub>P</sub>	70	75	
HbA1c (%) Basale (media) Variazione rispetto al basale <sup>c</sup> Differenza rispetto al placebo <sup>c</sup> (IC 95%)	8,01 -0,89 -0,66* (-0,96; -0,36)	7,79 -0,23	
Soggetti (%) che hanno ottenuto: HbA1c <7% Aggiustato dal basale	50,8§	31,6	
Peso corporeo (kg) Basale (medio) Variazione rispetto al basale <sup>c</sup> Differenza rispetto al placebo <sup>c</sup> (IC 95%)	94,13 -3,16 -0,97 (-2,20; 0,25)	88,77 –2,19	

<sup>a</sup> LOCF: Ultima osservazione portata avanti (prima della terapia di salvataggio per i pazienti sottoposti a tale trattamento). <sup>b</sup> Tutti i soggetti randomizzati che hanno assunto almeno una dose del medicinale in studio in doppio cieco durante il periodo a breve termine in doppio cieco <sup>c</sup> Metodo dei minimi quadrati aggiustato dal basale. <sup>\*</sup> Valore di p<0,0001 rispetto al placebo. <sup>§</sup> Non valutati in termini di significatività statistica come risultato della procedura di test sequenziale per gli endpoint secondari.

Terapia di associazione. In uno studio di non inferiorità con controllo attivo, della durata di 52 settimane (con periodi di estensione di 52 e 104 settimane), Forxiga è stato valutato come terapia aggiuntiva a metformina in confronto a una sulfanilurea (glipizide) come terapia aggiuntiva a metformina, in soggetti con un controllo glicemico inadequato (HbA1c >6,5% e ≤ 10%). I risultati hanno mostrato una riduzione media simile di HbA1c dal basale alla Settimana 52, rispetto a glipizide, dimostrando così la non inferiorità del trattamento (Tabella 3). Alla settimana 104, la variazione rispetto al basale della media di HbA1c era -0,32% per dapagliflozin e -0,14% per glipizide. Alla settimana 208, la variazione rispetto al basale della media di HbA1c era -0,10% per dapagliflozin e 0,20% per glipizide. Alle settimane 52, 104 e 208, una percentuale significativamente più bassa di soggetti nel gruppo trattato con dapagliflozin (3,5%, 4,3% e 5,0% rispettivamente) ha manifestato almeno un evento ipoglicemico rispetto al gruppo trattato con glipizide (40,8%, 47,0% e 50,0% rispettivamente). La percentuale dei soggetti presenti nello studio alla settimana 104 e alla settimana 208 era 56,2% e 39,7% per il gruppo trattato con dapagliflozin e 50,0% e 34,6% per il gruppo trattato con glipizide.

**Tabella 3.** Risultati rilevati alla Settimana 52 (LOCF°) in uno studio con controllo attivo che ha confrontato dapagliflozin rispetto glipizide come terapia aggiuntiva alla metformina

Parametro	Dapagliflozin + metformina	Glipizide + metformina	
<b>N</b> b	400	401	
HbA1c (%) Basale (media) Variazione rispetto al basale <sup>c</sup> Differenza rispetto a glipizide + metformina <sup>c</sup> (IC 95%)	7,69 -0,52 0,00 <sup>d</sup> (-0,11; 0,11)	7,74 -0,52	
Peso corporeo (kg) Basale (medio) Variazione rispetto al basale <sup>c</sup> Differenza rispetto a glipizide + metformina <sup>c</sup> (IC 95%)	88,44 -3,22 -4,65* (-5,14; -4,17)	87,60 1,44	

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> LOCF: Ultima osservazione portata avanti. <sup>b</sup> Soggetti randomizzati e trattati con una valutazione di efficacia al basale e almeno 1 successiva al basale. <sup>c</sup> Metodo dei minimi quadrati aggiustato dal basale. <sup>d</sup> Non inferiore a glipizide + metformina \*Valore di p<0,0001.

Dapagliflozin in aggiunta a metformina, glimepiride, metformina e una sulfanilurea, sitagliptin (con o senza metformina) o insulina ha prodotto riduzioni statisticamente significative di HbA1c alla settimana 24, in confronto a quanto osservato nei soggetti che hanno ricevuto il placebo (p<0,0001; Tabelle 4, 5 e 6). Le riduzioni di HbA1c rilevate alla Settimana 24 permanevano negli studi sulla terapia di associazione (glimepiride e insulina) in base ai dati alla settimana 48 (glimepiride) e fino alla settimana 104 (insulina). Alla settimana 48, quando aggiunto a sitagliptin (con o senza metformina), le variazioni medie aggiustate rispetto al basale per dapagliflozin 10 mg e per il placebo erano rispettivamente -0,30% e 0,38%. Secondo lo studio sulla terapia aggiuntiva a metformina, le riduzioni di HbA1c si sono mantenute fino alla Settimana 102 (variazione media aggiustata dal basale, pari rispettivamente a -0,78% e 0,02% per 10 mg e placebo). Alla settimana 104 per insulina (con o senza l'associazione di ipoglicemizzanti orali), le riduzioni medie di HbA1c rispetto al basale erano -0,71% e -0,06% rispettivamente per dapagliflozin 10 mg e placebo. Alle settimane 48 e 104 la dose di insulina è rimasta stabile rispetto al basale in soggetti trattati con dapagliflozin 10 mg ad una dose media di 76 UI/die. Nel gruppo con placebo c'era un incremento medio dal basale rispettivamente di 10,5 UI/die e 18,3 UI/ die (media della dose media di 84 e 92 UI/die) alle settimane 48 e 104. La percentuale di soggetti presenti nello studio alla settimana 104 era del 72,4% per il gruppo trattato con dapagliflozin 10 mg e del 54,8% per il gruppo placebo.

**Tabella 4.** Risultati rilevati alla settimana 24 (LOCF<sup>a</sup>) degli studi clinici di dapagliflozin controllati con placebo in terapia di associazione con metformina o sitagliptin (con o senza metformina)

	Terapia di associazione aggiuntiva					
	Metformina <sup>1</sup>					
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo		
Nb	135	137	223	224		
HbA1c (%) Basale (media) Variazione rispetto al	7,92	8,11	7,90	7,97		
basale <sup>c</sup> Differenza	-0,84	-0,30	-0,45	0,04		
rispetto al placebo <sup>c</sup> (IC 95%)	-0,54* (-0,74; -0,34)		-0,48* (-0,62; -0,34)			
Soggetti (%) che hanno ottenuto: HbA1c <7% Aggiustato dal basale	40,6**	25,9				
Peso corporeo (kg) Basale (medio)	86,28	87,74	91,02	89,23		
Variazione rispetto al basale <sup>c</sup> Differenza	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26		
rispetto al placebo <sup>c</sup> (IC 95%)	-1,97* (-2,63; -1,31)		-1,89* (-2,37; -1,40)			

<sup>1</sup> Metformina≥1500 mg/die; <sup>2</sup>sitagliptin 100 mg/die. <sup>a</sup> LOCF: Ultima osservazione portata avanti (prima della terapia di salvataggio per i pazienti sottoposti a tale trattamento). <sup>b</sup> Tutti i soggetti randomizzati che hanno assunto almeno una dose del medicinale in studio in doppio cieco durante il periodo a breve termine. <sup>c</sup> Metodo dei minimi quadrati aggiustato dal basale. <sup>\*</sup> Valore di p<0,0001 vs placebo + medicinale ipoglicemizzante orale. <sup>\*\*</sup> Valore di p<0,05 vs placebo + medicinale ipoglicemizzante orale.

**Tabella 5.** Risultati rilevati alla Settimana 24 in uno studio clinico controllato con placebo riguardante l'impiego di dapagliflozin in associazione con sulfanilurea (glimepiride) o metformina e una sulfanilurea

Terapia di associazione aggiuntiva			
	Sulfanilurea (glimepiride¹)		
Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
151	145	108	108
8,07	8,15	8,08	8,24
-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
-0,68* (-0,86; -0,51)		-0,69* (-0,89; -0,49)	
31,7*	13,0	31,8*	11,1
	Sulfanilu (glimepin 10 mg 151 8,07 -0,82 -0,68* (-0,86; -0,51)	Sulfanilurea (glimepiride¹)  Dapagliflozin 10 mg  151 145  8,07 8,15  -0,82 -0,13  -0,68* (-0,86; -0,51)	Sulfanilurea (glimepiride¹)         Sulfanilurea + Metfo           Dapagliflozin 10 mg         Placebo 10 mg           151         145           8,07         8,15           8,08           -0,82         -0,13           -0,68* (-0,86; -0,51)         -0,69* (-0,89; -0,49)

Peso corporeo (kg) (LOCF) <sup>d</sup> Basale (medio) Variazione	80,56	80,94	88,57	90,07
rispetto al basale <sup>c</sup> Differenza	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
rispetto al placebo <sup>c</sup> (IC 95%)	–1,54 <sup>*</sup> (–2,17; –0,92)		-2,07* (-2,79; -1,35)	

¹ Glimepiride 4 mg/die. ² Metformina (formulazioni a rilascio immediate o prolungato) ≥1500 mg/die più massima dose tollerata di sulfanilurea, che deve essere almeno la metà della dose massima, per almeno 8 settimane prima dell'arruolamento. ª Soggetti randomizzati e trattati con una valutazione di efficacia al basale e almeno 1 successiva al basale b Colonne 1 e 2, HbA1c analizzato usando LOCF (vedere nota d); Colonne 3 e 4, HbA1c analizzato usando LOCF (vedere nota e). ⁴ Metodo dei minimi quadrati aggiustato dal basale. d LOCF: Ultima osservazione portata avanti (prima della terapia di salvataggio per i pazienti sottoposti a tale trattamento). ° LRM: Analisi longitudinali di misure ripetute. ° Valore di p<0,0001 vs placebo + medicinale ipoglicemizzante orale.

Tabella 6. Risultati rilevati alla Settimana 24 (LOCF<sup>a</sup>) in uno studio clinico controllato con placebo riguardante l'impiego di dapagliflozin in associazione con l'insulina (da sola o con farmaci ipoglicemizzanti orali)

Parametro	Dapagliflozin 10 mg + insulina ± farmaci ipoglicemizzanti orali²	Placebo + insulina ± farmaci ipoglicemizzanti orali <sup>2</sup>
<b>N</b> <sup>b</sup>	194	193
HbA1c (%) Basale (media) Variazione rispetto	8,58	8,46
al basale <sup>c</sup> Differenza rispetto	-0,90	-0,30
al placebo <sup>c</sup> (IC 95%)	-0,60* (-0,74; -0,45)	
Peso corporeo (kg) Basale (medio)	94,63	94,21
Variazione rispetto al basale <sup>c</sup> Differenza rispetto	-1,67	0,02
al placebo <sup>c</sup> (IC 95%)	-1,68* (-2,19; -1,18)	
Dose giornaliera media di insulina (UI) <sup>1</sup>		
Basale (media) Variazione rispetto	77,96	73,96
al basale <sup>c</sup> Differenza rispetto	-1,16	5,08
al placebo <sup>c</sup> (IC 95%)	-6,23* (-8,84; -3,63)	
Soggetti con riduzione della dose giornaliera media di insulina		
almeno del 10% (%)	19,7**	11,0

<sup>a</sup> LOCF: Ultima osservazione portata avanti (prima o alla data del primo incremento della dose di insulina mediante titolazione, se necessario). <sup>b</sup> Tutti i soggetti randomizzati che hanno assunto almeno una dose del medicinale in studio in doppio cieco durante il periodo a breve termine in doppio cieco. <sup>c</sup> Metodo dei minimi quadrati aggiustato dal basale e la presenza di un medicinale ipoglicemizzante orale. \*Valore di p<0,0001 vs placebo + insulina ± medicinale ipoglicemizzante orale. "Valore di p<0,05 vs placebo + insulina ± medicinale ipoglicemizzante orale. "L'aumento dei regimi di dosaggio mediante titolazione dell'insulina (fra cui insulina a breve durata d'azione, intermedia e basale) era consentito soltanto se i soggetti erano conformi ai criteri predefiniti per la glicemia a digiuno (FPG). <sup>2</sup> Il 50% dei soggetti era sottoposto alla monoterapia con insulina alla visita basale; il 50% assumeva 1 o 2 farmaci ipoglicemizzanti orali in aggiunta all'insulina: di quest'ultimo gruppo, l'80% dei soggetti era con metformina da sola, il 12% era in terapia con metformina + sulfanilurea e la percentuale restante dei soggetti assumeva altri farmaci ipoglicemizzanti orali.

Glicemia a digiuno. Il trattamento con dapagliflozin 10 mg come monoterapia o come terapia aggiuntiva a metformina, glimepiride, metformina e una sulfanilurea, sitagliptin (con o senza metformina) o insulina ha prodotto riduzioni statisticamente significative della glicemia a digiuno (da -1,90 a -1,20 mmol/l [da -34,2 a -21,7 mg/dl]) rispetto al placebo (da -0,33 a 0,21 mmol/l [da -6,0 a 3,8 mg/dl]). Questo effetto è stato osservato alla Settimana 1 di trattamento ed è persistito negli studi di estensione alla Settimana 104. Glicemia postprandiale. Il trattamento con dapagliflozin 10 mg come terapia di associazione aggiuntiva a glimepiride ha prodotto alla Settimana 24 riduzioni statisticamente significative della glicemia postprandiale misurata a distanza di 2 ore, che sono persistite fino alla Settimana 48. Il trattamento con dapagliflozin 10 mg come terapia di associazione aggiuntiva a sitagliptin (con o senza metformina) ha prodotto alla settimana 24 riduzioni della glicemia postprandiale misurata a distanza di 2 ore, che sono persistite fino alla Settimana 48. Peso corporeo. Dapagliflozin 10 mg come terapia di associazione aggiuntiva a metformina, glimepiride, metformina e una sulfanilurea, sitagliptin (con o senza metformina) o insulina ha prodotto una diminuzione statisticamente significativa del peso corporeo alla Settimana 24 (p<0,0001, Tabelle 4 e 5). Questi effetti erano persistenti negli studi clinici a lungo termine. A 48 settimane la differenza per dapagliflozin in associazione a sitagliptin (con o senza metformina) rispetto al placebo era -2,22 kg. A 102 settimane la differenza per dapagliflozin in associazione a metformina rispetto al placebo, o in associazione a insulina rispetto al placebo era rispettivamente di -2,14 e -2,88 kg. Come terapia aggiuntiva a metformina in uno studio di non inferiorità con controllo attivo, dapagliflozin ha prodotto una diminuzione statisticamente significativa del peso corporeo rispetto a glipizide di -4,65 kg alla settimana 52 (p<0,0001, Tabella 3) che persisteva alle settimane 104 e 208 (-5,06 kg e -4,38kg, rispettivamente). Uno studio clinico a 24 settimane in 182 soggetti diabetici utilizzando l'assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA) per valutare la composizione della massa corporea ha mostrato una riduzione con dapagliflozin 10 mg più metformina in confronto al placebo più metformina, in relazione rispettivamente al peso corporeo e alla massa grassa corporea, secondo quanto misurato mediante DXA, piuttosto che alla massa magra o alla perdita di liquidi. Il trattamento con Forxiga più metformina ha prodotto una riduzione numerica nel tessuto adiposo viscerale rispetto al placebo più metformina in un sottostudio mediante risonanza magnetica per immagini. Pressione sanguigna. In un'analisi combinata predefinita di 13 studi controllati con placebo, il trattamento con dapagliflozin 10 mg ha prodotto una variazione dal basale della pressione arteriosa sistolica di 3,7 mmHg e della pressione arteriosa diastolica di -1,8 mmHg vs -0,5 mmHg (pressione arteriosa sistolica) e -0,5 mmHg (pressione arteriosa diastolica) per il gruppo con placebo alla Settimana 24. Riduzioni simili sono state osservate fino alla Settimana 104. In due studi di 12 settimane controllati verso placebo, un totale di 1.062 pazienti con diabete di tipo 2 non adequatamente controllato e ipertensione (nonostante il preesistente trattamento stabile con ACE-I o ARB in uno studio e ACE-I o ARB più un altro trattamento antipertensivo nell'altro studio) sono stati trattati con dapagliflozin 10 mg o placebo. Alla Settimana 12 in entrambi gli studi, dapagliflozin 10 mg più un trattamento antidiabetico usuale ha prodotto un miglioramento di HbA1c e ha ridotto la pressione sanguigna sistolica corretta per il placebo in media di 3,1 e 4,3 mmHg, rispettivamente. Sicurezza cardiovascolare. È stata condotta una metanalisi degli eventi cardiovascolari registrati nell'ambito del programma clinico. Nel programma clinico, al basale il 34,4% dei soggetti aveva un'anamnesi positiva per malattia cardiovascolare (esclusa l'ipertensione) e il 67,9% soffriva di ipertensione. Gli episodi cardiovascolari sono stati valutati da un comitato indipendente di valutazione. L'endpoint primario era il tempo trascorso fino alla comparsa del primo evento di uno dei seguenti esiti: morte cardiovascolare, ictus, infarto miocardico (IM) o ricovero ospedaliero per angina instabile. Sono stati registrati episodi primari ad un tasso di 1,62% per paziente-anno nei soggetti trattati con dapagliflozin e a 2,06% per paziente-anno nei soggetti sottoposti al trattamento con un farmaco di confronto. L'hazard ratio tra dapagliflozin e il farmaco di confronto era di 0,79 (intervallo di confidenza [IC] al 95%: 0,58, 1,07), che ha indicato che in questa analisi il trattamento con Forxiga non è stato associato ad un aumento del rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete mellito di tipo 2. Morte cardiovascolare, IM e ictus sono stati osservati con un hazard ratio di 0,77 (IC 95%: 0,54, 1,10). Pazienti con compromissione renale. Compromissione renale moderata (eGFR da ≥30 a <60 ml/min/1,73 m²). L'efficacia di

dapagliflozin è stata valutata anche separatamente nell'ambito di uno studio dedicato condotto in soggetti diabetici con compromissione renale moderata (252 soggetti con un valore medio di eGFR di 45 ml/ min/1,73 m²). La variazione media di HbA1c dal basale alla settimana 24 è stata di -0,44% e -0,33% per dapagliflozin 10 mg e placebo, rispettivamente. Pazienti con HbA1c al basale ≥9%. In un'analisi predefinita di soggetti con HbA1c al basale ≥9,0% il trattamento con dapagliflozin 10 mg come monoterapia ha portato a riduzioni statisticamente significative di HbA1c alla Settimana 24 in monoterapia (variazione media aggiustata dal basale: -2,04% e 0,19% per dapagliflozin 10 mg e placebo, rispettivamente) e in associazione aggiuntiva alla metformina (variazione media aggiustata dal basale: -1,32% e -0,53% per dapagliflozin e placebo rispettivamente). Popolazione pediatrica. L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con dapagliflozin in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del diabete tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche. Assorbimento. Dapagliflozin è assorbito in modo rapido ed efficace dopo somministrazione orale. Le concentrazioni plasmatiche massime ( $C_{\scriptscriptstyle max}$ ) di dapagliflozin vengono raggiunte generalmente entro 2 ore dalla somministrazione in condizioni di digiuno. La media geometrica dei valori di  $C_{max}$  e  $AUC\tau$ di dapagliflozin allo stato stazionario, rilevati in seguito alla somministrazione in singola dose giornaliera di dapagliflozin 10 mg, sono rispettivamente di 158 ng/ml e di 628 ng ora/ml. La biodisponibilità orale assoluta di dapagliflozin in seguito alla somministrazione di una dose di 10 mg è di 78%. La somministrazione in concomitanza con un pasto ad alto contenuto di grassi ha ridotto la  $C_{\max}$  di dapagliflozin fino ad un massimo del 50% e ha prolungato il T<sub>max</sub> di circa 1 ora, ma non ha alterato l'AUC in confronto a quanto osservato in condizioni di digiuno. Queste variazioni non sono considerate clinicamente significative. Pertanto, Forxiga può essere assunto in concomitanza o meno dei pasti. Distribuzione. Dapagliflozin è legato alle proteine per circa il 91%. Il legame con le proteine non è stato alterato in presenza di vari stati di malattia (es. compromissione renale o epatica). Il volume medio di distribuzione di dapagliflozin allo stato stazionario è risultato pari a 118 l. Biotrasformazione. Dapagliflozin viene ampiamente metabolizzato, principalmente a dapagliflozin 3-O-glucuronide, che è un metabolita inattivo. Dapagliflozin 3-O-glucuronide o gli altri metaboliti non contribuiscono a produrre gli effetti ipoglicemizzanti. La formazione di dapagliflozin 3-O-glucuronide è mediata da UGT1A9, un enzima presente nel fegato e nel rene, e il processo metabolico mediato da CYP rappresentava una via secondaria di clearance nell'uomo. Eliminazione. L'emivita plasmatica terminale media (t,,) di dapagliflozin è stata di 12,9 ore in seguito alla somministrazione di una dose orale singola di dapagliflozin 10 mg in soggetti sani. La clearance sistemica media totale di dapagliflozin, somministrato per via endovenosa, era pari a 207 ml/min. Dapagliflozin e i relativi metaboliti sono eliminati principalmente attraverso l'escrezione urinaria, con meno del 2% come dapagliflozin in forma immodificata. Dopo la somministrazione di una dose di [14C]-dapagliflozin 50 mg, è stato recuperato il 96%, il 75% nelle urine e il 21% nelle feci. Nelle feci, il 15% circa della dose è stata escreta sotto forma di farmaco progenitore. Linearità. L'esposizione a dapagliflozin è aumentata in modo proporzionale rispetto all'incremento della dose di dapagliflozin nell'intervallo di 0,1-500 mg e il suo profilo farmacocinetico non è mutato nel tempo in seguito a somministrazioni giornaliere ripetute fino a un massimo di 24 settimane. Popolazioni speciali. Compromissione renale. Allo stato stazionario (20 mg di dapagliflozin somministrati una volta al giorno per 7 giorni), i soggetti con diabete mellito di tipo 2 e compromissione renale lieve, moderata o grave (secondo quanto stabilito in base alla clearance plasmatica dello ioexolo) evidenziavano esposizioni sistemiche medie a dapagliflozin rispettivamente del 32%, del 60% e più dell'87%, rispetto a quelle dei pazienti con diabete mellito di tipo 2 e una funzione renale normale. L'escrezione urinaria di glucosio nelle 24 ore allo stato stazionario è risultata altamente dipendente dalla funzione renale e nei soggetti con diabete mellito di tipo 2 e una funzione renale normale o compromissione renale lieve, moderata o grave sono stati escreti rispettivamente 85, 52, 18 e 11 g di glucosio/ giorno. Non è noto l'impatto dell'emodialisi sull'esposizione a dapagliflozin. Compromissione epatica. Nei soggetti con compromissione epatica lieve o moderata (classi Child-Pugh A e B), valori medi di  $C_{max}$  e AUC di dapagliflozin erano rispettivamente fino al 12% e 36% maggio-

ri, in confronto a quelli rilevati nei soggetti sani di controllo appaiati. Queste differenze non sono state considerate clinicamente significative. Nei pazienti con compromissione epatica grave (classe Child-Pugh C), i valori medi di  $C_{\text{\tiny max}}$  e AUC di dapagliflozin erano rispettivamente del 40% e del 67% superiori rispetto ai controlli sani appaiati. Pazienti anziani (≥65 anni). Non si mostra alcun incremento clinicamente rilevante nell'esposizione in base unicamente all'età nei soggetti fino a 70 anni. Tuttavia, si può prevedere un aumento dell'esposizione dovuto a una diminuzione della funzione renale correlata all'età. Non sono disponibili dati sufficienti per poter trarre conclusioni in merito all'esposizione nei pazienti di età >70 anni. Popolazione pediatrica. Il profilo farmacocinetico non è stato studiato nei pazienti pediatrici. Sesso. L'AUC, media di dapagliflozin nelle donne è stata stimata superiore del 22% circa rispetto a quella rilevata negli uomini. Razza. Non sono state riscontrate differenze clinicamente rilevanti nelle esposizioni sistemiche tra i soggetti di Razza Bianca, Nera o Asiatica. Peso corporeo. È stato riscontrato che l'esposizione a dapagliflozin diminuisce con l'aumentare del peso corporeo. Di conseguenza, i pazienti con un peso corporeo ridotto possono avere talvolta un'esposizione aumentata e i soggetti con un peso corporeo elevato possono avere talvolta un'esposizione ridotta. Tuttavia, le differenze relative all'esposizione non sono state considerate clinicamente significative.

5.3 Dati preclinici di sicurezza. I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e fertilità. Dapagliflozin non induce tumori nei topi o nei ratti a qualsiasi delle dosi valutate in studi di carcinogenicità a due anni. Tossicità riproduttiva e dello sviluppo. La somministrazione diretta di dapagliflozin in ratti giovani appena svezzati e l'esposizione indiretta nel corso dell'ultima fase della gravidanza (periodi di tempo corrispondenti al secondo e al terzo trimestre di gravidanza rispetto allo sviluppo renale nell'uomo) e durante l'allattamento sono associate ciascuna a un aumento dell'incidenza e/o della gravità delle dilatazioni tubulari e pelviche renali nella progenie. Nell'ambito di uno studio di tossicità condotto su animali giovani, quando dapagliflozin è stato somministrato direttamente a ratti giovani a partire dal 21° giorno fino al 90° giorno successivo alla nascita, sono state rilevate dilatazioni tubulari e pelviche renali a tutti i livelli di dose; le esposizioni dei cuccioli alla dose più bassa testata erano ≥15 volte la dose massima raccomandata nell'uomo. Questi risultati sono stati associati ad incrementi dose-correlati del peso del rene e all'ingrossamento macroscopico del rene rilevato a tutti i dosaggi. Le dilatazioni della pelvi renale e tubulari, osservate negli animali giovani, non sono completamente scomparse entro il periodo approssimativo di recupero pari a 1 mese. In uno studio isolato sullo sviluppo prenatale e postnatale, alcune madri di ratti sono state trattate a partire dal 6° giorno di gestazione fino al 21° giorno dopo la nascita, mentre la progenie è stata esposta indirettamente in utero e durante l'intero periodo di allattamento (è stato condotto uno studio satellite per valutare le esposizioni a dapagliflozin nel latte e nella progenie). È stato osservato un aumento dell'incidenza o della gravità della dilatazione della pelvi renale nella progenie adulta delle madri trattate, benché soltanto alla dose massima testata (le esposizioni delle madri associate e della progenie a dapagliflozin erano rispettivamente 1.415 volte e 137 volte i valori osservati nell'uomo alla dose massima raccomandata). L'ulteriore tossicità inerente allo sviluppo era limitata alle riduzioni dose-correlata del peso corporeo della progenie ed è stata osservata soltanto a dosaggi ≥15 mg/kg/die (associati ad esposizioni della progenie che sono ≥29 volte i valori osservati nell'uomo alla dose massima raccomandata). La tossicità nelle madri è risultata evidente soltanto alla dose massima testata, ed era limitata a riduzioni transitorie del peso corporeo e del consumo di cibo alla somministrazione della dose. Il livello senza effetti avversi osservabili (NOAEL) per la tossicità sullo sviluppo, alla dose minima testata, è associato a un'esposizione sistemica materna multipla che è circa 19 volte il valore umano alla dose massima raccomandata nell'uomo. In ulteriori studi sullo sviluppo feto-embrionale condotti su ratti e conigli, dapagliflozin è stato somministrato ad intervalli coincidenti con le fasi più importanti dell'organogenesi in ogni specie. Non è stata osservata nei conigli alcuna forma di tossicità nelle madri o nello sviluppo a qualsiasi dose testata; il dosaggio massimo testato è associato a un'esposizione sistemica multipla di circa 1.191 volte la dose massima raccomandata nell'uomo. Nei ratti, dapagliflozin non è risultato embrioletale né teratogeno ad esposizioni fino a 1.441 volte la dose massima raccomandata nell'uomo.

#### 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

- **6.1 Elenco degli eccipienti. Nucleo della compressa.** Cellulosa microcristallina (E460i), Lattosio anidro, Crospovidone (E1201), Silicio biossido (E551), Magnesio stearato (E470b). **Film di rivestimento.** Alcool polivinilico (E1203), Titanio biossido (E171), Macrogol 3350, Talco (E553b), Ferro ossido giallo (E172).
- 6.2 Incompatibilità. Non pertinente.
- **6.3 Periodo di validità.** 3 anni.
- **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione.** Questo farmaco non richiede condizioni particolari di conservazione.
- **6.5** Natura e contenuto del contenitore. Blister Alluminio/Alluminio. Confezione da 14, 28 e 98 compresse rivestite con film in blister calendarizzati non perforati. Confezione da 30x1 e 90x1 compresse rivestite con film in blister perforati per dose unitaria. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.
- **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento.** Nessuna istruzione particolare.

# 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB – SE-151 85 Södertälje – Svezia

# 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/795/006 14 compresse rivestite con film
EU/1/12/795/007 28 compresse rivestite con film
EU/1/12/795/008 98 compresse rivestite con film
EU/1/12/795/009 30 x 1 (dose unitaria) compresse rivestite con film
EU/1/12/795/010 90 x 1 (dose unitaria) compresse rivestite con film

# 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

12 novembre 2012

#### 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

3 ottobre 2014

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali http://www.ema.europa.eu

Forxiga 28 cpr riv 10 mg – Classe A (PT/PHT)

Prezzo al Pubblico € 53,30\*

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – Internista – Endocrinologo – Geriatra (RRL).

\* Prezzo al pubblico € 59,05 temporaneamente ridotto a € 53,30 come da Determinazione AIFA del 3 luglio 2006, Supplemento ordinario della G.U. n° 156 del 7 luglio 2006 e Legge n° 147 del 27 dicembre 2013, G.U. n° 302 del 27 dicembre 2013.



### DIBASE

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DIBASE 10.000 U.I./ml gocce orali, soluzione DIBASE 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale DIBASE 50.000 U.I./2,5 ml soluzione orale DIBASE 100.000 U.I./ml soluzione iniettabile DIBASE 300.000 U.I./ml soluzione iniettabile

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

<u>DIBASE 10.000 U.I./ml gocce orali, soluzione</u> 10 ml contengono: colecalciferolo (vitamina D<sub>3</sub>) 2,5 mg pari a 100.000 U.I. 1 goccia contiene: 250 U.I. di vitamina D<sub>3</sub>. <u>DIBASE 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale</u> Un contenitore monodose contiene: colecalciferolo (vitamina D<sub>3</sub>) 0,625 mg pari a 25.000 U.I.

<u>DIBASE 50.000 U.I./2,5 ml soluzione orale</u> Un contenitore monodose contiene: colecalciferolo (vitamina D<sub>3</sub>) 1,25 mg pari a 50.000 U.I.

DIBASE 100.000 U.I./ml soluzione iniettabile Una fiala contiene: colecalciferolo (vitamina D<sub>3</sub>) 2,5 mg pari a 100.000 U.I.

DIBASE 300.000 U.I./ml soluzione iniettabile Una fiala contiene: colecalcifero-lo (vitamina D<sub>3</sub>) 7,5 mg pari a 300.000 U.I.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

#### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile; soluzione orale; gocce orali, soluzione.

#### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

DIBASE può essere somministrato a cadenza giornaliera, settimanale, mensile o annuale (vedere paragrafo 5.2). In caso di terapia per via orale, si raccomanda di somministrare DIBASE durante i pasti (vedere paragrafo 5.2). La terapia per via intramuscolare è indicata solo in caso di sindromi da malassorbimento. **Prevenzione della carenza di vitamina D:** la somministrazione preventiva di DIBASE è consigliata in tutte le condizioni caratterizzate da maggior rischio di carenza o da aumentato fabbisogno. È generalmente riconosciuto che la prevenzione della carenza di vitamina D deve essere effettuata: - in maniera sistematica nel neonato (in particolare nel prematuro), nel lattante, nella donna in gravidanza (ultimo trimestre) e nella donna che allatta alla fine dell'inverno e in primavera, nel soggetto anziano, eventualmente nel bambino e nell'adolescente se l'esposizione solare è insufficiente; - nelle seguenti condizioni:

- scarsa esposizione solare o intensa pigmentazione cutanea, regime alimentare squilibrato (povero di calcio, vegetariano, ecc.), patologie dermatologiche estese o malattie granulomatose (tubercolosi, lebbra, ecc.);
- soggetti in trattamento con anticonvulsivanti (barbiturici, fenitoina, primidone):
- soggetti in trattamento con terapie corticosteroidee a lungo termine;
- patologie digestive (malassorbimento intestinale, mucoviscidosi o fibrosi cistica);
- insufficienza epatica.

**Trattamento della carenza di vitamina D:** la carenza di vitamina D deve essere accertata clinicamente e/o con indagini di laboratorio. Il trattamento è teso a ripristinare i depositi di vitamina D e sarà seguito da una terapia di mantenimento se persiste il rischio di carenza, ad un dosaggio di vitamina D idoneo alla prevenzione (vedi sopra "Prevenzione della carenza di vitamina D"). Nella maggior parte dei casi è consigliabile non superare, in fase di trattamento, una dose cumulativa di 600.000 U.I. all'anno, salvo diverso parere del medico. A titolo indicativo si fornisce il seguente schema posologico, da adattare a giudizio del medico sulla base della natura e gravità dello stato carenziale (vedere anche paragrafo 4.4).

**DIBASE 10.000 U.I./ml gocce orali, soluzione** Le posologie giornaliere sotto indicate possono essere assunte anche una volta alla settimana moltiplicando per sette la dose giornaliera indicata. **Neonati, Bambini e Adolescenti (<18 anni)** *Prevenzione*: 2-4 gocce al giorno (pari a 500-1.000 U.I. di vitamina D<sub>3</sub>). *Trattamento*: 8-16 gocce al giorno (pari a 2.000-4.000 U.I. di vitamina D<sub>3</sub>) per 4-5 mesi. **Donne in gravidanza** 3-4 gocce al giorno (pari a 750-1.000 U.I. di vitamina D<sub>3</sub>) nell'ultimo trimestre. **Adulti e Anziani** *Prevenzione*: 3-4 gocce al giorno (pari a 750-1.000 U.I. di vitamina D<sub>3</sub>). In soggetti ad alto rischio di carenza può essere necessario aumentare il dosaggio fino a 8 gocce al giorno (pari a 2.000 U.I. di vitamina D<sub>3</sub>). *Trattamento*: 20-40 gocce al giorno (pari a 5.000-10.000 U.I. di vitamina D<sub>3</sub>) per 1-2 mesi. *Istruzioni per l'us*o La confezione contiene 1 flacone ed un contagocce. Il flacone è dotato di una capsula a prova di bambino. Il contagocce è dotato di una custodia. Per l'impiego seguire le istruzioni sotto riportate:

- a. aprire il flacone rimuovendo la capsula nel modo seguente: premere e contemporaneamente svitare (vedi Figura 1);
- b. svitare la custodia in plastica che avvolge la punta del contagocce (vedi Figura 2):
- c. inserire il contagocce nel flacone per prelevare il contenuto. Dosare le gocce in un cucchiaio e somministrare (vedasi "Posologia e modo di somministrazione");
- d. chiudere il flacone (vedi Figura 3). Riavvitare la custodia sulla punta del contagocce;
- e. riporre il flacone ed il contagocce nella confezione.

**DIBASE 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale Neonati, Bambini e Adolescenti (<18 anni)** *Prevenzione*: 1 contenitore monodose (pari a 25.000 U.I. di vitamina D<sub>3</sub>) ogni 1-2 mesi. *Trattamento*: 1 contenitore monodose (pari



Figura 1

Per aprire il flacone, premere e contemporaneamente svitare la capsula.



Figura 2
Prima di utilizzare il contagocce, svitare la custodia che avvolge la punta.



Per chiudere il flacone, avvitare la capsula (non è necessario premere).

a 25.000 U.I. di vitamina  $D_3$ ) una volta a settimana per 16-24 settimane. **Donne in gravidanza** 1 contenitore monodose (pari a 25.000 U.I. di vitamina  $D_3$ ) una volta al mese nell'ultimo trimestre. **Adulti e Anziani** *Prevenzione*: 1 contenitore monodose (pari a 25.000 U.I. di vitamina  $D_3$ ) una volta al mese. In soggetti ad alto rischio di carenza può essere necessario aumentare il dosaggio a 2 contenitori monodose (pari a 50.000 U.I. di vitamina  $D_3$ ) una volta al mese. *Trattamento*: 2 contenitori monodose (pari a 50.000 U.I. di vitamina  $D_3$ ) una volta alla settimana per 8-12 settimane.

**DIBASE 50.000 U.I./2,5 ml soluzione orale Neonati, Bambini e Adolescenti (<18 anni)** *Prevenzione*: 1 contenitore monodose (pari a 50.000 U.I. di vitamina D<sub>3</sub>) ogni 2-4 mesi. *Trattamento*: 1 contenitore monodose (pari a 50.000 U.I. di vitamina D<sub>3</sub>) una volta a settimana per 8-12 settimane. **Donne in gravidanza** 2 contenitori monodose (pari a 100.000 U.I. di vitamina D<sub>3</sub>) all'inizio dell'ultimo trimestre. **Adulti e Anziani** *Prevenzione*: 1 contenitore monodose (pari a 50.000 U.I. di vitamina D<sub>3</sub>) ogni 2 mesi. In soggetti ad alto rischio di carenza può essere necessario aumentare il dosaggio a 1 contenitore monodose (pari a 50.000 U.I. di vitamina D<sub>3</sub>) una volta al mese. *Trattamento*: 1 contenitore monodose (pari a 50.000 U.I. di vitamina D<sub>3</sub>) una volta alla settimana per 8-12 settimane.

DIBASE 100.000 U.I./ml soluzione iniettabile Neonati fino a 24 mesi Prevenzione: Si consiglia di somministrare le dosi con DIBASE 10.000 U.I./ml gocce orali, soluzione oppure con DIBASE 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale o con DIBASE 50.000 U.I./2,5 ml soluzione orale. Trattamento: 1 fiala (pari a 100.000 U.I. di vitamina D<sub>3</sub>) una volta al mese per 4-6 mesi. Bambini e Adolescenti (2-18 anni) Prevenzione: 1 fiala (pari a 100.000 U.I. di vitamina D3) ogni 4-8 mesi. Trattamento: 1 fiala (pari a 100.000 U.I. di vitamina D<sub>3</sub>) una volta al mese per 4-6 mesi. **Donne in gravidanza** 1 fiala (pari a 100.000 U.I. di vitamina D3) all'inizio dell'ultimo trimestre. Adulti e Anziani Prevenzione: fiala (pari a 100.000 U.I. di vitamina D<sub>3</sub>) ogni 4 mesi. In soggetti ad alto rischio di carenza può essere necessario aumentare il dosaggio a 1 fiala (pari a 100.000 U.I. di vitamina D<sub>3</sub>) ogni 2 mesi. Trattamento: 2 fiale (pari a 200.000 U.I. di vitamina D3) una volta al mese per 3 mesi. Istruzioni per l'uso Le dosi possono essere somministrate per via orale o intramuscolare. Le fiale sono dotate di anello di prerottura e devono essere aperte nel modo seguente: tenere con una mano la parte inferiore della fiala; porre l'altra mano sulla parte superiore posizionando il pollice al di sopra dell'anello bianco ed esercitare una pressione.

DIBASE 300.000 U.I./ml soluzione iniettabile Neonati fino a 24 mesi Si consiglia di somministrare le dosi con DIBASE 10.000 U.I./ml gocce orali, soluzione oppure o con DIBASE 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale o con DIBASE 50.000 U.I./2,5 ml soluzione orale, Bambini e Adolescenti (2-18 anni) Prevenzione: 1 fiala (pari a 300.000 U.I. di vitamina D3) una volta all'anno. Trattamento: 1 fiala (pari a 300.000 U.I. di vitamina D3) da ripetere dopo 3 mesi. Adulti e Anziani Prevenzione: 1 fiala (pari a 300.000 U.I. di vitamina D3) una volta all'anno. In soggetti ad alto rischio di carenza può essere necessario aumentare il dosaggio a 1 fiala (pari a 300.000 U.I. di vitamina D3) ogni 6 mesi. Trattamento: 1 fiala (pari a 300.000 U.I. di vitamina D3) da ripetere dopo 6 settimane. Istruzioni per l'uso Le dosi possono essere somministrate per via orale o intramuscolare. Le fiale sono dotate di anello di prerottura e devono essere aperte nel modo seguente: tenere con una mano la parte inferiore della fiala; porre l'altra mano sulla parte superiore posizionando il pollice al di sopra dell'anello bianco ed esercitare una pressione.

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al colecalciferolo o a uno qualsiasi degli eccipienti. Ipercalcemia, ipercalciuria. Calcolosi renale (nefrolitiasi, nefrocalcinosi). Insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

In caso di somministrazioni prolungate con alti dosaggi, si consiglia di monitorare il livello sierico di 25-idrossi-colecalciferolo. Interrompere l'assunzione di DIBASE quando il livello sierico di 25-idrossi-colecalciferolo supera i 100 ng/ml (pari a 250 nmol/l). Nei pazienti anziani già in trattamento con glicosidi cardiaci o diuretici è importante monitorare la calcemia e la calciuria. In caso di ipercalcemia o di insufficienza renale, ridurre la dose o interrompere il trattamento. Per evitare un sovradosaggio, tenere conto della dose totale di vitamina D in caso di associazione con trattamenti contenenti già vitamina D, cibi addizionati con vitamina D o in caso di utilizzo di latte arricchito con vitamina D. Nei seguenti casi può essere necessario un aumento dei dosaggi rispetto a quelli indicati:

 soggetti in trattamento con anticonvulsivanti o barbiturici (vedere paragrafo 4.5);

- soggetti in trattamento con terapie corticosteroidee (vedere paragrafo 4.5):
- soggetti in trattamento con ipolipidemizzanti quali colestipolo, colestiramina e orlistat (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti in trattamento con antiacidi contenenti alluminio (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti obesi (vedere paragrafo 5.2);
- patologie digestive (malassorbimento intestinale, mucoviscidosi o fibrosicistica);
- insufficienza epatica.

Il prodotto deve essere prescritto con cautela a pazienti affetti da sarcoidosi, a causa del possibile incremento del metabolismo della vitamina D nella sua forma attiva. In questi pazienti occorre monitorare il livello del calcio nel siero e nelle urine. Pazienti affetti da insufficienza renale presentano un alterato metabolismo della vitamina D; perciò, se devono essere trattati con colecalciferolo, è necessario monitorare gli effetti sull'omeostasi di calcio e fosfato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione L'uso concomitante di anticonvulsivanti o barbiturici può ridurre l'effetto della vitamina D<sub>3</sub> per inattivazione metabolica. In caso di trattamento con diuretici tiazidici, che riducono l'eliminazione urinaria del calcio, è raccomandato il controllo delle concentrazioni sieriche di calcio. L'uso concomitante di glucocorticosteroidi può ridurre l'effetto della vitamina D<sub>3</sub>. In caso di trattamento con farmaci contenenti la digitale, la somministrazione orale di calcio combinato con la vitamina D aumenta il rischio di tossicità della digitale (aritmia). È pertanto richiesto lo stretto controllo del medico e, se necessario, il monitoraggio elettrocardiografico e delle concentrazioni sieriche di calcio. Un concomitante uso di antiacidi contenenti alluminio può interferire con l'efficacia del farmaco, diminuendo l'assorbimento della vitamina D, mentre preparati contenenti magnesio possono esporre al rischio di ipermagnesiemia. Studi sugli animali hanno suggerito un possibile potenziamento dell'azione del warfarin quando somministrato con calciferolo. Sebbene non vi siano simili evidenze con l'impiego di colecalciferolo è opportuno usare cautela quando i due farmaci vengono usati contemporaneamente. La colestiramina, il colestipolo e l'orlistat riducono l'assorbimento della vitamina D, mentre l'alcolismo cronico diminuisce le riserve di vitamina D nel fegato.

#### 4.6 Gravidanza ed allattamento

<u>Gravidanza</u> Nei primi 6 mesi di gravidanza la vitamina D deve essere assunta con cautela per il rischio di effetti teratogeni (vedi paragrafo 4.9). <u>Allattamento</u> Quando necessario, la vitamina D può essere prescritta durante l'allattamento. Tale supplementazione non sostituisce la somministrazione di vitamina D nel neonato.

**4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Non sono disponibili dati sugli effetti del prodotto sulla capacità di guidare. Tuttavia, un effetto su tale capacità è improbabile.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Se la posologia è conforme alle effettive esigenze individuali, DIBASE è ben tollerato, grazie anche alla capacità dell'organismo di accumulare il colecalciferolo nei tessuti adiposi e muscolari (vedere paragrafo 5.2). Gli effetti indesiderati segnalati con l'uso della vitamina D sono i seguenti: Disturbi del sistema immunitario: reazioni di ipersensibilità. Disturbi del metabolismo e della nutrizione: debolezza, anoressia, sete. Disturbi psichiatrici: sonnolenza, stato confusionale. Patologie del sistema nervoso: cefalea. Patologie gastrointestinali: costipazione, flatulenza, dolore addominale, nausea, vomito, diarrea, gusto metallico, secchezza delle fauci. Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: rash, prurito. Patologie renali e urinarie: nefrocalcinosi, poliuria, polidipsia, insufficienza renale.

Esami diagnostici: ipercalciuria, ipercalcemia. Segnalazione delle reazioni avverse sospette La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

#### 4.9 Sovradosaggio

Interrompere l'assunzione di DIBASE quando la calcemia supera i 10,6 mg/dl (2,65 mmol/l) o se la calciuria supera 300 mg/24 h negli adulti o 4-6 mg/kg/die nei bambini. Il sovradosaggio si manifesta come ipercalciuria e ipercalcemia, i cui sintomi sono i seguenti: nausea, vomito, sete, polidipsia, poliuria, costipazione e disidratazione. Sovradosaggi cronici possono portare a calcificazione vascolare e degli organi, come risultato dell'ipercalcemia. Il sovradosaggio durante i primi 6 mesi di gravidanza può avere effetti tossici nel feto: esiste una correlazione tra eccesso di assunzione o estrema sensibilità materna alla vitamina D durante la gravidanza e ritardo dello sviluppo fisico e mentale del bambino, stenosi aortica sopravalvolare e retinopatia. L'ipercalcemia materna può anche portare alla soppressione della funzione paratiroidea nei neonati con conseguente ipocalcemia, tetania e convulsioni. Irattamento in caso di sovradosaggio Interrompere la somministrazione di DIBASE e procedere alla reidratazione.

#### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vitamina D e analoghi, colecalciferolo. Codice ATC: A11CC05 La vitamina D corregge una situazione carenziale della stessa e aumenta l'assorbimento intestinale di calcio.

#### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Come per le altre vitamine liposolubili, l'assorbimento del colecalciferolo a livello intestinale è favorito dalla concomitante assunzione di alimenti contenenti grassi. Il colecalciferolo è presente nel circolo ematico in associazione a spe-

cifiche  $\alpha$ -globuline che lo trasportano al fegato, dove viene idrossilato a 25-idrossi-colecalciferolo. Una seconda idrossilazione avviene nei reni, dove il 25-idrossi-colecalciferolo viene trasformato in 1,25-diidrossi-colecalciferolo, che rappresenta il metabolita attivo della vitamina D responsabile degli effetti sul metabolismo fosfocalcico. Il colecalciferolo non metabolizzato viene accumulato nei tessuti adiposi e muscolari per essere reso disponibile in funzione del fabbisogno dell'organismo: per questo motivo DIBASE può essere somministrato anche a cadenza settimanale, mensile o annuale. Nei soggetti obesi si riduce la biodisponibilità della vitamina D a causa dell'eccesso di tessuto adiposo. La vitamina D viene eliminata attraverso le feci e le urine.

#### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi preclinici condotti in varie specie animali dimostrano che gli effetti tossici si verificano nell'animale a dosi nettamente superiori a quelle previste per l'uso terapeutico nell'uomo. Negli studi di tossicità a dosi ripetute, gli effetti più comunemente riscontrati sono stati: aumento della calciuria, diminuzione della fosfaturia e della proteinuria. A dosi elevate, è stata osservata ipercalcemia. In una condizione prolungata di ipercalcemia le alterazioni istologiche (calcificazione) più frequenti sono state a carico dei reni, cuore, aorta, testicoli, timo e mucosa intestinale. Gli studi di tossicità riproduttiva hanno dimostrato che il colecalciferolo non ha effetti nocivi sulla fertilità e riproduzione. A dosi che sono equivalenti a quelle terapeutiche, il colecalciferolo non ha attività teratogena. Il colecalciferolo non ha potenziale attività mutagena e carcinogena.

#### 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

#### 6.1 Elenco deali eccipienti

DIBASE 10.000 U.I./ml gocce orali, soluzione: olio di oliva raffinato. DIBASE 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale: olio di oliva raffinato. DIBASE 50.000 U.I./2,5 ml soluzione orale: olio di oliva raffinato. DIBASE 100.000 U.I./ml soluzione iniettabile: olio di oliva raffinato per uso iniettabile. DIBASE 300.000 U.I./ml soluzione iniettabile: olio di oliva raffinato per uso iniettabile.

#### 6.2 Incompatibilità

Non sono note eventuali incompatibilità con altri farmaci.

#### 6.3 Periodo di validità

DIBASE 10.000 U.I./ml gocce orali, soluzione: 3 anni a confezionamento integro. Dopo prima apertura del flacone: 5 mesi. DIBASE 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale: 2 anni. DIBASE 50.000 U.I./2,5 ml soluzione orale: 2 anni. DIBASE 100.000 U.I./ml soluzione iniettabile: 3 anni. DIBASE 300.000 U.I./ml soluzione iniettabile: 3 anni.

#### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30° C e nella confezione originale per tenere il medicinale al riparo dalla luce. Non congelare.

#### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

<u>DIBASE 10.000 U.I./ml gocce orali, soluzione</u> Flacone in vetro ambrato contenente 10 ml, chiuso con una capsula a prova di bambino in polipropilene. La confezione contiene 1 flacone ed 1 contagocce. <u>DIBASE 25.000 U.I./2.5 ml soluzione orale</u> Contenitore in vetro ambrato contenente 2,5 ml, chiuso con una capsula in polipropilene. Confezioni da 1, da 2 o da 4 contenitori monodose. <u>DIBASE 50.000 U.I./2.5 ml soluzione orale</u> Contenitore in vetro ambrato contenente 2,5 ml, chiuso con una capsula in polipropilene. Confezioni da 1, da 2 o da 4 contenitori monodose. <u>DIBASE 100.000 U.I./ml soluzione iniettabile</u> Fiala in vetro ambrato. La confezione contiene 6 flale. <u>DIBASE 300.000 U.I./ml soluzione iniettabile</u> Fiala in vetro ambrato. La confezione contiene 2 flale.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione** Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO ABIOGEN PHARMA S.p.A. via Meucci 36 Ospedaletto - PISA

**8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** DIBASE 10.000 U.I./ml gocce orali, soluzione – flacone 10 ml 036635011. DIBASE 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale – 1 contenitore monodose 2,5 ml 036635047. DIBASE 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale – 2 contenitori monodose 2,5 ml 036635098. DIBASE 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale – 4 contenitori monodose 2,5 ml 036635050. DIBASE 50.000 U.I./2,5 ml soluzione orale – 1 contenitore monodose 2,5 ml 036635062. DIBASE 50.000 U.I./2,5 ml soluzione orale – 2 contenitori monodose 2,5 ml 036635086. DIBASE 50.000 U.I./2,5 ml soluzione orale – 4 contenitori monodose 2,5 ml 036635074. DIBASE 100.000 U.I./ml soluzione iniettabile – 6 fiale 1 ml 036635023. DIBASE 300.000 U.I./ml soluzione iniettabile – 2 fiale 1 ml 036635035.

#### 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE Ottobre 2010

#### 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del Marzo 2014

25.000 U.I./2,5 ml 1 flaconcino monodose	5,42 €
50.000 U.I./2,5 ml 1 flaconcino monodose	8,50 €
50.000 U.I./2,5 ml 2 flaconcini monodose	15,34 €
10.000 U.I./ml gocce orali	5,42 €
100.000 U.I. 6 fiale	4,00 €
300.000 U.I. 2 fiale	3,50 €
Classe A - RR	

25.000 U.I./2,5 ml 4 flaconcini monodose 20,50  $\in$  Classe C - RR

### RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO



Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Invokana 100 mg compresse rivestite con film Invokana 300 mg compresse rivestite con film

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Invokana 100 mg: ogni compressa contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 100 mg di canagliflozin.

Eccipiente(i) con effetti noti: Ogni compressa da 100 mg contiene 39,2 mg di lattosio. Invokana 300 mg: ogni compressa contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 300 mg di canagliflozin.

<u>Eccipiente(i) con effetti noti:</u> Ogni compressa da 300 mg contiene 117,78 mg di lattosio. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

#### 3. FORMA FARMACEUTICA

Invokana 100 mg ,compressa rivestita con film (compressa). Compressa gialla, a forma di capsula, lunga circa 11 mm, a rilascio immediato e rivestita con film, contrassegnata con "CFZ" su un lato e "100" sull'altro. Invokana 300 mg compressa rivestita con film (compressa). Compressa bianca, a forma di capsula, lunga circa 17 mm, a rilascio immediato e rivestita con film, contrassegnata con "CFZ" su un lato e "300" sull'altro.

#### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

**4.1 Indicazioni terapeutiche** Invokana è indicato nei pazienti adulti a partire da 18 anni di età con diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo glicemico, come:

Monoterapia Quando la sola dieta e l'esercizio fisico non forniscono un adeguato controllo glicemico nei pazienti per i quali la terapia con metformina sia considerata inappropriata a causa di intolleranza o controindicazioni. <u>Terapia aggiuntiva</u> In associazione con altri ipoglicemizzanti, compresa l'insulina, quando questi, insieme alla dieta e all'esercizio fisico, non forniscono un adeguato controllo glicemico (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1 per i dati disponibili sulle differenti terapie aggiuntive). **4.2 Posologia e modo di somministrazione** <u>Posologia</u> La dose iniziale raccomandata di canagliflozin è 100 mg una volta al giorno per via orale. Nei pazienti che tollerano canagliflozin 100 mg una volta di cana di porno per via orale. Nei pazienti che tollerano canagliflozin 100 mg una volta di canagli filozin e per paragrafi de paragr

volta al giorno per via orale. Nei pazienti che tollerano canagliflozin 100 mg una volta al giorno che hanno un eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m² o CrCl ≥ 60 mL/min e che necessitano di un controllo glicemico più stretto, la dose può essere aumentata a 300 mg per via orale una volta al giorno (vedere di seguito e al paragrafo 4). Deve essere prestata attenzione quando si aumenta la dose nei pazienti di età ≥75 anni, nei pazienti con nota patologia cardiovascolare o negli altri pazienti per i quali la diuresi iniziale indotta da canagliflozin rappresenta un rischio (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti con evidenza di deplezione di volume intravascolare si raccomanda di correggere questa condizione prima di iniziare canagliflozin (vedere paragrafo 4.4). Quando canagliflozin è impiegato come terapia aggiuntiva ad insulina o ad un secretagogo dell'insulina (ad es. sulfonilurea), si può considerare una dose inferiore di insulina o del secretagogo per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). <u>Pazienti anziani (≥ 65 anni)</u> Si deve tenere conto della funzionalità renale e del rischio di deplezione di volume (vedere paragrafo 4.4). Pazienti con insufficienza renale Per i pazienti con eGFR da 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> a <90 mL/min/1,73 m² o CrCl da 60 mL/min a <90 mL/min, non è necessario alcun aggiustamento della dose. Canagliflozin non deve essere iniziato nei pazienti con un eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> o CrCl < 60 mL/min. Nei pazienti che tollerano canagliflozin per i quali l'eGFR scende costantemente sotto i 60 mL/min/1,73 m² o CrCl 60 mL/min, la dose di canagliflozin deve essere aggiustata o mantenuta a 100 mg una volta al giorno. Canagliflozin deve essere interrotto quando l'eGFR è costantemente inferiore a 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> o CrCl <45 mL/ min (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2). Inoltre canagliflozin non deve essere usato nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD) o in pazienti in dialisi poichè non si ritiene essere efficace in queste popolazioni (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Pazienti con compromissione epatica Per i pazienti con compromissione lieve o moderata della funzionalità epatica non è necessario alcun aggiustamento della dose. Canagliflozin non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica grave e non è raccomandato per l'impiego in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2). <u>Popolazione pediatrica</u> La sicurezza e l'efficacia di canagliflozin nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili. Modo di somministrazione Per uso orale. Invokana deve essere assunto per via orale una volta al giorno, preferibilmente prima del primo pasto della giornata. Le compresse devono essere deglutite intere. Se viene dimenticata una dose, questa deve essere assunta appena il paziente se ne ricorda. Non si deve però assumere una dose doppia nello stesso giorno. 4.3 Controindicazioni Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

**4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego** <u>Generale</u> Invokana non è stato studiato nei pazienti con diabete di tipo 1 e quindi non è raccomandato per l'uso in questi pazienti. Invokana non deve essere usato per il trattamento della chetoacidosi diabetica poiché non è efficace in questi pazienti. <u>Uso nei pazienti con insufficienza renale</u> <u>L'efficacia di canagliflozin dipende dalla funzione renale e l'efficacia risulta ridotta nei pazienti con insufficienza renale moderata e praticamente assente nei pazienti con insufficienza renale qrave (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti con eGFR <60 mL/min/1,73 m² o CrCl</u>

<60 mL/min è stata riportata una incidenza più elevata di reazioni avverse associate a deplezione di volume (ad es. capogiri posturali, ipotensione ortostatica, ipotensione), in particolare con la dose da 300 mg. Inoltre, in questi pazienti sono stati riportati un numero maggiore di eventi di elevati livelli di potassio e aumenti maggiori di creatinina sierica e azoto ureico (BUN) (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, <u>la dose di canagliflozin deve essere limitata a 100 mg una volta al giorno</u> nei pazienti con eGFR < 60 mL/min/1,73 m² o CrCl < 60 mL/min e canagliflozin non deve essere usato nei pazienti con un eGFR < 45 mL/min/1,73 m² o CrCl < 45 mL/min (vedere paragrafo 4.2). Canagliflozin non è stato studiato nell'insufficienza renale grave (eGFR < 30 mL/min/1,73 m² o CrCl < 30 mL/min) o nella malattia renale allo stadio terminale (ESRD).</p>

Il monitoraggio della funzione renale è raccomandato come segue:

- Prima di iniziare canagliflozin, ed in seguito almeno annualmente (vedere paragrafi 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2)
- Prima di iniziare la somministrazione concomitante di farmaci che possono ridurre la funzione renale, e in seguito periodicamente
- Per una funzione renale prossima all'insufficienza renale moderata, almeno da 2 a 4 volte l'anno. Se la funzione renale scende costantemente sotto eGFR 45 mL/min/1,73 m² o CrCl < 45 mL/min, il trattamento con canagliflozin deve essere interrotto.</li>

Uso nei pazienti a rischio di reazioni avverse correlate a deplezione di volume A causa del suo meccanismo d'azione, canagliflozin, aumentando l'escrezione urinaria di glucosio (UGE) induce una diuresi osmotica che può ridurre il volume intravascolare e diminuire la pressione arteriosa (vedere paragrafo 5.1). Negli studi clinici controllati di canagliflozin, sono stati osservati aumenti delle reazioni avverse correlate alla deplezione di volume (ad es. capogiri posturali, ipotensione ortostatica o ipotensione) più comunemente con la dose di 300 mg e si sono verificati più frequentemente nei primi tre mesi (vedere paragrafo 4.8). Deve essere usata cautela nei pazienti per i quali un calo della pressione sanguigna indotto da canagliflozin potrebbe rappresentare un rischio, come pazienti con malattie cardiovascolari note, pazienti con eGFR < 60 mL/min/1,73 m², pazienti in terapia anti-ipertensiva con una storia di ipotensione, pazienti in terapia con diuretici o pazienti anziani (≥ 65 anni di età) (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). A causa della deplezione di volume, generalmente si osservano piccole diminuzioni medie dell'eGFR entro le prime 6 settimane dall'inizio del trattamento con canagliflozin. Nei pazienti sensibili a maggiori riduzioni del volume intravascolare, come descritto sopra, a volte si osservano diminuzioni di eGFR maggiori (>30%), che successivamente migliorano, ed è infrequente che richiedano interruzione del trattamento con canagliflozin (vedere paragrafo 4.8). Si deve consigliare ai pazienti di riferire i sintomi della deplezione di volume. L'uso di canagliflozin non è raccomandato nei pazienti che ricevono diuretici dell'ansa (vedere paragrafo 4.5) o con deplezione di volume, ad esempio, per una malattia acuta (come patologie gastrointestinali). Per i pazienti che ricevono canagliflozin, in caso di condizioni intercorrenti che possono portare a deplezione di volume (come le malattie gastrointestinali), è raccomandato un attento monitoraggio dello stato del volume (ad es. esame fisico, misurazioni della pressione arteriosa, test di laboratorio compresi i test di funzionalità renale), e degli elettroliti nel siero. L'interruzione temporanea del trattamento con canagliflozin può essere considerata per i pazienti che sviluppano deplezione di volume mentre sono in terapia con canagliflozin, fino a quando la condizione risulti corretta. In caso di interruzione, si deve considerare un monitoraggio più frequente della glicemia. Ematocrito elevato Aumento dell'ematocrito è stato osservato con il trattamento con canagliflozin (vedere paragrafo 4.8); pertanto, si raccomanda cautela nei pazienti con livelli già elevati di ematocrito. Pazienti anziani (≥ 65 anni) I pazienti anziani possono presentare un rischio maggiore di deplezione di volume, hanno maggiore probabilità di essere in trattamento con diuretici e di avere una funzione renale compromessa. Nei pazienti di età ≥75 anni è stata riportata un'incidenza più elevata di reazioni avverse associate alla deplezione di volume (ad es. capogiri posturali, ipotensione ortostatica, ipotensione). Inoltre, in questi pazienti sono state riportate diminuzioni di eGFR maggiori (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). <u>Infezioni micotiche genitali</u> Coerentemente al meccanismo di inibizione del co-trasportatore del sodio-glucosio 2 (SGLT2) con aumentata escrezione urinaria di glucosio (UGE), negli studi clinici sono stati riportati casi di candidosi vulvovaginale nelle donne e balaniti o balanopostiti negli uomini (vedere paragrafo 4.8). I pazienti di entrambi i sessi con una storia di infezioni micotiche genitali avevano maggiore probabilità di sviluppare un'infezione. Balaniti e balanopostiti si sono verificate soprattutto in pazienti non circoncisi. In rari casi è stata riportata fimosi e talvolta è stata praticata la circoncisione. La maggior parte delle infezioni micotiche genitali sono quarite con trattamenti antifungini topici, prescritti dal medico o di automedicazione, continuando la terapia con Invokana. <u>Insufficienza cardiaca</u> L'esperienza nella classe III New York Heart Association (NYHA) è limitata, e non c'è esperienza di studi clinici con canagliflozin nella classe IV NYHA. <u>Parametri urinari di laboratorio</u> Dato il meccanismo d'azione, i pazienti che assumono canagliflozin risulteranno positivi al test per il glucosio nell'urina. Intolleranza al lattosio Le compresse contengono lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale. 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione Interazioni farmacodinamiche Diuretici L'effetto di canagliflozin può sommarsi all'effetto dei diuretici e aumentare il rischio di disidratazione e ipotensione (vedere paragrafo 4.4). Insulina e secretagoghi dell'insulina L'insulina ed i secretagoghi dell'insulina, come le sulfoniluree, possono causare ipoglicemia. Pertanto può essere necessario somministrare una dose inferiore di insulina o di secretagogo per ridurre il rischio di ipoglicemia quando si usano in associazione a canagliflozin (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Interazioni farmacocinetiche Effetti di altri medicinali su canagliflozin Canagliflozin viene metabolizzato principalmente attraverso la coniugazione con glucuronide mediata dalla UDP glucuronosil-transferasi 1A9 (UGT1A9) e 2B4 (UGT2B4). Canagliflozin è trasportato dalla glicoproteina-P (P-gp) e dalla proteina della resistenza del cancro al seno (BCRP). Gli induttori enzimatici (come l'erba di San Giovanni [Hypericum perforatum], rifampicina, barbiturici, fenitoina, carbamazepina, ritonavir, efavirenz) possono determinare una riduzione dell'esposizione a canagliflozin. In seguito alla somministrazione concomitante di canadiflozin e rifampicina (un induttore di vari trasportatori attivi ed enzimi che metabolizzano i farmaci), sono state osservate riduzioni del 51% e 28% rispettivamente dell'esposizione sistemica (AUC) e della concentrazione di picco (C<sub>max</sub>) di canagliflozin. Questa riduzione di esposizione a canagliflozin può diminuirne l'efficacia. Se un induttore combinato di questi enzimi UGT e proteine di trasporto deve essere somministrato insieme a canagliflozin, è appropriato monitorare il controllo glicemico per valutare la risposta a canagliflozin. Se un induttore di guesti enzimi UGT deve essere co-somministrato a canagliflozin, deve essere considerato un aumento della dose a 300 mg una volta al giorno se i pazienti tollerano al momento canagliflozin 100 mg una volta al giorno, hanno un eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m² o CrCl ≥ 60 mL/min e richiedono un controllo glicemico addizionale. Nei pazienti con un eGFR da 45 mL/min/1,73 m² a < 60 mL/ min/1,73 m<sup>2</sup> o CrCl 45 mL/min a < 60 mL/min che assumono canagliflozin 100 mg e una terapia concomitante con un induttore dell'enzima UGT e che richiedono un controllo glicemico addizionale, devono essere prese in considerazione altre terapie ipoglicemizzanti (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Colestiramina può potenzialmente ridurre l'esposizione a canagliflozin. Il dosaggio di canagliflozin deve avvenire almeno 1 ora prima o 4-6 ore dopo la somministrazione di un sequestrante degli acidi biliari per minimizzare la possibile interferenza con il loro assorbimento. Studi di interazione suggeriscono che la farmacocinetica di canagliflozin non è alterata da metformina, idroclorotiazide, contraccettivi orale (etinilestradiolo e levonorgestrol), ciclosporina e/o probenecid. Effetti di canagliflozin su altri medicinali Digossina: la combinazione di canagliflozin 300 mg una volta al giorno per 7 giorni con una singola dose di 0,5 mg di digossina seguita da 0,25 mg/die per 6 giorni ha determinato un incremento del 20% dell'AUC e del 36% della C<sub>max</sub> della digossina, probabilmente dovuti all'inibizione della P-gp. È stata osservata in vitro una inibizione della P-qp da parte di canagliflozin. I pazienti che assumono digossina o altri glicosidi cardiaci (ad es. digitossina) devono essere monitorati in modo appropriato. Dabigatran: non è stato studiato l'effetto della somministrazione concomitante di canagliflozin (un debole inibitore della P-qp) su dabigatran etexilato (un substrato della P-qp). Siccome le concentrazioni di dabigatran possono aumentare in presenza di canagliflozin, deve essere effettuato un monitoraggio (per segni di sanguinamento o anemia) quando dabigatran è associato a canagliflozin. Simvastatina: la combinazione di canagliflozin 300 mg una volta al giorno per 6 giorni con una singola dose di 40 mg di simvastatina (substrato del CYP3A4) ha determinato un incremento del 12% dell'AU $\bar{\text{C}}$  e del 9% della  $\bar{\text{C}}_{\text{max}}$  della simvastatina, e un incremento del 18% dell'AUC e del 26% della C<sub>max</sub> della simvastatina acida. L'aumentata esposizione a simvastatina e simvastatina acida non è considerata clinicamente rilevante. Non può essere esclusa l'inibizione della BCRP da parte di canagliflozin ad un livello intestinale e può quindi verificarsi l'aumento dell'esposizione per i medicinali trasportati dalla BCRP ad esempio alcune statine come rosuvastatina e alcuni medicinali anti tumorali.Negli studi di interazione, canagliflozin allo steady-state non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di metformina, contraccettivi orali (etinilestradiolo e levonorgestrol), glibenclamide, paracetamolo, idroclorotiazide o warfarina. <u>Interferenza con farmaco/test di laboratorio Test 1,5-AC</u> Gli incrementi dell'escrezione urinaria di glucosio con Invokana possono erroneamente abbassare i livelli di 1,5-anidroglucitolo (1,5-AG) e rendere le misurazioni di 1,5-AG inaffidabili per la valutazione del controllo glicemico. Pertanto, i test di 1,5-AG non devono essere usati per la valutazione del controllo glicemico nei pazienti che assumono canagliflozin. Per ulteriori dettagli, può essere consigliabile contattare il produttore specifico dei test di 1,5-AG. 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento Gravidanza Non vi sono dati sull'uso di canagliflozin nelle donne in gravidanza. Gli studi su animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Canagliflozin non deve essere usato durante la gravidanza. Quando la gravidanza è accertata, il trattamento con canagliflozin deve essere interrotto. Allattamento Non è noto se canagliflozin e/o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di canagliflozin/metaboliti nel latte, nonché effetti farmacologicamente mediati nei cuccioli allattati e nei ratti giovani esposti a canagliflozin (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i neonati/bambini non può essere escluso. Canagliflozin non deve essere usato durante l'allattamento. Fertilità Non è stato studiato l'effetto di canagliflozin sulla fertilità nella specie umana. Non si sono osservati effetti sulla fertilità negli studi sugli animali (vedere paragrafo 5.3). 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di mac-

**chinari** Canagliflozin non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, i pazienti devono essere avvisati del rischio di ipoglicemia quando canagliflozin è usato in terapia aggiuntiva con insulina o un secretagogo dell'insulina, e del rischio elevato di reazioni avverse correlate alla deplezione di volume intravascolare, come capogiri posturali (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8). **4.8 Effetti indesiderati** <u>Riassunto del profilo di sicurezza</u> La sicurezza di canagliflozin è stata valutata in 10.285 pazienti con diabete di tipo 2, che comprendevano 3.193 pazienti trattati con canagliflozin 100 mg e 3.506 pazienti trattati con canagliflozin 300 mg, che hanno ricevuto il medicinale nel corso di nove studi clinici di fase 3, controllati, in doppio cieco. La valutazione primaria di sicurezza e tollerabilità è stata condotta in un'analisi aggregata (n=2.313) di quattro studi clinici della durata di 26 settimane controllati con placebo (in monoterapia e in terapia aggiuntiva con metformina, metformina e una sulfonilurea, metformina e pioglitazone). Le reazioni avverse riportate più comunemente durante il trattamento erano ipoglicemia quando associato ad insulina o una sulfonilurea, candidosi vulvovaginale, infezione del tratto urinario e poliuria o pollachiuria (cioè minzione frequente). In questi studi le reazioni avverse che hanno portato all'interruzione del trattamento in ≥0,5% di tutti i pazienti trattati con canagliflozin sono state candidosi vulvovaginale (0,7% delle pazienti donne) e balanite o balanopostite (0,5% dei pazienti uomini). Altre analisi della sicurezza (compresi i dati a lungo termine) utilizzando i dati dell'intero programma di studi di canagliflozin (studi controllati con placebo e con farmaco attivo) sono state condotte per valutare le reazioni avverse riportate in modo da identificare le reazioni avverse (vedere tabella 1) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Tabella delle reazioni avverse L'elenco delle reazioni avverse nella Tabella 1 si basa sull'analisi di quattro studi condotti per 26 settimane controllati con placebo (n=2.313) descritti sopra. Nella tabella sono anche riportate le reazioni avverse provenienti dall'esperienza post-marketing Le reazioni avverse elencate sotto sono classificate secondo la freguenza e la classificazione per organi e sistemi (SOC). Le categorie di frequenza sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (da ≥1/1.000 a <1/100), raro (da ≥1/10.000 a <1/1.000) o molto raro (<1/10.000), non nota (la freguenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Tabella delle reazioni avverse (MedDRA) provenienti dagli studi controllati con placebo<sup>a</sup> e dall'esperienza post-marketing

Classificazione per organi e sistemi Frequenza	Reazione avversa			
Disturbi del metabolismo e della nut	rizione			
molto comune	Ipoglicemia in associazione a insulina o sulfonilurea			
non comune	Disidratazione*			
Patologie del sistema nervoso				
non comune	Capogiri posturali*, Sincope*			
Patologie vascolari				
non comune	Ipotensione*, Ipotensione ortostatica*			
Patologie gastrointestinali				
comune	Stipsi, Seteb, Nausea			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				
non comune	Rash <sup>c</sup> , Orticaria			
non nota	Angioedema <sup>d</sup>			
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				
non comune	Frattura ossea <sup>e</sup>			
Patologie renali e urinarie				
comune	Poliuria o Pollachiuria <sup>f</sup> , Infezione del tratto urinario (pielonefrite e urosepsi sono stati riportati dall'esperienza post-marketing)			
Patologie dell'apparato riproduttivo	e della mammella			
molto comune comune	Candidosi vulvovaginale **,9 Balanite o balanopostite **,h			
Esami diagnostici				
comune	Dislipidemiai, Ematocrito aumentato** j			
non comune	Creatinina ematica aumentata** <sup>k</sup> , Urea ematica aumentata ** <sup>l</sup> , Potassio ematico aumentato** <sup>m</sup> , Fosfato ematico aumen- tato <sup>n</sup>			

<sup>\*</sup> Correlate alla deplezione di volume; vedere paragrafo 4.4.

\*\* Vedere paragrafo 4.4.

<sup>b</sup> Sete include i termini sete, bocca secca e polidipsia.

d Sulla base dell'esperienza post-marketing con canagliflozin

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> I profili dei dati di sicurezza dei singoli studi registrativi (inclusi studi nei pazienti con insufficienza renale moderata; pazienti anziani [≥ 55 anni a ≤ 80 anni]; pazienti con aumentato rischio CV) erano generalmente in linea con le reazioni avverse identificate in questa tabella.

Rash include i termini rash eritematoso, rash generalizzato, rash maculare, rash maculopapulare, rash papulare, rash pruriginoso, rash pustolare e rash vescicolare.

e Frattura ossea è stata riportata in 0,7% e 0,6% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispettivamente, rispetto a 0,3% per il placebo. Per ulteriori informazioni vedere la sezione seguente relativa alla frattura ossea.

<sup>&</sup>lt;sup>f</sup> Poliuria o Pollachiuria include i termini poliuria, pollachiuria, minzione imperiosa, nicturia, e diuresi aumentata.

<sup>9</sup> Candidosi vulvovaginale include i termini candidosi vulvovaginale, infezione micotica vulvovaginale, vulvovaginite, infezione vaginale, vulvite e infezione genitale micotica.

- <sup>h</sup> Balanite o balanopostiti include i termini balanite, balanopostite, balanite da candida e infezione genitale fungina.
- Percentuale media aumenta dal basale per canagliflozin 100 mg e 300 mg versus placebo, rispettivamente, erano colesterolo totale 3,4% e 5,2% versus 0,9%; colesterolo HDL 9,4% e 10,3% versus 4,0%; colesterolo LDL 5,7% e 9,3% versus 1,3%; colesterolo non HDL 2,2% e 4,4% versus 0,7%; trigliceridi 2,4% e 0,0% versus 7,6%.
- J Variazioni medie dal basale in ematocrito erano 2,4% e 2,5% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispettivamente, rispetto a 0,0% per placebo.
- k Variazioni percentuali medie dal basale in creatinina erano 2,8% e 4,0% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispettivamente, rispetto a 1,5 % per placebo
- Variazioni percentuali medie dal basale in azoto ureico nel sangue erano 17,1% e 18,0% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispettivamente, rispetto al 2,7% per placebo.
- <sup>m</sup>Variazioni percentuali medie dal basale in potassio nel sangue erano 0,5% e 1,0% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispettivamente, rispetto a 0,6% per placebo.
- <sup>n</sup> Variazioni percentuali medie dal basale in fosfato nel sangue erano 3,6% e 5,1% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispetto a 1,5% per placebo.

<u>Descrizione di reazioni avverse selezionate</u> <u>Reazioni avverse correlate alla deplezione</u> di volume Nell'analisi aggregata dei quattro studi clinici durati 26 settimane controllati con placebo, l'incidenza di tutte le reazioni avverse correlate alla deplezione di volume (ad es. capogiri posturali, ipotensione ortostatica, ipotensione, disidratazione e sincope) era dell'1,2% per canagliflozin 100 mg, 1,3% per canagliflozin 300 mg e 1,1% per placebo. L'incidenza con canagliflozin nei due studi clinici con controllo attivo è stata simile ai farmaci di confronto. Nello studio cardiovascolare specifico, in cui i pazienti erano generalmente più anziani e con una maggior frequenza di complicazioni del diabete, le incidenze delle reazioni avverse correlate alla deplezione di volume erano 2,8% con canagliflozin 100 mg, 4,6% con canagliflozin 300 mg, e 1,9% con placebo. Per valutare i fattori di rischio di queste reazioni avverse è stata condotta un'analisi aggregata più ampia (N=9.439) dei pazienti di otto studi clinici di fase 3 controllati, che includevano entrambe le dosi di canagliflozin. In questa analisi aggregata, i pazienti che assumevano diuretici dell'ansa, i pazienti con eGFR al basale da 30 mL/min/1,73 m² a <60 mL/min/1,73 m², e i pazienti di età ≥75 anni hanno avuto generalmente incidenze maggiori di queste reazioni avverse. Per i pazienti che assumevano diuretici dell'ansa le incidenze erano 3,2% con canagliflozin 100 mg e 8,8% con canagliflozin 300 mg in confronto a 4,7% nel gruppo di controllo. Per i pazienti con eGFR al basale da 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> a <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, le incidenze erano 4,8% con canagliflozin 100 mg e 8,1% con canagliflozin 300 mg in confronto a 2,6% nel gruppo di controllo. Nei pazienti di età ≥75 anni, le incidenze erano 4,9% con canagliflozin 100 mg e 8,7% con canagliflozin 300 mg in confronto a 2,6% nel gruppo di controllo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Nello studio cardiovascolare dedicato e nell'analisi aggregata più ampia, le interruzioni del trattamento dovute a reazioni avverse correlate alla deplezione di volume e le reazioni avverse gravi correlate alla deplezione di volume non erano aumentate con canagliflozin. <u>Ipoglicemia in terapia aggiun-</u> tiva con insulina o secretagoghi dell'insulina La frequenza dell'ipoglicemia è stata bassa (circa 4%) in tutti i gruppi di trattamento, incluso il placebo, con canagliflozin in monoterapia o in aggiunta a metformina. Quando canagliflozin era associato alla terapia insulinica, l'ipoglicemia è stata osservata nel 49,3%, 48,2% e 36,8% dei pazienti trattati, rispettivamente, con canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo; ipoglicemia grave si è verificata nell'1,8%, 2,7% e 2,5% dei pazienti trattati, rispettivamente, con canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo. Quando canagliflozin era associato ad una sulfonilurea, l'ipoglicemia è stata osservata nel 4,1%, 12,5% e 5,8% dei pazienti trattati, rispettivamente, con canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). Infezioni micotiche genitali Candidosi vulvovaginale (termine che comprende vulvovaginite e infezione micotica vulvovaginale) è stata riportata nel 10,4% e 11,4% delle pazienti trattate con canagliflozin 100 mg e canagliflozin 300 mg, rispettivamente, in confronto al 3,2% delle pazienti trattate con placebo. La maggior parte dei casi riportati di candidosi vulvovaginale sono comparsi durante i primi quattro mesi di trattamento con canagliflozin. Il 2,3% delle pazienti di sesso femminile che assumevano canagliflozin ha avuto più di una infezione. Complessivamente lo 0,7% di tutte le pazienti ha interrotto la somministrazione di canagliflozin a causa di candidosi vulvovaginale (vedere paragrafo 4.4). Balanite o balanopostite da Candida sono state riportate nel 4,2% e 3,7% dei pazienti di sesso maschile trattati rispettivamente con canagliflozin 100 mg e canagliflozin 300 mg in confronto allo 0,6% nei pazienti trattati con placebo. Lo 0,9% dei pazienti maschi trattati con canagliflozin ha avuto più di una infezione. Complessivamente lo 0,5% dei pazienti di sesso maschile ha interrotto la somministrazione di canagliflozin a causa di balanite o balanopostite da Candida. In rare occasioni è stata riportata fimosi e talvolta è stata praticata la circoncisione (vedere paragrafo 4.4). Infezioni del tratto urinario Sono state riportate più frequentemente infezioni del tratto urinario con canagliflozin 100 mg e 300 mg (5,9% versus 4,3%, rispettivamente) rispetto al 4,0% con placebo. La maggior parte delle infezioni era di grado da lieve a moderato, senza un aumento di reazioni avverse gravi. I soggetti hanno risposto ai trattamenti standard, continuando il trattamento con canagliflozin. Frattura ossea In uno studio cardiovascolare su 4.327 pazienti ad elevato o noto rischio di patologia cardiovascolare, le percentuali di incidenza di frattura ossea sono state 1.6, 1.6 e 1.1 per 100 anni-paziente di esposizione a canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo, rispettivamente, con uno squilibrio iniziale delle fratture occorse entro le prime 26 settimane di terapia. In altri studi sul diabete di tipo 2 con canagliflozin, che hanno arruolato una popolazione diabetica in generale di circa 5.800 pazienti, non sono state osservate differenze nel rischio di fratture rispetto al controllo. Dopo 104 settimane di trattamento, canagliflozin non ha influenzato negativamente la densità minerale ossea. Popolazioni speciali Pazienti anziani (≥ 65 anni) In una analisi aggregata di otto studi clinici controllati con placebo e controllati con attivo, il profilo di sicurezza nei pazienti anziani era generalmente consistente con quello nei pazienti più giovani. I pazienti di età ≥75 anni hanno avuto un'incidenza più elevata di reazioni avverse correlate alla deplezione di volume (come capogiri posturali, ipotensione ortostatica, ipotensione) con incidenze di 4,9%, 8,7% e 2,6% con canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e nel gruppo di controllo, rispettivamente. Diminuzioni di eGFR (-3,6% e -5,2%) sono state riportate rispettivamente con canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispetto al gruppo di controllo (-3,0%) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Pazienti con insufficienza renale (eGFR <60 mL/min/1,73 m² o CrCl <60 mL/min) I pazienti con un eGFR basale <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> o CrCl <60 mL/min hanno avuto maggiore incidenza di reazioni avverse associate alla deplezione di volume (ad es. capogiri posturali, ipotensione ortostatica, ipotensione) con incidenze di 4,7%, 8,1% e 1,5% rispettivamente con canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). L'incidenza complessiva dell'aumento dei livelli sierici di potassio è stata maggiore nei pazienti con insufficienza renale moderata, con incidenze di 7,5%, 12,3% e 8,1% con canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo, rispettivamente. In generale gli innalzamenti sono stati transitori e non hanno richiesto trattamento specifico. Incrementi di creatinina sierica del 10-11% e di BUN di circa il 12% sono stati osservati con entrambe le dosi di canagliflozin. Le percentuali di riduzioni maggiori di eGFR (>30%) in qualunque momento durante il trattamento erano del 9,3%, 12,2% e 4,9%, rispettivamente con canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo. All'endpoint dello studio il 3,0% dei pazienti trattati con canagliflozin 100 mg, il 4,0% di quelli trattati con canagliflozin 300 mg, e il 3,3% di quelli che ricevevano placebo avevano riduzioni di questa entità (vedere paragrafo 4.4). Segnalazione delle reazioni avverse sospette La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

**4.9 Sovradosaggio** Sono generalmente ben tollerate le dosi singole di canagliflozin fino a 1.600 mg in soggetti sani, e canagliflozin 300 mg due volte al giorno per 12 settimane nei pazienti con diabete di tipo 2. <u>Terapia</u> In caso di sovradosaggio, è ragionevole impiegare le usuali misure di supporto, ad es. rimuovere il materiale ancora presente nel tratto gastrointestinale, instaurare monitoraggio clinico e, se necessario, istituire misure cliniche. Canagliflozin è stato eliminato solo in modo trascurabile durante una sessione di emodialisi di 4 ore. Canagliflozin non è eliminabile con dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, Altri farmaci ipoglicemizzanti, escluse insuline. Codice ATC: A10BX11.  $\underline{\textit{Meccanismo d'azione}}\;\textit{Il trasportatore SGLT2}\;\textit{presente}$ nei tubuli prossimali del rene, è responsabile della maggior parte del riassorbimento del glucosio filtrato dal lume tubulare. I pazienti diabetici hanno mostrato di avere un elevato riassorbimento renale di glucosio, che può contribuire alla persistenza di concentrazioni elevate di glucosio ematico. Canagliflozin è un inibitore attivo per via orale del SGLT2. Inibendo il SGLT2, canagliflozin riduce il riassorbimento del glucosio filtrato e abbassa la soglia renale per il glucosio (RTG), aumentandone così l'UGE e abbassando le elevate concentrazioni plasmatiche di glucosio nei pazienti con diabete di tipo 2 per mezzo di questo meccanismo insulino-indipendente. L'aumento dell'UGE con l'inibizione di SGLT2 si traduce anche in una diuresi osmotica, con un effetto diuretico che porta alla riduzione della pressione arteriosa sistolica; l'aumento di UGE determina una perdita di calorie e pertanto una riduzione del peso corporeo, come dimostrato negli studi su pazienti con diabete di tipo 2. L'azione di canagliflozin di aumento dell'UGE mediante la riduzione diretta del glucosio plasmatico è indipendente dall'insulina. Negli studi clinici con canagliflozin è stato osservato il miglioramento nella valutazione del modello omeostatico della funzionalità delle cellule beta (HOMA beta-cell) e della risposta di secrezione insulinica delle cellule beta provocata da un pasto misto. Negli studi di fase 3, la somministrazione di canagliflozin 300 mg prima del pasto ha determinato una riduzione delle variazioni della glicemia postprandiale maggiore di quella osservata con la dose di 100 mg. Questo effetto di canagliflozin alla dose di 300 mg può, in parte, essere dovuto all'inibizione locale di SGLT1 intestinale (un importante trasportatore intestinale del glucosio) correlata a concentrazioni elevate transitorie di canagliflozin nel lume intestinale prima dell'assorbimento del farmaco (canagliflozin è un inibitore del trasportatore SGLTI a bassa potenza). Gli studi non hanno rilevato malassorbimento di glucosio con canagliflozin. Effetti farmacodinamici Dopo dosi orali singole e multiple di canagliflozin somministrate a pazienti con diabete di tipo 2 sono state osservate diminuzioni dose-dipendenti di RTG e aumenti di UGE. Partendo da un valore iniziale di RTG di circa 13 mmol/L, la soppressione massima della RTG media delle 24h è stata osservata, con la dose di 300 mg/die, a circa 4 mmol/L a 5 mmol/L nei pazienti con diabete di tipo 2 negli studi di fase 1, suggerendo un basso rischio di ipoglicemia indotta dal trattamento. Nei soggetti con diabete di tipo 2 trattati con 100 mg o 300 mg di canagliflozin negli studi di fase 1, le riduzioni di RTG hanno portato ad aumenti di UGE che andavano da 77 g/die a 119 g/die; l'UGE osservata si traduce in una perdita di 308 kcal/die -a 476 kcal/die. Le riduzioni di RTG e gli aumenti di UGE si sono mantenuti in un periodo di trattamento di 26 settimane nei pazienti con diabete di tipo 2. Sono

stati osservati incrementi moderati (generalmente <400 mL a 500 mL) del volume giornaliero di urina che si sono attenuati nel corso di alcuni giorni di somministrazione. L'escrezione urinaria di acido urico è stata aumentata transitoriamente da canagliflozin (del 19% rispetto al basale il giorno 1, e poi attenuandosi al 6% il giorno 2, e all'1% il giorno 13). Ciò è stato accompagnato da una prolungata riduzione della concentrazione sierica di acido urico di circa il 20%. In uno studio a dose singola in pazienti con diabete di tipo 2, il trattamento con 300 mg prima di un pasto misto ha ritardato l'assorbimento intestinale del alucosio e ha ridotto la alicemia postprandiale attraverso un meccanismo sia renale che non-renale. Efficacia e sicurezza clinica Un totale di 10.285 pazienti con diabete di tipo 2 hanno partecipato a nove studi clinici di efficacia e sicurezza, in doppio cieco, controllati, condotti per valutare gli effetti di Invokana sul controllo glicemico. La distribuzione razziale era: 72% Bianchi, 16% Asiatici, 4% Neri e 8% altri gruppi. Il 16% dei pazienti era ispanico. Circa il 58% dei pazienti era di sesso maschile. I pazienti avevano un'età media complessiva di 59,6 anni (range 21-96 anni); 3.082 pazienti avevano età ≥65 anni e 510 pazienti ≥75 anni. Il 58% dei pazienti aveva un indice di massa corporea (BMI) ≥30 kg/m². Nel programma di sviluppo clinico sono stati valutati 1.085 pazienti con un eGFR basale tra 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Studi controllati verso placebo Canagliflozin è stato studiato in monoterapia, duplice terapia con metformina, duplice terapia con sulfonilurea, triplice terapia con metformina ed una sulfonilurea, triplice terapia con metformina e pioglitazone, e come terapia aggiuntiva con insulina (tabella 2). In generale, canagliflozin ha fornito risultati di controllo glicemico clinicamente e statisticamente significativi (p<0,001) rispetto a placebo, che includono HbA<sub>1c</sub>, la percentuale di pazienti che hanno raggiunto HbA<sub>1c</sub> <7%, variazione rispetto al basale della glicemia a digiuno (FPG) e 2 ore dopo il pasto (PPG). Inoltre si sono osservate riduzioni del peso corporeo e della pressione sistolica, rispetto a placebo.

Tabella 2: Risultati di efficacia in studi clinici controllati con placebo<sup>a</sup>

Monoterapia (26 settimane)			
	Canag		
	100 mg (N=195)	300 mg (N=197)	Placebo (N=192)
HbA <sub>1c</sub> (%)			,
Basale (media)	8,06	8,01	7,97
Variazione dal basale (media aggiustata)	-0,77	-1,03	0,14
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-0,91 <sup>b</sup> (-1,09; -0,73)	-1,16 <sup>b</sup> (-1,34; -0,98)	N/A <sup>c</sup>
Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA <sub>1c</sub> <7%	44,5 <sup>b</sup>	62,4 <sup>b</sup>	20,6
Peso corporeo	-	-	1
Basale (media) in kg	85,9	86,9	87,5
Variazione % dal basale (media aggiustata)	-2,8	-3,9	-0,6
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-2,2 <sup>b</sup> (-2,9; -1,6)	-3,3 <sup>b</sup> (-4,0; -2,6)	N/A <sup>c</sup>
Duplice terap	ia con metformi	na (26 settiman	e)
	Canagliflozin	Placebo +	
	100 mg (N=368)	300 mg (N=367)	metformina (N=183)
HbA <sub>1c</sub> (%)			
Basale (media)	7,94	7,95	7,96
Variazione dal basale (media aggiustata)	-0,79	-0,94	-0,17
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-0,62 <sup>b</sup> (-0,76; -0,48)	-0,77 <sup>b</sup> (-0,91; -0,64)	N/A <sup>c</sup>
Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA <sub>1c</sub> <7%	45,5 <sup>b</sup>	57,8 <sup>b</sup>	29,8
Peso corporeo			
Basale (media) in kg	88,7	85,4	86,7

Variazione % dal basale (media aggiustata)	-3,7	-4,2	-1,2
Differenza dal placebo	-2,5 <sup>b</sup>	-2,9 <sup>b</sup>	N/A <sup>c</sup>
(media aggiustata) (IC 95%)	(-3,1; -1,9)	(-3,5; -2,3)	

#### Triplice terapia con metformina e sulfonilurea (26 settimane)

	Canagliflozin + sulfon	Placebo + metformina e	
	100 mg (N=157)	300 mg (N=156)	sulfonilurea (N=156)
HbA <sub>1c</sub> (%)			
Basale (media)	8,12	8,13	8,12
Variazione dal basale (media aggiustata)	-0,85	-1,06	-0,13
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-0,71 <sup>b</sup> (-0,90; -0,52)	-0,92 <sup>b</sup> (-1,11; -0,73)	N/A <sup>c</sup>
Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA <sub>1c</sub> <7%	43,2 <sup>b</sup> 56,6 <sup>b</sup>		18,0
Peso corporeo			
Basale (media) in kg	93,5	93,5	90,8
Variazione % dal basale (media aggiustata)	-2,1	-2,6	-0,7
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-1,4 <sup>b</sup> (-2,1; -0,7)	-2,0 <sup>b</sup> (-2,7; -1,3)	N/A <sup>c</sup>

#### Terapia aggiuntiva con insulinad (18 settimane)

	Canaglifloz		
	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	Placebo + insulina (N=565)
HbA <sub>1c</sub> (%)			
Basale (media)	8,33	8,27	8,20
Variazione dal basale (media aggiustata)	-0,63	-0,72	-0,01
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 97,5%)	-0,65 <sup>b</sup> (-0,73; -0,56)	-0,73 <sup>b</sup> (-0,82; -0,65)	N/A <sup>c</sup>
Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA <sub>1c</sub> <7%	19,8 <sup>b</sup> 24,7 <sup>b</sup>		7,7
Peso corporeo			
Basale (media) in kg	96,7	96,7	97,7
Variazione % dal basale (media aggiustata)	-1,8	-2,3	0,1
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 97,5%)	-1,9 <sup>b</sup> (-2,2; -1,5)	-2,4 <sup>b</sup> (-2,8; -2,0)	N/A <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Popolazione *intent-to-treat* utilizzando l'ultima osservazione in studio prima di una terapia di emergenza glicemica. <sup>b</sup> p<0,001 versus placebo. <sup>c</sup> Non pertinente. <sup>d</sup> Canagliflozin in aggiunta all'insulina (con o senza altri ipoglicemizzanti).

Oltre agli studi presentati sopra, i risultati di efficacia sulla glicemia osservati in un sotto-studio di 18 settimane in duplice terapia con una sulfonilurea e in uno studio di 26 settimane in triplice terapia con metformina e pioglitazone sono stati generalmente simili a quelli osservati negli altri studi. <u>Studi controllati verso farmaco attivo</u> Canagliflozin è stato posto a confronto con glimepiride in duplice terapia con metformina, con sitagliptin in triplice terapia con metformina ed una sulfonilurea (tabella 3). Canagliflozin 100 mg in duplice terapia con metformina ha determinato riduzioni dal basale di HbA<sub>1c</sub> simili e la dose di 300 mg ha determinato riduzioni superiori (p<0,05) di HbA<sub>1c</sub> rispetto a glimepiride, dimostrando così la sua non-inferiorità. Una percentuale minore di pazienti trattati con canagliflozin 100 mg (5,6%) e canagliflozin 300 mg (4,9%) ha avuto almeno un evento di ipoglicemia nelle 52 settimane di trattamento, rispetto al gruppo trattato con glimepi-

ride (34,2%). In un studio che ha confrontato canagliflozin 300 mg con sitagliptin 100 mg in triplice terapia con metformina ed una sulfonilurea, canagliflozin ha dimostrato una riduzione di HbA<sub>1c</sub> non-inferiore (p<0,05) e superiore (p<0,05) rispetto a sitagliptin. L'incidenza di episodi/eventi di ipoglicemia con canagliflozin 300 mg e sitagliptin 100 mg è stata 40,7% e 43,2%, rispettivamente. Sono stati osservati anche significativi miglioramenti del peso corporeo e riduzioni della pressione sistolica sia in confronto a glimepiride che a sitagliptin.

Tabella 3: Risultati di efficacia in studi clinici verso controllo attivo<sup>a</sup>

Confronto con alimenicide in duplice terapia con metformina

Confronto con glim	epiride in duplice 52 settimane)		con me	tformina
	Canagliflozin	Canagliflozin + metformina		
	100 mg (N=483)	300 (N=4		(titolata) + metformina (N=482)
HbA <sub>1c</sub> (%)				
Basale (media)	7,78	7,7	79	7,83
Variazione dal basale (media aggiustata)	-0,82	-0,	,93	-0,81
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-0,01 <sup>b</sup> (-0,11; -0,09)		12 <sup>b</sup> -0,02)	N/A <sup>c</sup>
Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA <sub>1c</sub> <7%	53,6	60	0,1	55,8
Peso согрогео				
Basale (media) in kg	86,8	86	5,6	86,6
Variazione dal basale (media aggiustata)	-4,2	-4	I,7	1,0
Differenza da glimepiride (media aggiustata) (IC 95%)	-5,2 <sup>b</sup> (-5,7; -4,7)	-5, (-6,2	,7 <sup>b</sup> ; -5,1)	N/A <sup>c</sup>
Confronto con sitagliptin	in triplice terapia (52 settimane		etformin	a e sulfonilurea
	+ metform	+ metformina e e sulfonilurea e		gliptin 100 mg + metformina sulfonilurea (N=378)
HbA <sub>1c</sub> (%)				
Basale (media)	8,12			8,13
Variazione dal basale (media aggiustata)	-1,03	-1,03		-0,66
Differenza da sitagliptin (media aggiustata) (IC 95%)	-0,37 <sup>b</sup> (-0,50; -0,2	-0,37 <sup>b</sup> (-0,50; -0,25)		N/A <sup>c</sup>
Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA <sub>1c</sub> <7%	47,6	47,6		35,3
Peso corporeo		,		
Basale (media) in kg	87,6			89,6
Variazione % dal basale (media aggiustata)	-2,5			-0,3
Differenza da sitagliptin (media aggiustata) (IC 95%)	-2,8 <sup>d</sup> (-3,3; -2,2	-2,8 <sup>d</sup> (-3.3: -2.2)		N/A <sup>c</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Popolazione *intent-to-treat* utilizzando l'ultima osservazione in studio prima di una terapia di emergenza glicemica. <sup>b</sup> p<0,05. <sup>c</sup>Non pertinente. <sup>d</sup>p<0,001.

(media aggiustata) (IC 95%)

Popolazioni speciali In tre studi condotti in popolazioni speciali (pazienti anziani, pazienti con eGFR da30 mL/min/1,73 m² a <50 mL/min/1,73 m² e pazienti con malattia cardiovascolare o ad alto rischio di malattia cardiovascolare), canagliflozin è stato aggiunto agli attuali trattamenti stabilizzati per il diabete (dieta, monoterapia o terapia di associazione). Pazienti anziani Un totale di 714 pazienti di età ≥55 e <80 anni (227 pazienti da 65 a <75 anni e 46 pazienti da 75 a <80) con inadeguato controllo glicemico da parte del trattamento antidiabetico corrente (farmaci ipoglicemizzanti e/o dieta ed esercizio fisico) hanno partecipato per 26 settimane a uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo. Sono state osservate variazioni dal basale statisticamente significative (p<0,001) dell'HbA<sub>1c</sub> rispetto al placebo, di -0,57% e -0,70% rispettivamente per 100 mg e 300 mg (vedere para

grafi 4.2 e 4.8). Pazienti con eGFR da 45 mL/min/1,73 m² a <60 mL/min/1,73 m² In un'analisi aggregata dei pazienti (N=721) con eGFR basale da 45 mL/min/1,73 m² a < 60 mL/min/1,73 m², canaqliflozin ha determinato una riduzione clinicamente significativa di HbA<sub>1c</sub> rispetto a placebo, di -0,47% per canagliflozin 100 mg e -0,52% per canagliflozin 300 mg. I pazienti con eGFR basale da 45 mL/min/1,73 m² a <60 mL/min/1,73 m² trattati con canagliflozin 100 mg e 300 mg hanno mostrato miglioramenti medi della variazione percentuale di peso corporeo rispetto a placebo di -1,8% e -2,0%, rispettivamente. La maggioranza dei pazienti con eGFR basale da 45 mL/min/1,73 m² a <60 mL/min/1,73 m² assumeva insulina e/o una sulfonilurea (85% [614/721]). Coerentemente all'aumento di ipoglicemia atteso quando un medicinale non associato a ipoglicemia viene aggiunto a insulina e/o sulfonilurea, è stato osservato un aumento di episodi/eventi di ipoglicemia quando canagliflozin è stato aggiunto a insulina e/o una sulfonilurea (vedere paragrafo 4.8). Glucosio plasmatico a digiuno In quattro studi controllati verso placebo, il trattamento con canagliflozin in monoterapia o in terapia aggiuntiva con uno o due ipoglicemizzanti orali ha determinato variazioni medie di FPG dal basale, rispetto al placebo, comprese tra -1,2 mmol/L e -1,9 mmol/L per canagliflozin 100 mg, e tra -1,9 mmol/L e -2,4 mmol/L per canagliflozin 300 mg, rispettivamente. Queste riduzioni si sono mantenute per tutto il periodo di trattamento ed erano vicine al valore massimo già dopo il primo giorno di trattamento. Glucosio postprandiale Utilizzando un test di valutazione dopo un pasto misto, canagliflozin in monoterapia o in terapia aggiuntiva con uno o due ipoglicemizzanti orali ha ridotto la glicemia postprandiale (PPG) dal basale rispetto a placebo di un valore tra -1,5 mmol/L e -2,7 mmol/L per canagliflozin 100 mg, e tra -2,1 mmol/L e -3,5 mmol/L per la dose di 300 mg, in funzione della riduzione della concentrazione di glucosio preprandiale e delle ridotte variazioni di quello postprandiale. Peso corporeo Canagliflozin 100 mg e 300 mg in monoterapia e in duplice o triplice terapia aggiuntiva ha determinato riduzioni percentuali di peso corporeo statisticamente significative rispetto a placebo a 26 settimane. In due studi di 52 settimane controllati verso farmaco attivo che hanno confrontato canagliflozin con glimepiride e sitagliptin, le riduzioni percentuali medie sostenute e statisticamente significative del peso corporeo per canagliflozin in aggiunta a metformina sono state -4,2% per canagliflozin 100 mg e -4,7% per canagliflozin 300 mg, rispetto alla combinazione glimepiride + metformina (1,0%), e -2,5% per canagliflozin 300 mg in combinazione con metformina ed una sulfonilurea in confronto a sitagliptin in combinazione con metformina ed una sulfonilurea (0,3%). Un sottogruppo di pazienti (N=208) dello studio controllato in duplice terapia con metformina, sottoposti a densitometria a doppia energia (DXA) ed una tomografia computerizzata addominale (TC) per valutare la composizione corporea, ha dimostrato che circa i due terzi del peso perso con canagliflozin sono dovuti alla perdita di massa grassa, con perdita di quantità simili di grasso viscerale e sottocutaneo addominale. Duecentoundici (211) pazienti dallo studio clinico nei pazienti anziani ha partecipato ad un sottostudio sulla composizione corporea analizzata con DXA. Questo ha dimostrato che circa i due terzi del peso perso associato a canagliflozin rispetto a placebo sono dovuti alla perdita di massa grassa. Non ci sono state variazioni degne di nota della densità ossea nelle regioni trabecolari e corticali. <u>Sicurezza cardiovascolare</u> È stata condotta una metanalisi ad interim prestabilita degli eventi maggiori giudicati come cardiovascolari negli studi clinici di fase 2 e 3 in 9.632 pazienti con diabete di tipo 2, includendo 4.327 pazienti (44,9%) con malattia cardiovascolare o ad alto rischio per malattia cardiovascolare partecipanti ad uno studio cardiovascolare ancora in corso. L'hazard ratio per l'endpoint composito primario (tempo all'evento di morte cardiovascolare, ictus non fatale, infarto miocardico non fatale o angina instabile con necessità di ospedalizzazione) per canagliflozin (entrambe le dosi considerate insieme) versus la combinazione dei confronti attivi e placebo era di 0,91 (IC 95% 0,68-1,22); pertanto non c'è evidenza di un aumento del rischio cardiovascolare con canagliflozin rispetto ai confronti. I valori di hazard ratio erano simili per le dosi di 100 mg e 300 mg. Pressione arteriosa Negli studi controllati verso placebo, il trattamento con canagliflozin 100 mg e 300 mg ha determinato riduzioni medie della pressione sistolica rispettivamente di -3,9 mmHg e -5,3 mmHg, in confronto a - 0,1 mmHg con placebo, ed un effetto minore sulla pressione diastolica, con variazioni medie di - 2,1 mmHg e -2,5 mmHg, rispettivamente per canagliflozin 100 mg e 300 mg, in confronto a - 0,3 mmHg con placebo. Non c'è stata variazione degna di nota nella frequenza cardiaca. <u>Pazienti con HbA<sub>1c</sub> basale compresa</u> <u>tra >10% e ≤12%</u> Un sottostudio sui pazienti con HbA<sub>1c</sub> basale da > 10√ a ≤ 12% con canagliflozin in monoterapia ha fatto registrare riduzioni dal basale di HbA<sub>1c</sub> (non aggiustato con placebo) del -2,13% e -2,56% rispettivamente per canagliflozin 100 mg e 300 mg. Popolazione pediatrica L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con canagliflozin in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il diabete di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). **5.2 Proprietà farmacocinetiche** La farmacocinetica di canagliflozin è essenzialmente simile nei soggetti sani e nei pazienti con diabete di tipo 2. Dopo somministrazione orale di una singola dose di 100 mg e 300 mg in soggetti sani, canagliflozin è stato rapidamente assorbito, raggiungendo la concentrazione plasmatica di picco ( $T_{max}$  mediana) 1-2 ore post-dose.  $C_{max}$  plasmatica ed AUC di canagliflozin aumentano in maniera proporzionale alla dose nel range da 50 a 300 mg. L'emivita terminale apparente  $(t_{1/2})$  (espressa come media  $\pm$  deviazione standard) era di 10,6  $\pm$ 2,13 ore e di 13,1 ± 3,28 ore per le dosi di 100 mg e 300 mg, rispettivamente. Lo steady-state è stato raggiunto dopo 4-5 giorni con la mono-somministrazione giornaliera di canagliflozin da 100 mg a 300 mg. Canagliflozin non mostra una farmacocinetica tempo-dipendente e l'accumulo plasmatico arriva al 36% dopo dosi multiple di 100 mg e 300 mg. <u>Assorbimento</u> La biodisponibilità media assoluta di canagliflozin è approssimativamente del 65%. La co- somministrazione di un pasto ad alto contenuto di grassi non ha effetto sulla farmacocinetica di canagliflozin; pertanto, Invokana può essere assunto con o senza il cibo. Tuttavia, dato il suo potenziale di ridurre le escursioni di glicemia postprandiale grazie all'assorbimento intestinale ritardato del glucosio, si raccomanda di assumere Invokana prima del primo pasto della giornata (vedere paragrafi 4.2 e 5.1). Distribuzione Il volume medio di distribuzione di canagliflozin allo steady-state dopo una singola infusione endovenosa in soggetti sani era di 119 litri, suggerendo una vasta distribuzione nei tessuti. Canagliflozin si lega in modo importante alle proteine plasmatiche (99%), principalmente all'albumina. Il legame proteico è indipendente dalle concentrazioni plasmatiche di canagliflozin. Il legame alle proteine plasmatiche non è alterato in modo significativo nei pazienti con compromissione renale o epatica. Biotrasformazione La O-glucuronidazione è la principale via metabolica di eliminazione di canagliflozin, operata principalmente da UGT1A9 e UGT2B4 che producono due metaboliti inattivi O-glucuronidati. Nell'uomo il metabolismo di canagliflozin mediato dal CYP3A4 (ossidativo) è minimo (circa il 7%). Negli studi in vitro, canagliflozin non ha inibito i citocromi P450 CYP1A2,CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, o CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, nè indotto CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 a concentrazioni maggiori di quelle terapeutiche. Non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti sul CYP3A4 in vivo (vedere paragrafo 4.5). Eliminazione Dopo una singola dose orale di [14C] canagliflozin nei soggetti sani, il 41,5%, 7,0% e 3,2% della dose radioattiva somministrata è stata ritrovata nelle feci rispettivamente come canagliflozin, un metabolita idrossilato e un metabolita O-glucuronide. La circolazione enteroepatica di canagliflozin è trascurabile. Circa il 33% della dose radioattiva somministrata è stata escreta nell'urina, principalmente come metaboliti O-glucuronide (30,5%). Meno dell'1% della dose è escreto come canagliflozin immodificato nell'urina. La clearance renale di canagliflozin 100 e 300 mg va da 1,30 mL/min a 1,55 mL/min. Canagliflozin è una sostanza a lenta eliminazione, con una clearance sistemica media di circa 192 mL/min dopo somministrazione endovenosa nei soggetti sani. Popolazioni speciali Pazienti con insufficienza renale Uno studio in aperto a singola dose ha valutato la farmacocinetica di canagliflozin 200 mg nei soggetti con vari gradi di insufficienza renale (classificato in base alla CrCl con l'equazione di Cockroft-Gault) in confronto a soggetti sani. Lo studio includeva 8 soggetti con funzione renale normale (CrCl ≥80 mL/min), 8 soggetti con insufficienza renale lieve (CrCl da 50 mL/min a <80 mL/min), 8 soggetti con insufficienza renale moderata (CrCl da 30 a <50 mL/min), 8 soggetti con insufficienza renale grave (CrCl <30 mL/min) e anche 8 soggetti con ESRD in emodialisi. La C<sub>max</sub> di canagliflozin è risultata moderatamente aumentata del 13%, 29% e 29% rispettivamente nei soggetti con insufficienza renale lieve, moderata e grave, ma non nei soggetti emodializzati. Rispetto ai soggetti sani, l'AUC plasmatica di canagliflozin era aumentata di circa il 17%, 63% e 50% rispettivamente nei soggetti con insufficienza renale lieve, moderata e grave, ma era simile per i soggetti ESRD e i soggetti sani. La rimozione di canagliflozin con emodialisi è trascurabile. <u>Pazienti con compromissione epatica</u> Rispetto a soggetti con funzionalità epatica normale, i rapporti delle medie geometriche per C<sub>max</sub> e AUC... di canagliflozin erano del 107% e 110% nei soggetti in classe Child-Pugh A (compromissione epatica lieve) e del 96% e 111% nei soggetti in classe Child-Pugh B (compromissione epatica moderata) dopo somministrazione di una singola dose di 300 mg di canagliflozin. Queste differenze non sono considerate clinicamente significative. Non c'è esperienza clinica nei pazienti con compromissione epatica di classe Child-Pugh C (grave). Pazienti anziani (≥ 65 anni) In base a un'analisi di farmacocinetica di popolazione, l'età non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di canagliflozin (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8). Pazienti pediatrici Non sono stati condotti studi per caratterizzare la farmacocinetica di canagliflozin nei pazienti pediatrici. Altre popolazioni speciali Farmacogenetica Sia UGT1A9 e UGT2B4 sono soggetti a polimorfismi genetici. In una analisi aggregata di dati clinici, è stato osservato un aumento dell'AUC di canagliflozin del 26% nei portatori di UGT1A9\*1/\*3 e del 18% nei portatori di UGT2B4\*2/\*2. Non ci si aspetta che questi aumenti dell'esposizione di canagliflozin siano clinicamente rilevanti. L'effetto sugli omozigoti (UGT1A9\*3/\*3, frequenza < 0,1%) è probabilmente più marcato ma non è stato studiato. Genere, razza/etnia o indice di massa corporea non hanno avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di canagliflozin in un'analisi di farmacocinetica di popolazione. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità. Canagliflozin non ha mostrato effetti sulla fertilità e sullo sviluppo iniziale dell'embrione nei ratti esposti a dosi fino a 19 volte superiori alla dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD). In uno studio sullo sviluppo embrio-fetale nei ratti, sono stati osservati dei ritardi nell'ossificazione delle ossa del metatarso ad esposizioni sistemiche 73 volte e 19 volte più altre rispetto l'esposizione clinica alle dosi di 100 mg e 300 mg. Non è noto se i ritardi dell'ossificazione possono essere attribuiti agli effetti di canagliflozin sull'omeostasi del calcio osservati nei ratti adulti. I ritardi nell'ossificazione sono stati osservati anche per la combinazione di canagliflozin e metformina, che erano più rilevanti rispetto alla sola metformina alle esposizioni di canagliflozin 43 volte e 12 volte più alte rispetto l'esposizione clinica alle dosi di 100 mg e 300 mg. In uno studio sullo sviluppo pre- e postnatale, canagliflozin somministrato in ratti femmina dal giorno 6 di gestazione al giorno 20 di allattamento ha provocato aumenti di peso corporeo nella prole maschile e femminile a dosi tossiche per le madri >30 mg/kg/die (esposizioni a canagliflozin ≥5,9 volte superiori a quella della MRHD). La tossicità materna era limitata a una diminuita crescita del peso corporeo. Uno studio condotto sui ratti giovani, ai quali è stato somministrato canagliflozin dal giorno 1 al giorno 90 postnatale, non ha mostrato un aumento della sensibilità rispetto agli effetti osservati nei ratti adulti. Tuttavia, è stata osservata la dilatazione delle pelvi renali con un livello senza effetti avversi

osservabili (NOEL) ad esposizioni, rispettivamente, 2,4 volte e 0,6 volte l'esposizione clinica alle dosi di 100 mg e 300 mg, e non vi è stata inversione completa entro il periodo di recupero di circa un mese. Riscontri renali persistenti nei ratti giovani possono essere probabilmente attribuiti alla ridotta capacità del rene sviluppato del ratto a gestire gli aumentati volumi di urina dovuti a canagliflozin, in quanto la maturazione funzionale del rene del ratto continua attraverso le 6 settimane di età.

In uno studio di 2 anni, canagliflozin non ha aumentato l'incidenza di tumori in topi maschi e femmine alle dosi di 10, 30 e 100 mg/kg. La dose più alta di 100 mg/kg, ha causato un'AUC fino a 14 volte quella dopo esposizione alla dose clinica di 300 mg. Canagliflozin ha aumentato l'incidenza di tumori nelle cellule di Leydig testicolari nei ratti maschi a tutte le dosi testate (10, 30 e 100 mg/kg); la dose più bassa, di 10 mg/kg, ha prodotto un'AUC di circa 1,5 volte l'esposizione alla dose clinica di 300 mg. Dosi alte di canagliflozin (100 mg/kg) in ratti maschi e femmine ha aumentato l'incidenza di feocromocitomi e tumori renali tubulari. La NOEL di 30 mg/kg/die per feocromocitomi e tumori renali tubulari è circa 4,5 volte l'AUC dopo esposizione alla dose clinica giornaliera di 300 mg. Sulla base degli studi preclinici e clinici meccanicistici, i tumori alle cellule di Levdig, quelli renali tubulari e il feocromocitoma sono considerati ratto-specifici. I tumori renali tubulari e i feocromocitomi indotti da canagliflozin nei ratti sembrano essere causati da malassorbimento dei carboidrati in conseguenza dell'attività inibitoria intestinale su SGLT1 da parte di canagliflozin nell'intestino dei ratti; gli studi clinici meccanicistici non hanno dimostrato malassorbimento dei carboidrati nell'uomo a dosi di canagliflozin fino a 2 volte la dose massima clinicamente raccomandata. I tumori alle cellule di Leydig sono associati ad un aumento dell'ormone luteinizzante (LH), che è un meccanismo noto di formazione del tumore a cellule di Leydig nel ratto. In uno studio clinico di 12 settimane non c'è stato incremento di LH non stimolato nei pazienti di sesso maschile trattati con canagliflozin.

#### 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

**6.1 Elenco degli eccipienti** Invokana 100 mg: <u>Nucleo della compressa</u> Lattosio anidro-Cellulosa microcristallina Idrossipropilcellulosa Croscarmellosa sodica Magnesio stearato <u>Film di rivestimento</u> Alcol polivinilico Titanio diossido (E171) Macrogol 3350

Talco Ossido di ferro giallo (E172) Invokana 300 mg: <u>Nucleo della compressa</u> Lattosio anidro Cellulosa microcristallina Idrossipropilcellulosa Croscarmellosa sodica Magnesio stearato <u>Eilm di rivestimento</u> Alcol polivinilico Titanio diossido (E171) Macrogol 3350 Talco **6.2 Incompatibilità** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** 2 anni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** Blister perforati contenenti una dose unitaria in polivinil cloruso/alluminio (PVC/Al). Confezioni da 10x1, 30x1, 90x1, e 100x1 compresse rivestite. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializza-

te. 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgio

#### 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Invokana 100 mg: EU/1/13/884/001 (10 compresse) EU/1/13/884/002 (30 compresse) EU/1/13/884/003 (90 compresse) EU/1/13/884/004 (100 compresse) Invokana 300 mg: EU/1/13/884/005 (10 compresse) EU/1/13/884/006 (30 compresse) EU/1/13/884/007 (90 compresse) EU/1/13/884/008 (100 compresse)

#### 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 15 Novembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

08/2015

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>

INVOKANA™ 100 mg - compressa rivestita con film - 30 compresse Classe di rimborsabilità: A Prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 73,51

INVOKANA™ 300 mg - compressa rivestita con film - 30 compresse Classe di rimborsabilità: A Prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 109,17

Regime di fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti

- Internista - Endocrinologo - Geriatra (RRL).

Prescrizione del medicinale soggetta a diagnosi - piano terapeutico (PT) Indicazioni rimborsate come da piano terapeutico (PT)



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO



Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE Vokanamet 50 mg/850 mg compresse rivestite con film - Vokanamet 50 mg/1000 mg compresse rivestite con film - Vokanamet 150 mg/850 mg compresse rivestite con film - Vokanamet 150 mg/1000 mg compresse rivestite con film 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATI-VA Vokanamet 50 mg/850 mg: ogni compressa contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 50 mg di canagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato. Vokanamet 50 mg/1000 mg: ogni compressa contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 50 mg di canagliflozin e 1000 mg di metformina cloridrato. Vokanamet 150 mg/850 mg: ogni compressa contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 150 mg di canagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato. Vokanamet 150 mg/1000 mg: ogni compressa contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 150 mg di canagliflozin e 1000 mg di metformina cloridrato. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. 3. FORMA FARMACEUTICA Vokanamet 50 mg/850 mg compressa rivestita con film. Compressa rosa, a forma di capsula, lunga 20 mm, a rilascio immediato e rivestita con film, contrassegnata con "CM" su un lato e "358" sull'altro. Vokanamet 50 mg/1000 mg compressa rivestita con film. Compressa beige, a forma di capsula, lunga 21 mm, a rilascio immediato e rivestita con film, contrassegnata con "CM" su un lato e "551" sull'altro. Vokanamet 150 mg/850 mg compressa rivestita con film. Compressa giallo chiaro, a forma di capsula, lunga 21 mm, a rilascio immediato e rivestita con film, contrassegnata con "CM" su un lato e "418" sull'altro. Vokanamet 150 mg/1000 mg compressa rivestita con film. Compressa viola, a forma di capsula, lunga 22 mm, a rilascio immediato e rivestita con film, contrassegnata con "CM" su un lato e "611" sull'altro. 4. INFORMAZIONI CLINICHE 4.1 Indicazioni terapeutiche Vokanamet è indicato nei pazienti adulti a partire da 18 anni di età con diabete mellito di tipo 2 in aggiunta alla dieta ed all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico: nei pazienti non adequatamente controllati con la dose massima tollerata di metformina in monoterapia • nei pazienti con la loro dose massima tollerata di metformina con altri medicinali ipoglicemizzanti, incluso l'insulina, quando questi non forniscono un adequato controllo glicemico (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1 per i dati disponibili sulle diverse terapie aggiuntive) • nei pazienti già trattati in precedenza con l'associazione canagliflozin e metformina in compresse separate. 4.2 Posologia e modo di somministrazione <u>Posologia</u> La dose della terapia ipoglicemizzante con Vokanamet deve essere individuata sulla base del regime di trattamento attuale del paziente, dell'efficacia e della tollerabilità usando la dose giornaliera raccomandata di 100 mg o 300 mg di canagliflozin e senza superare la dose massima giornaliera raccomandata di metformina per via orale. Per i pazienti non adequatamente controllati con la dose massima tollerata di metformina Per i pazienti non adeguatamente controllati con metformina, la dose iniziale raccomandata di Vokanamet deve fornire canagliflozin alla dose di 50 mg due volte al giorno più la dose di metformina già assunta o la dose più vicina a quella terapeuticamente appropriata. Per i pazienti che tollerano una dose di Vokanamet contenente 50 mg di canagliflozin che necessitano di un più stretto controllo glicemico, la dose può essere aumentata a Vokanamet contenente 150 mg di canagliflozin due volte al giorno (vedere di seguito e paragrafo 4.4). Per i pazienti che passano dalle compresse separate di canagliflozin e metformina Per i pazienti che passano dalle compresse separate di canagliflozin e metformina, Vokanamet deve essere iniziato alla stessa dose giornaliera totale di canagliflozin e metformina già assunti in precedenza o alla dose di metformina più vicina alla dose terapeuticamente appropriata. L'aumento graduale della dose con canagliflozin (aggiunta alla dose ottimale di metformina) deve essere presa in considerazione prima che il paziente passi a Vokanamet. Nei pazienti che tollerano Vokanamet contenente 50 mg di canagliflozin e che necessitano un più stretto controllo glicemico, si può considerare l'aumento della dose a Vokanamet contenente 150 mg di canagliflozin. Deve essere prestata attenzione quando si aumenta la dose di Vokanamet contenente da 50 mg a 150 mg di canagliflozin nei pazienti di età ≥75 anni, nei pazienti con nota patologia cardiovascolare o negli altri pazienti per i quali la diuresi iniziale indotta da canagliflozin rappresenta un rischio (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti con evidenza di deplezione di volume intravascolare si raccomanda di correggere questa condizione prima di iniziare Vokanamet (vedere paragrafo 4.4). Quando Vokanamet è impiegato come terapia aggiuntiva ad insulina o ad un secretagogo dell'insulina (ad es. sulfonilurea), si può considerare una dose inferiore di insulina o del secretagogo per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). <u>Popolazioni speciali</u> Pazienti anziani (≥ 65 anni) Siccome la metformina viene eliminata in parte dai reni ed i pazienti anziani hanno maggiore probabilità di avere una ridotta funzionalità renale, Vokanamet deve essere usato con cautela con l'aumentare dell'età. È necessaria una regolare valutazione della funzionalità renale come supporto alla prevenzione dell'acidosi lattica associata alla metformina, in particolare nei pazienti anziani. Si deve considerare il rischio di deplezione di volume associato a canagliflozin (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Pazienti con compromissione renale Per i pazienti con una velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) da 60 mL/min/1,73 m² a <90 mL/min/1,73 m² o clearance della creatinina (CrCl) da 60 mL/min a <90 mL/min, non è necessario alcun aggiustamento della dose. Vokanamet non deve essere impiegato nei pazienti con compromissione renale moderata o grave (eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> o CrCl < 60 mL/min) a causa del principio attivo metformina (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2). Pazienti con compromissione epatica

Vokanamet non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica a causa della presenza del principio attivo metformina (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). Non vi è esperienza clinica con Vokanamet nei pazienti con compromissione epatica. Popolazione pediatrica La sicurezza e l'efficacia di Vokanamet nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili. <u>Modo di somministrazione</u> Per uso orale. Vokanamet deve essere assunto per via orale due volte al giorno con un pasto per ridurre gli effetti indesiderati gastrointestinali associati alla metformina. Le compresse devono essere deglutite intere. Se viene dimenticata una dose, questa deve essere assunta appena il paziente se ne ricorda a meno che non sia quasi l'ora di prendere la dose successiva, in questo caso il paziente deve saltare la dose dimenticata e prendere la dose successiva del medicinale come regolarmente programmato. 4.3 Controindicazioni · Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. • Chetoacidosi diabetica, precoma diabetico; • Compromissione renale moderata e grave (pazienti con eGFR < 60 mL/min/1.73 m² o CrCl < 60 mL/min), (vedere paragrafi 4.2 e 4.4); • Condizioni acute con potenziale alterazione della funzionalità renale come: disidratazione, grave infezione, shock (vedere paragrafo 4.4); • Patologia acuta o cronica che può causare ipossia tissutale come: insufficienza cardiaca o respiratoria, recente infarto del miocardio, shock; · Compromissione epatica, intossicazione acuta da alcol, alcolismo (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impie**go Generale Vokanamet non è stato studiato nei pazienti con diabete di tipo 1 e quindi non è raccomandato per l'uso in questi pazienti. Acidosi lattica L'acidosi lattica è una complicanza metabolica rara ma grave (elevata mortalità in assenza di trattamento tempestivo), che può insorgere a causa dell'accumulo di metformina. Casi di acidosi lattica segnalati in pazienti trattati con metformina si sono verificati principalmente nei pazienti diabetici con insufficienza renale importante. L'incidenza dell'acidosi lattica può e deve essere ridotta valutando anche altri fattori di rischio associati come controllo del diabete inadeguato, chetosi, digiuno prolungato, eccessiva assunzione di alcol, compromissione epatica e qualsiasi condizione associata all'ipossia. Diagnosi Deve essere considerato il rischio di acidosi lattica nel caso di segni non specifici come crampi muscolari con disturbi digestivi come dolore addominale e grave astenia. Questo può essere seguito da dispnea acidotica, dolore addominale, ipotermia e coma. I risultati di laboratorio di valore diagnostico sono pH ematico ridotto, livelli di lattato plasmatico superiori a 5 mmol/L ed un aumentato deficit anionico nel rapporto lattato/piruvato. Se si sospetta acidosi metabolica, deve essere sospeso il trattamento con il medicinale ed il paziente deve essere immediatamente ricoverato (vedere paragrafo 4.9). I medici devono allertare i pazienti sul rischio e sui sintomi dell'acidosi lattica. Funzionalità renale Siccome la metformina è escreta dal rene, e l'accumulo di metformina può condurre ad acidosi lattica, l'eGFR o la clearance della creatinina devono essere determinati prima dell'inizio del trattamento e, successivamente, in maniera regolare: • almeno una volta l'anno nei pazienti con funzionalità renale normale • almeno da due a quattro volte l'anno nei pazienti con eGFR (clearance della creatinina) al limite inferiore alla norma e nei pazienti anziani. La riduzione della funzionalità renale nei pazienti anziani è un fenomeno frequente ed asintomatico. Deve essere prestata particolare cautela quando la funzionalità renale può essere compromessa; ad esempio quando si inizia una terapia antiipertensiva o una terapia con durietici e quando si inizia il trattamento con un medicinale anti-infiammatorio non steroideo (FANS) Somministrazione di mezzi di contrasto iodati La somministrazione endovenosa degli agenti di contrasto iodati nelle indagini radiologiche può condurre ad insufficienza renale. Questo può indurre accumulo di metformina che può aumentare il rischio di acidosi lattica. Vokanamet deve essere interrotto prima o nello stesso momento dell'esame, non deve essere ripreso prima delle 48 ore successive e solo dopo che la funzionalità renale è stata rivalutata e risultata nella norma (vedere paragrafo 4.5). Chirurgia Poichè Vokanamet contiene metformina, la terapia deve essere interrotta 48 ore prima dell'intervento di chirurgia elettiva in anestesia generale, spinale o epidurale. La terapia può essere ripresa non prima delle 48 ore successive all'intervento o alla ripresa della nutrizione orale e solo se è stata stabilita una normale funzionalità renale. <u>Uso nei pazienti a rischio di</u> reazioni avverse correlate a deplezione di volume A causa del suo meccanismo d'azione, canagliflozin, aumentando l'escrezione urinaria di glucosio (UGE) induce una diuresi osmotica che può ridurre il volume intravascolare e diminuire la pressione arteriosa (vedere paragrafo 5.1). Negli studi clinici controllati di canagliflozin, sono stati osservati aumenti delle reazioni avverse correlate alla deplezione di volume (ad es. capogiri posturali, ipotensione ortostatica o ipotensione) più comunemente con la dose giornaliera di 300 mg di canagliflozin e si sono verificati più frequentemente nei primi tre mesi (vedere paragrafo 4.8). Deve essere usata cautela nei pazienti per i quali un calo della pressione sanguigna indotto da canagliflozin potrebbe rappresentare un rischio, come pazienti con malattie cardiovascolari note, pazienti in terapia anti-ipertensiva con una storia di ipotensione, pazienti in terapia con diuretici o pazienti anziani (≥ 65 anni di età) (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). A causa della deplezione di volume, generalmente si osservano piccole diminuzioni medie dell'eGFR entro le prime 6 settimane dall'inizio del trattamento con canagliflozin. Nei pazienti sensibili a maggiori riduzioni del volume intravascolare, come descritto sopra, a volte si osservano diminuzioni di eGFR maggiori (>30%), che successivamente migliorano, ed è infrequente che richiedano interruzione del trattamento con canagliflozin (vedere paragrafo 4.8). Si deve consigliare ai pazienti di riferire i sintomi della deplezione di volume. L'uso di canagliflozin non è raccomandato nei pazienti che ricevono diuretici dell'ansa (vedere paragrafo 4.5) o con deplezione di volume, ad esempio, per una malattia acuta (come patologie gastrointestinali). Per i pazienti che ricevono Vokanamet, in caso di condizioni intercorrenti che possono portare a deplezione di volume (come le malattie gastrointestinali), è raccomandato un attento monitoraggio dello stato del volume (ad es. esame fisico, misurazioni della pressione arteriosa, test di laboratorio compresi i test di funzionalità renale), e degli elettroliti nel siero. L'interruzione temporanea del trattamento con Vokanamet può essere considerata per i pazienti che sviluppano deplezione di volume mentre sono in terapia con Vokanamet, fino a quando la condizione risulti ristabilita. In caso di interruzione, si deve considerare un monitoraggio più frequente della glicemia. Ematocrito elevato Con il trattamento con canagliflozin è stato osservato un aumento dell'ematocrito (vedere paragrafo 4.8); pertanto, si raccomanda cautela nei pazienti con livelli di ematocrito già elevati. Pazienti anziani (≥ 65 anni) I pazienti anziani possono presentare un rischio maggiore di deplezione di volume, hanno maggiore probabilità di essere in trattamento con diuretici e di avere una funzione renale compromessa. Nei pazienti di età ≥75 anni è stata riportata un'incidenza più elevata di reazioni avverse associate alla deplezione di volume (ad es. capogiri posturali, ipotensione ortostatica, ipotensione). Inoltre, in questi pazienti sono state riportate maggiori diminuzioni di eGFR (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). <u>Infezioni micotiche genitali</u> Coerentemente con il meccanismo di inibizione del co-trasportatore del sodio-glucosio 2 (SGLT2) e con l'aumentata escrezione urinaria di glucosio (UGE), sono stati riportati negli studi clinici con canagliflozin casi di candidosi vulvovaginale nelle donne e balaniti o balanopostiti negli uomini (vedere paragrafo 4.8). I pazienti di entrambi i sessi con una storia di infezioni micotiche genitali avevano maggiore probabilità di sviluppare un'infezione. Balaniti e balanopostiti si sono verificate soprattutto in pazienti non circoncisi. In rari casi è stata riportata fimosi e talvolta è stata praticata la circoncisione. La maggior parte delle infezioni micotiche genitali sono guarite con trattamenti antifungini topici, prescritti dal medico o di automedicazione, continuando la terapia con Vokanamet. Insufficienza cardiaca L'esperienza nella classe III New York Heart Association (NYHA) è limitata, e non c'è esperienza di studi clinici con canagliflozin nella classe IV NYHA. Parametri urinari di laboratorio Dato il meccanismo d'azione di canagliflozin, i pazienti che assumono Vokanamet risulteranno positivi al test per il glucosio nell'urina. 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione Non sono stati effettuati studi di interazione farmacocinetica con Vokanamet; tuttavia, tali studi sono stati condotti con i singoli principi attivi (canagliflozin e metformina). La co-somministrazione di canagliflozin (300 mg una volta al giorno) e metformina (2000 mg una volta al giorno) non ha un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di canagliflozin o metformina. CANAGLIFLOZIN <u>Interazioni farmacodinamiche Diuretici</u> L'effetto di canagliflozin può sommarsi all'effetto dei diuretici e aumentare il rischio di disidratazione e ipotensione (vedere paragrafo 4.4). Non è raccomandato l'uso di canagliflozin nei pazienti che assumono diuretici dell'ansa. <u>Insulina e secretagoghi dell'insulina</u> L'insulina ed i secretagoghi dell'insulina, come le sulfoniluree, possono causare ipoglicemia. Pertanto può essere necessario somministrare una dose inferiore di insulina o di secretagogo per ridurre il rischio di ipoglicemia quando si usano in associazione a Vokanamet (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). <u>Interazioni</u> <u>farmacocinetiche</u> Effetti di altri medicinali su canagliflozin Canagliflozin viene metabolizzato principalmente attraverso la coniugazione con glucuronide mediata dalla UDP glucuronosil-transferasi 1A9 (UGTIA9) e 2B4 (UGT2B4). Canagliflozin è trasportato dalla glicoproteina-P (P-gp) e dalla proteina della resistenza del cancro al seno (BCRP). Gli induttori enzimatici (come l'erba di San Giovanni [Hypericum perforatum], rifampicina, barbiturici, fenitoina, carbamazepina, ritonavir, efavirenz) possono determinare una riduzione dell'esposizione a canagliflozin. In seguito alla somministrazione concomitante di canagliflozin e rifampicina (un induttore di vari trasportatori attivi ed enzimi che metabolizzano i farmaci), sono state osservate riduzioni del 51% e 28% rispettivamente dell'esposizione sistemica (area sottesa alla curva, AUC) e della concentrazione di picco (C<sub>max</sub>) di canagliflozin. Questa riduzione di esposizione a canagliflozin può diminuirne l'efficacia. Se un induttore combinato di questi enzimi UGT e proteine di trasporto deve essere somministrato insieme a canagliflozin, è appropriato monitorare il controllo glicemico per valutare la risposta a canagliflozin. Se un induttore di questi enzimi UGT deve essere co-somministrato a canagliflozin, deve essere considerato un aumento della dose a 150 mg di Vokanamet due volte al giorno se i pazienti tollerano al momento canagliflozin 50 mg due volte al giorno e richiedono un controllo glicemico addizionale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Colestiramina può potenzialmente ridurre l'esposizione a canagliflozin. La dose di canagliflozin deve avvenire almeno 1 ora prima o 4-6 ore dopo la somministrazione di un sequestrante degli acidi biliari per minimizzare la possibile interferenza con il loro assorbimento. Studi di interazione suggeriscono che la farmacocinetica di canagliflozin non è alterata da metformina, idroclorotiazide, contraccettivi orale (etinilestradiolo e levonorgestrol), ciclosporina e/o probenecid. Effetti di canagliflozin su altri medicinali Digossina La combinazione di canagliflozin 300 mg una volta al giorno per 7 giorni con una singola dose di 0,5 mg di digossina seguita da 0,25 mg/die per 6 giorni ha determinato un incremento del 20% dell'AUC e del 36% della C<sub>max</sub> della digossina, probabilmente dovuti all'inibizione della P-qp. È stata osservata in vitro una inibizione della P-qp da parte di canagliflozin. I pazienti che assumono digossina o altri glicosidi cardiaci (ad es. digitossina) devono essere monitorati in modo appropriato. Dabigatran Non è stato studiato l'effetto della somministrazione concomitante di canagliflozin (un debole inibitore della P-gp) su dabigatran etexilato (un substrato della P-gp). Siccome le concentrazioni di dabigatran possono aumentare in presenza di canagliflozin, deve essere effettuato un monitoraggio (per segni di sanguinamento o anemia) quando dabigatran è associato a canagliflozin. Simvastatina La combinazione di canagliflozin 300 mg una volta al giorno per 6 giorni con una singola dose di 40 mg di simvastatina (substrato del CYP3A4) ha determinato un incremento del 12% dell'AUC e del 9% della C<sub>max</sub> della simvastatina, e un incremento del 18% dell'AUC e del 26% della C<sub>max</sub> della simvastatina acida. L'aumentata esposizione a simvastatina e simvastatina acida non è considerata clinicamente rilevante. Non può essere esclusa l'inibizione di BCRP da parte di canagliflozin ad un livello intestinale e può quindi verificarsi l'aumento dell'esposizione per i medicinali trasportati da BCRP ad esempio alcune statine come rosuvastatina e alcuni medicinali anti cancro. Negli studi di interazione, canagliflozin allo steady-state non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di metformina, contraccettivi orali (etinilestradiolo e levonorgestrol), glibenclamide, paracetamolo, idroclorotiazide o warfarina. Interferenza con farmaco/ test di laboratorio Saggio 1,5-AG Gli aumenti nell'escrezione urinaria di glucosio con canagliflozin possono erroneamente abbassare i livelli di 1,5-anidroglucitolo (1,5-AG) e rendere le misurazioni di 1,5-AG inaffidabili per la valutazione del controllo glicemico. Pertanto, saggi di 1,5-AG non devono essere usati per la valutazione del controllo glicemico nei pazienti che assumono Vokanamet. Per ulteriori dettagli, può essere consigliabile contattare il produttore specifico dei saggi di 1,5-AG. METFORMINA Associazioni non raccomandate Alcool C'è un aumentato rischio di acidosi lattica nell'intossicazione acuta da alcool (particolarmente in caso di digiuno, malnutrizione o insufficienza epatica) a causa della presenza del principio attivo metformina di Vokanamet (vedere paragrafo 4.4). Deve essere evitato il consumo di alcool o di medicinali contenenti alcool. Mezzi di con-<u>trasto iodati</u> La somministrazione endovenosa di mezzi di contrasto iodati nelle indagini radiologiche può portare ad insufficienza renale che comporta accumulo di metformina e rischio di acidosi lattica. Pertanto, Vokanamet deve essere interrotto prima o al momento dell'esame radiologico e non deve essere ripreso prima delle 48 ore successive e solo dopo che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata normale (vedere paragrafo 4.4). Medicinali cationici I medicinali cationici eliminati tramite secrezione tubulare renale (es. cimetidina) possono interagire con la metformina perché competono con gli stessi sistemi di trasporto tubulare renale. Uno studio condotto su sette volontari normali sani ha dimostrato che la cimetidina, somministrata alla dose di 400 mg due volte al giorno, aumentava l'AUC della metformina del 50% e il C<sub>max</sub> dell'81%. Pertanto, devono essere considerati un attento monitoraggio del controllo glicemico, un aggiustamento della dose entro la posologia raccomandata e variazioni nel trattamento diabetico in caso di co-somministrazione di medicinali cationici eliminati tramite secrezione tubulare renale (vedere paragrafi 4.4 and 5.1). Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso Glucocorticoidi (somministrati per via sistemica e locale), beta-2-agonisti e diuretici possiedono attività iperglicemizzante intrinseca. Il paziente ne deve essere informato e deve essere effettuato con maggiore frequenza il monitoraggio del glucosio ematico, particolarmente all'inizio del trattamento con tali medicinali. Se necessario, la dose dei medicinali ipoglicemizzanti deve essere aggiustata durante la terapia concomitante e al momento della sua interruzione. A causa della loro possibilità di diminuire la funzionalità renale, i diuretici (soprattutto i diuretici dell'ansa) possono aumentare il rischio di acidosi lattica associata alla metformina. 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento Gravidanza Non vi sono dati sull'uso di canagliflozin da solo o Vokanamet nelle donne in gravidanza. Gli studi su animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Un numero limitato di dati sull'uso di metformina nelle donne in gravidanza non indica un aumento di rischio di malformazioni congenite. Gli studi sugli animali con metformina non indicano effetti dannosi per la gravidanza, lo sviluppo embrionale o fetale, il parto o lo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Vokanamet non deve essere usato durante la gravidanza. Quando la gravidanza è accertata, il trattamento con Vokanamet deve essere interrotto. Allattamento Non sono stati condotti studi sugli animali in allattamento con le sostanze attive combinate di Vokanamet. Non è noto se canagliflozin e/o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di canagliflozin/metaboliti nel latte, nonché effetti farmacologicamente mediati nella progenie allattata e nei ratti giovani esposti a canagliflozin (vedere paragrafo 5.3). Metformina è escreta nel latte materno umano in piccole quantità. Il rischio per i neonati/bambini non può essere escluso. Vokanamet non deve essere usato durante l'allattamento con latte materno. Fertilità Non è stato studiato l'effetto di Vokanamet sulla fertilità nella specie umana. Non si sono osservati effetti di canagliflozin sulla fertilità negli studi sugli animali (vedere paragrafo 5.3). 4.7 Effetti sulla capacità di quidare veicoli e sull'uso di macchinari Vokanamet non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, i pazienti devono essere avvisati del rischio di ipoglicemia quando Vokanamet è usato in terapia aggiuntiva con insulina o un secretagogo dell'insulina, e del rischio elevato di reazioni avverse correlate alla deplezione di volume intravascolare, come capogiri posturali (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8). 4.8 Effetti indesiderati CANAGLIFLOZIN Riassunto del profilo di sicurezza La sicurezza di canagliflozin è stata valutata in 10.285 pazienti con diabete di tipo 2, che comprendevano 5.151 pazienti trattati con canagliflozin in associazione a metformina. In aggiunta, è stato condotto uno studio clinico di fase 2, in doppio cieco di 18-settimane, controllato con placebo con una dose di due volte al giorno (canagliflozin 50 mg o 150 mg come terapia aggiuntiva con metformina 500 mg) in 279 pazienti nei quali 186 pazienti erano trattati con canagliflozin come terapia aggiuntiva con metformina. La valutazione primaria di sicurezza e tollerabilità è stata condotta in un'analisi aggregata (n=2.313) di quattro studi clinici della durata di 26 settimane controllati con placebo (in monoterapia e in terapia aggiuntiva con metformina, metformina e una sulfonilurea, metformina e pioglitazone). Le reazioni avverse riportate più comunemente durante il trattamento erano ipoglicemia quando associato ad insulina o una sulfonilurea, candidosi vulvovaginale, infezione del tratto urinario e poliuria o pollachiuria (cioè minzione frequente). In questi studi le reazioni avverse che hanno portato all'interruzione del trattamento in ≥0,5% di tutti i pazienti trattati con canagliflozin sono state candidosi vulvovaginale (0,7% delle pazienti donne) e balanite o balanopostite (0,5% dei pazienti uomini). Altre analisi della sicurezza (compresi i dati a lungo termine) utilizzando i dati dell'intero programma di studi di canagliflozin (studi controllati con placebo e con farmaco attivo) sono state condotte per valutare le reazioni avverse riportate in modo da identificare le reazioni avverse (vedere tabella 1) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Tabella delle reazioni avverse L'elenco delle reazioni avverse nella Tabella 1 si basa sull'analisi di quattro studi condotti per 26 settimane controllati con placebo (n=2.313) descritti sopra. . Nella tabella sono anche riportate le reazioni avverse provenienti dall'esperienza post-marketing. Le reazioni avverse elencate sotto sono classificate secondo la frequenza e la classificazione per organi e sistemi (SOC). Le categorie di frequenza sono definite secondo la sequente convenzione: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (da ≥1/1.000 a <1/10.00), raro (da ≥1/10.000 a <1/1.000) o molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Tabella delle reazioni avverse (MedDRA) provenienti dagli studi controllati con placebo<sup>a</sup> e dall' esperienza post-marketing

	esperienza post marketing	
<b>Classificazione sistemi e organi</b> Frequenza	Reazione avversa	
Disturbi del metabolismo e della nut	crizione	
molto comune	Ipoglicemia in associazione a insulina o sulfonilurea	
non comune	Disidratazione*	
Patologie del sistema nervoso		
non comune	Capogiri posturali*, Sincope*	
Patologie vascolari		
non comune	Ipotensione*, Ipotensione ortostatica*	
Patologie gastrointestinali		
comune	Stipsi, Sete <sup>b</sup> , Nausea	
Patologie della cute e del tessuto so	ttocutaneo	
non comune	Rash <sup>c</sup> , Orticaria	
non nota	Angioedema <sup>d</sup>	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
non comune	Frattura ossea <sup>e</sup>	
Patologie renali e urinarie		
comune	Poliuria o Pollachiuria <sup>f</sup> , Infezione del tratto urinario (pielonefrite e urosepsi sono stati riportati dall'esperienza post-marketing)	
Patologie dell'apparato riproduttivo	e della mammella	
molto comune comune	Candidosi vulvovaginale **, <sup>9</sup> Balanite o balanopostite **, <sup>h</sup>	
Esami diagnostici		
comune	Dislipidemia <sup>i</sup> , Ematocrito aumentato** <sup>j</sup>	
non comune	Creatinina ematica aumentata** k, Urea ematica aumentata ** l, Potassio ematico aumentato** m, Fosfato ematico aumentato*	

\*Correlate alla deplezione di volume; vedere paragrafo 4.4. \*\* Vedere paragrafo 4.4. \*I profili dei dati di sicurezza dei singoli studi registrativi (inclusi studi nei pazienti con compromissione renale moderata; pazienti anziani [× 55 anni a × 80 anni]; pazienti con aumentato rischio CV) erano generalmente in linea con le reazioni avverse identificate in questa tabella. \*Sete include i termini sete, bocca secca e polidipsia. \*Rash include i termini rash eritematoso, rash generalizzato, rash maculare, rash maculopapulare, rash papulare, rash pruriginoso, rash pustolare e rash vescicolare. \*Sulla base dell'esperienza post-marketing con canagliflozin. \*Frattura ossea è stata riportata in 0,7% e 0,6% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispettivamente, rispetto a 0,3% per il placebo. Per ulteriori informazioni vedere la sezione seguente relativa alla frattura ossea. \*Poliuria o Pollachiuria include i termini poliuria, pollachiuria, minzione imperiosa, nicturia, e diuresi aumentata. \*Scandidosi vulvovaginale, rulevia e infezione genitale micotica quiale, infezione micotica vulvovaginale, vulvovaginale, vulvovaginale, vulvite e infezione genitale micotica. \*Balanite o balanopostiti include i termini balanite, balanopostite, balanite da candida e infezione genitale fungina. \*Percentuale media aumenta dal basale per canagliflozin 100 mg e 300 mg versus placebo, rispettivamente, erano colesterolo totale 3,4% e 5,2% versus 0,9%; colesterolo HDL 9,4% e 10,3% versus 4,0%; colesterolo LDL 5,7% e 9,3% versus 1,3%; colesterolo non-HDL 2,2% e 4,4% versus 0,7%; trigliceridi 2,4% e 0,0% versus 7,6%. \*Variazioni medie dal basale in ematocrito erano 2,4% e 2,5% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispettivamente, rispetto a 1,5% per placebo. \*Variazioni percentuali medie dal basale in potassio nel sangue erano 0,5% e 1,0% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispettivamente, rispetto a 0,6% per placebo. \*Variazioni percentuali medie dal basale in potassio nel sangue erano 0,5% e 1,0% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispettivamente

<u>Descrizione di reazioni avverse selezionate Reazioni avverse correlate alla deplezione di</u> volume Nell'analisi aggregata dei quattro studi clinici della durata di 26 settimane controllati con placebo, l'incidenza di tutte le reazioni avverse correlate alla deplezione di volume (ad es. capogiri posturali, ipotensione ortostatica, ipotensione, disidratazione e sincope) era dell'1,2% per canagliflozin 100 mg, 1,3% per canagliflozin 300 mg e 1,1% per placebo. L'incidenza con canagliflozin nei due studi clinici con controllo attivo è stata simile ai farmaci di confronto. Nello studio cardiovascolare specifico, in cui i pazienti erano generalmente più anziani e con una maggior frequenza di complicazioni del diabete, le incidenze delle reazioni avverse correlate alla deplezione di volume erano 2,8% con canagliflozin 100 mg, 4,6% con canagliflozin 300 mg, e 1,9% con placebo. Per valutare i fattori di rischio di queste reazioni avverse è stata condotta un'analisi aggregata più ampia (N=9.439) dei pazienti di otto studi clinici di fase 3 controllati, che includevano entrambe le dosi di canagliflozin. In questa analisi aggregata, i pazienti che assumevano diuretici dell'ansa, i pazienti con eGFR al basale da 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> a <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, e i pazienti di età ≥75 anni hanno avuto generalmente incidenze maggiori di queste reazioni avverse. Per i pazienti che assumevano diuretici dell'ansa le incidenze erano 3,2% con canagliflozin 100 mg e 8,8% con canagliflozin 300 mg in confronto a 4,7% nel gruppo di controllo. Per i pazienti con eGFR al basale da 30 mL/min/1,73 m² a <60 mL/min/1,73 m², le incidenze erano 4,8% con canagliflozin 100 mg e 8,1% con canagliflozin 300 mg in confronto a 2,6% nel gruppo di controllo.

Nei pazienti di età ≥75 anni, le incidenze erano 4,9% con canagliflozin 100 mg e 8,7% con canaqliflozin 300 mg in confronto a 2,6% nel gruppo di controllo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Nello studio cardiovascolare dedicato e nell'analisi aggregata più ampia, le interruzioni del trattamento dovute a reazioni avverse correlate alla deplezione di volume e le reazioni avverse gravi correlate alla deplezione di volume non erano aumentate con canagliflozin. <u>Ipoglicemia in terapia aggiuntiva con insulina o secretagoghi dell'insulina</u> La frequenza dell'ipoglicemia è stata bassa (circa 4%) in tutti i gruppi di trattamento, incluso il placebo, con canagliflozin in monoterapia o in aggiunta a metformina. Quando canagliflozin era associato alla terapia insulinica, l'ipoglicemia è stata osservata nel 49,3%, 48,2% e 36,8% dei pazienti trattati, rispettivamente, con canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mq e placebo; ipoglicemia grave si è verificata nell'1,8%, 2,7% e 2,5% dei pazienti trattati, rispettivamente, con canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo. Quando canagliflozin era associato ad una sulfonilurea, l'ipoglicemia è stata osservata nel 4,1%, 12,5% e 5,8% dei pazienti trattati, rispettivamente, con canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). Infezioni micotiche genitali Candidosi vulvovaginale (termine che comprende vulvovaginite e infezione micotica vulvovaginale) è stata riportata nel 10,4% e 11,4% delle pazienti trattate con canagliflozin 100 mg e canagliflozin 300 mg, rispettivamente, in confronto al 3,2% delle pazienti trattate con placebo. La maggior parte dei casi riportati di candidosi vulvovaginale sono comparsi durante i primi quattro mesi di trattamento con canagliflozin. Il 2,3% delle pazienti di sesso femminile che assumevano canagliflozin ha avuto più di una infezione. Complessivamente lo 0,7% di tutte le pazienti ha interrotto la somministrazione di canagliflozin a causa di candidosi vulvovaginale (vedere paragrafo 4.4). Balanite o balanopostite da Candida sono state riportate nel 4,2% e 3,7% dei pazienti di sesso maschile trattati rispettivamente con canagliflozin 100 mg e canagliflozin 300 mg in confronto allo 0,6% nei pazienti trattati con placebo. Lo 0,9% dei pazienti maschi trattati con canagliflozin ha avuto più di una infezione. Complessivamente lo 0,5% dei pazienti di sesso maschile ha interrotto la somministrazione di canagliflozin a causa di balanite o balanopostite da Candida. In rare occasioni è stata riportata fimosi e talvolta è stata praticata la circoncisione (vedere paragrafo 4.4). <u>Infezioni del tratto urinario</u> Sono state riportate più frequentemente infezioni del tratto urinario con canagliflozin 100 mg e 300 mg (5,9% versus 4,3%, rispettivamente) rispetto al 4,0% con placebo. La maggior parte delle infezioni era di grado da lieve a moderato, senza un aumento di reazioni avverse gravi. I soggetti hanno risposto ai trattamenti standard, continuando il trattamento con canagliflozin. Frattura ossea In uno studio cardiovascolare di 4.327 pazienti con noto o alto rischio di patologia cardiovascolare, le percentuali di incidenza di frattura ossea erano 1,6, 1,6 e 1,1 per 100 anni-paziente di esposizione a canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo, rispettivamente, con uno squilibrio iniziale delle fratture che si sono verificate entro le prime 26 settimane di terapia. In altri studi sul diabete di tipo 2 con canagliflozin, che hanno arruolato una popolazione diabetica in generale di circa 5.800 pazienti, non sono state osservate differenze nel rischio di fratture rispetto al controllo. Dopo 104 settimane di trattamento, canagliflozin non ha influenzato negativamente la densità minerale ossea. <u>Popolazioni speciali</u> Pazienti anziani (≥ 65 anni) In una analisi aggregata di otto studi clinici controllati con placebo e controllati con attivo, il profilo di sicurezza nei pazienti anziani era generalmente consistente con quello nei pazienti più giovani. I pazienti di età ≥75 anni hanno avuto un'incidenza più elevata di reazioni avverse correlate alla deplezione di volume (come capogiri posturali, ipotensione ortostatica, ipotensione) con incidenze di 4,9%, 8,7% e 2,6% con canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e nel gruppo di controllo, rispettivamente. Diminuzioni di eGFR (-3,6% e -5,2%) sono state riportate rispettivamente con canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispetto al gruppo di controllo (-3,0%) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Metformina La Tabella 2 presenta le reazioni avverse riportate nei pazienti che hanno ricevuto metformina in monoterapia e che non sono state osservate nei pazienti che hanno ricevuto canagliflozin, classificate secondo la frequenza e la classificazione per sistemi e organi (SOC). Le frequenze si basano sulle informazioni disponibili dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto della metformina.

Tabella 2: Frequenza delle reazioni avverse della metformina identificate dagli studi clinici e dai dati post-marketing

<b>Classificazione per sistemi e organi</b> Frequenza	Reazione avversa		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
Molto raro	Acidosi lattica, Carenza di vitamina B12 ª		
Patologie del sistema nervoso			
Comune	Disturbi del gusto		
Patologie gastrointestinali			
Molto comune	Sintomi gastrointestinali <sup>b</sup>		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
Molto raro	Eritema, prurito e orticaria		
Patologie epatobiliari			
Molto raro	Test della funzionalità epatica anomali, epatite		

Il trattamento a lungo termine con metformina è stato associato con una diminuzione dell'assorbimento della vitamina BI2, che molto raramente può risultare in una deficienza di vitamina BI2 (ad es., anaemia megaloblastica).
Sintomi gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita dell'appetito si verificano molto frequentemente durante l'inizio delle terapia e si risolvono spontaneamente in molti casi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. 4.9 Sovrado**saggio** <u>Canagliflozin</u> Sono generalmente ben tollerate le dosi singole di canagliflozin fino a 1.600 mg in soggetti sani, e canagliflozin 300 mg due volte al giorno per 12 settimane nei pazienti con diabete di tipo 2. Metformina Non è stata riscontrata ipoglicemia con dosi di metformina cloridrato fino a 85 g, sebbene in tali circostanze si sia manifestata acidosi lattica. Sovradosaggi elevati di metformina o fattori di rischio concomitanti possono portare ad acidosi lattica. L'acidosi lattica rappresenta un'emergenza medica e deve essere trattata in ospedale. Il metodo più efficace per rimuovere lattato e metformina cloridrato è l'emodialisi. <u>Terapia</u> In caso di sovradosaggio con Vokanamet, è ragionevole impiegare le usuali misure di supporto, ad es. rimuovere il materiale ancora presente nel tratto gastrointestinale, instaurare monitoraggio clinico e, se necessario, istituire misure cliniche sulla base dello stato clinico del paziente. Il metodo più efficace per rimuovere lattato e metformina è l'emodialisi. Canagliflozin è stato eliminato solo in modo trascurabile durante una sessione di emodialisi di 4 ore. Canagliflozin non è eliminabile con dialisi peritoneale. 5. PROPRIETÀ FARMA-COLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, associazione di ipoglicemizzanti orali. Codice ATC: A10BD16. Meccanismo d'azione Vokanamet associa due principi attivi ipoglicemizzanti con meccanismi d'azione differenti e complementari per migliorare il controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2: canagliflozin, un inibitore del trasportatore SGLT2 e metformina cloridrato, appartenente alla classe delle biquanidi. CANAGLIFLOZIN Il trasportatore SGLT2, espresso nei tubuli prossimali del rene, è responsabile della maggior parte del riassorbimento del glucosio filtrato dal lume tubulare. I pazienti diabetici hanno mostrato di avere un elevato riassorbimento renale di glucosio, che può contribuire alla persistenza di concentrazioni elevate di glucosio ematico. Canagliflozin è un inibitore attivo per via orale del SGLT2. Inibendo il SGLT2, canagliflozin riduce il riassorbimento del glucosio filtrato e abbassa la soglia renale per il glucosio (RTG), aumentandone così l'UGE e abbassando le elevate concentrazioni plasmatiche di glucosio nei pazienti con diabete di tipo 2 per mezzo di questo meccanismo insulino-indipendente. L'aumento dell'UGE con l'inibizione di SGLT2 si traduce anche in una diuresi osmotica, con un effetto diuretico che porta alla riduzione della pressione arteriosa sistolica; l'aumento di UGE determina una perdita di calorie e pertanto una riduzione del peso corporeo, come dimostrato negli studi su pazienti con diabete di tipo 2. L'azione di canagliflozin di aumento dell'UGE mediante la riduzione diretta del glucosio plasmatico è indipendente dall'insulina. Negli studi clinici con canagliflozin è stato osservato il miglioramento nella valutazione del modello omeostatico della funzionalità delle cellule beta (HOMA beta-cell) e della risposta di secrezione insulinica delle cellule beta provocata da un pasto misto. Negli studi di fase 3, la somministrazione di canagliflozin 300 mg prima del pasto ha determinato una riduzione delle variazioni della glicemia postprandiale maggiore di quella osservata con la dose di 100 mg. Questo effetto di canagliflozin alla dose di 300 mg può, in parte, essere dovuto all'inibizione locale di SGLT1 intestinale (un importante trasportatore intestinale del glucosio) correlata a concentrazioni elevate transitorie di canagliflozin nel lume intestinale prima dell'assorbimento del farmaco (canagliflozin è un inibitore del trasportatore SGLTI a bassa potenza). Gli studi non hanno rilevato malassorbimento di glucosio con canagliflozin. METFÓRMINA La metformina è una biguanide con effetti ipoglicemizzanti, che riduce i livelli di glucosio plasmatici sia basali sia post-prandiali. Essa non stimola la secrezione di insulina e perciò non produce ipoglicemia. La metformina cloridrato può agire tramite tre meccanismi: • riduzione della produzione di glucosio epatico tramite inibizione della gluconeogenesi e della glicogenolisi, • nel muscolo, aumentando la sensibilità all'insulina, migliorando a livello periferico la captazione e l'utilizzazione del glucosio, • ritardo dell'assorbimento intestinale di glucosio. La metformina stimola la sintesi di glicogeno intracellulare agendo sulla glicogeno sintetasi. La metformina aumenta la capacità di trasporto dei trasportatori di membrana del glucosio GLUT-1 e GLUT-4. Nell'uomo, indipendentemente dalla sua azione sulla glicemia, la metformina ha effetti favorevoli sul metabolismo lipidico. Ciò è stato osservato a dosi terapeutiche in studi clinici controllati, di medio o lungo termine: la metformina riduce il colesterolo totale, il colesterolo LDL ed i livelli di trigliceridi. <u>Effetti farmacodinamici di canagliflozin</u> Dopo dosi orali singole e multiple di canagliflozin somministrate a pazienti con diabete di tipo 2 sono state osservate diminuzioni dose-dipendenti di RTG e aumenti di UGE. Partendo da un valore iniziale di RTG di circa 13 mmol/L, la soppressione massima della RTG media delle 24 ore è stata osservata, con la dose di 300 mg/die, a circa 4 mmol/L a 5 mmol/L nei pazienti con diabete di tipo 2 negli studi di fase 1, suggerendo un basso rischio di ipoglicemia indotta dal trattamento. Nei soggetti con diabete di tipo 2 trattati con 100 o 300 mg di canagliflozin negli studi di fase 1, le riduzioni di RTG hanno portato ad aumenti di UGE che andavano da 77 g/die a 119 g/die; l'UGE osservata si traduce in una perdita da 308 kcal/die a 476 kcal/die. Le riduzioni di RTG e gli aumenti di UGE si sono mantenuti in un periodo di trattamento di 26 settimane nei pazienti con diabete di tipo 2. Sono stati osservati incrementi moderati (generalmente da <400 mL a 500 mL) del volume giornaliero di urina che si sono attenuati nel corso di alcuni giorni di somministrazione. L'escrezione urinaria di acido urico è stata aumentata transitoriamente da canagliflozin (del 19% rispetto al basale il giorno 1, e poi attenuandosi al 6% il giorno 2, e all'1% il giorno 13). Ciò è stato accompagnato da una prolungata riduzione della concentrazione sierica di acido urico di circa il 20%.

<u>Efficacia e sicurezza clinica</u> La co-somministrazione di canagliflozin e metformina è stata studiata in pazienti con diabete di tipo 2 inadeguatamente controllato con metformina da sola o in associazione ad altri ipoglicemizzanti. Non ci sono studi clini-

ci di efficacia condotti con Vokanamet; tuttavia, è stata dimostrata la bioequivalenza di Vokanamet a canagliflozin e metformina co-somministrati in compresse separate nei soggetti sani.

CANAGLIFLOZIN Un totale di 10.285 pazienti con diabete di tipo 2 hanno partecipato a nove studi clinici di efficacia e sicurezza, in doppio cieco, controllati, condotti per valutare gli effetti di canagliflozin sul controllo glicemico, includendo 5.151 pazienti trattati con canagliflozin in associazione a metformina. La distribuzione razziale dei pazienti che hanno ricevuto canagliflozin era: 72% Bianchi, 16% Asiatici, 4% Neri e 8% altri gruppi. Il 16% dei pazienti era ispanico. Circa il 58% dei pazienti era di sesso maschile. I pazienti avevano un'età media complessiva di 59,6 anni (range 21-96 anni); 3.082 pazienti avevano età ≥65 anni e 510 pazienti ≥75 anni. Il 58% dei pazienti aveva un indice di massa corporea (BMI) ≥30 kg/m2. Studi controllati verso placebo Canagliflozin è stato studiato in duplice terapia con metformina, duplice terapia con una sulfonilurea, triplice terapia con metformina ed una sulfonilurea, triplice terapia con metformina e pioglitazone, come terapia aggiuntiva con insulina e in monoterapia (tabella 3). In generale, canagliflozin ha fornito risultati di controllo glicemico clinicamente e statisticamente significativi (p<0,001) rispetto a placebo, che includono emoglobina glicosilata (HbA<sub>1c</sub>), la percentuale di pazienti che hanno raggiunto HbA<sub>1c</sub> <7%, variazione rispetto al basale della glicemia a digiuno (FPG) e 2 ore dopo il pasto (PPG). Inoltre si sono osservate riduzioni del peso corporeo e della pressione sistolica, rispetto a placebo.

Tabella 3: Risultati di efficacia in studi clinici controllati con placebo<sup>a</sup>

Duplice terapia con metformina (26 settimane)				
	Canagliflozin	Placebo +		
	100 mg (N=368)	300 mg (N=367)	metformina (N=183)	
HbA <sub>1c</sub> (%)				
Basale (media)	7,94	7,95	7,96	
Variazione dal basale (media aggiustata)	-0,79	-0,94	-0,17	
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-0,62 <sup>b</sup> (-0,76; -0,48)	-0,77 <sup>b</sup> (-0,91; -0,64)	N/A <sup>c</sup>	
Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA <sub>1c</sub> <7%	45,5 <sup>b</sup>	57,8 <sup>b</sup>	29,8	
Peso corporeo				
Basale (media) in kg	88,7	85,4	86,7	
Variazione % dal basale (media aggiustata)	-3,7	-4,2	-1,2	
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-2,5 <sup>b</sup> (-3,1; -1,9)	-2,9 <sup>b</sup> (-3,5; -2,3)	N/A <sup>c</sup>	

Triplice terapia con metformina e sulfonilure<sup>a</sup> (26 settimane)

	Canagliflozin + metformina e sulfonilurea		Placebo + metformina e
	100 mg (N=157)	300 mg (N=156)	sulfonilurea (N=156)
HbA <sub>1c</sub> (%)			
Basale (media)	8,13	8,13	8,12
Variazione dal basale (media aggiustata)	-0,85	-1,06	-0,13
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-0,71 <sup>b</sup> (-0,90; -0,52)	-0,92 <sup>b</sup> (-1,11; -0,73)	N/A <sup>c</sup>
Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA <sub>1c</sub> <7%	43,2 <sup>b</sup>	56,6 <sup>b</sup>	18,0
Peso corporeo			
Basale (media) in kg	93,5	93,5	90,8
Variazione % dal basale (media aggiustata)	-2,1	-2,6	-0,7
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-1,4 <sup>b</sup> (-2,1; -0,7)	-2,0 <sup>b</sup> (-2,7; -1,3)	N/A <sup>c</sup>

Terapia aggiuntiva con insulinad (18 settimane)				
	Canagliflozin + insulina			
	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	Placebo + insulina (N=565)	
HbA <sub>1c</sub> (%)				
Basale (media)	8,33	8,27	8,20	
Variazione dal basale (media aggiustata)	-0,63	-0,72	-0,01	
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 97,5%)	-0,65 <sup>b</sup> (-0,73; -0,56)	-0,73 <sup>b</sup> (-0,82; -0,65)	N/A <sup>c</sup>	
Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA <sub>1c</sub> <7%	19,8 <sup>b</sup>	24,7 <sup>b</sup>	7b 7,7	
Peso corporeo				
Basale (media) in kg	96,7	96,7	97,7	
Variazione % dal basale (media aggiustata)	-1,8	-2,3	0,1	
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 97,5%)	-1,9 <sup>b</sup> (-2,2; -1,5)	-2,4 <sup>b</sup> (-2,8; -2,0)	N/A <sup>c</sup>	

<sup>\*</sup>Popolazione intent-to-treat utilizzando l'ultima osservazione in studio prima di una terapia di emergenza glicemica. <sup>b</sup> p<0,001 versus placebo. <sup>c</sup> Non pertinente. <sup>d</sup> Canagliflozin in aggiunta all'insulina (con o senza altri ipoglicemizzanti).

Oltre agli studi presentati sopra, i risultati di efficacia sulla glicemia osservati in un sotto-studio di 18 settimane in duplice terapia con una sulfonilurea e in uno studio di 26 settimane in triplice terapia con metformina e pioglitazone sono stati generalmente simili a quelli osservati negli altri studi. Uno studio dedicato ha dimostrato che la co-somministrazione di canagliflozin alla dose di 50 mg e 150 mg due volte al giorno come duplice terapia con metformina ha prodotto risultati clinicamente e statisticamente significativi rispetto al placebo nel controllo glicemico, compreso l'HbA<sub>1c</sub>, la percentuale di pazienti che hanno raggiunto valori di HbA<sub>1c</sub> <7%, variazioni dal basale del FPG e nelle riduzioni di peso corporeo come mostrato nella tabella 4.

Tabella 4: Risultati di efficacia nello studio clinico controllato con placebo di canagliflozin due volte al giorno<sup>a</sup>

	Canagliflozin			
	50 mg due volte al giorno (N=93)	150 mg due volte al giorno (N=93)	Placebo (N=93)	
HbA <sub>1c</sub> (%)				
Basale (media)	7,63	7,53	7,66	
Variazione dal basale (media aggiustata)	-0,45	-0,61	-0,01	
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-0,44 <sup>b</sup> (-0,637; -0,251)	-0,60 <sup>b</sup> (-0,792; -0,407)	N/A <sup>c</sup>	
Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA <sub>1c</sub> <7%	47,8 <sup>d</sup>	57,1 <sup>b</sup>	31,5	
Peso corporeo				
Basale (media) in kg	90,59	90,44	90,37	
Variazione % dal basale (media aggiustata)	-2,8	-3,2	-0,6	
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-2,2 <sup>b</sup> (-3,1; -1,3)	-2,6 <sup>b</sup> (-3,5; -1,7)	N/A <sup>c</sup>	

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Popolazione *intent-to-treat* utilizzando l'ultimo studio osservazionale. <sup>b</sup> p<0,001 rispetto a placebo. <sup>c</sup> Non applicabile. <sup>d</sup> p=0,013 rispetto a placebo.

<u>Studi controllati verso farmaco attivo</u> Canagliflozin è stato posto a confronto con glimepiride in duplice terapia con metformina, e confrontato con sitagliptin in triplice terapia aggiunti a metformina ed una sulfonilurea (tabella 5). Canagliflozin 100 mg una volta al giorno in duplice terapia con metformina ha determinato riduzioni di HbA<sub>1c</sub> dal basale simili e la dose di 300 mg ha determinato riduzioni di HbA<sub>1c</sub> superiori (p<0,05) rispetto a glimepiride, dimostrando così la sua non-inferiorità. Una percentuale minore di pazienti trattati con canagliflozin 100 mg una volta al giorno (5,6%) e canagliflozin 300 mg una volta al giorno (4,9%) ha avuto almeno un evento di ipoglicemia nelle 52 settimane di trattamento, rispetto al gruppo trattato con glimepiride (34,2%). Nello studio che ha confrontato canagliflozin 300 mg una volta al giorno con sitagliptin 100 mg in triplice terapia con metformina ed una sulfonilurea, canagliflozin ha dimostrato una riduzione di HbA $_{1c}$  non-inferiore (p<0,05) e superiore (p<0,05) rispetto a sitagliptin. L'incidenza di episodi/ eventi di ipoglicemia con canagliflozin 300 mg una volta al giorno e sitagliptin 100 mg è sata 40,7% e 43,2%, rispettivamente. Sono stati osservati anche significativi miglioramenti del peso corporeo e riduzioni della pressione sistolica sia in confronto a glimepiride che a sitagliptin.

Tabella 5: Risultati di efficacia in studi clinici verso controllo attivo<sup>a</sup>

Confronto con glimepiride in duplice terapia con metformina (52 settimane)				
	Canagliflozin + metformina		Glimepiride	
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	(titolata) + metformina (N=482)	
HbA <sub>1c</sub> (%)				
Basale (media)	7,78	7,79	7,83	
Variazione dal basale (media aggiustata)	-0,82	-0,93	-0,81	
Differenza da glimepiride (media aggiustata) (IC 95%)	-0,01 <sup>b</sup> (-0,11; -0,09	-0,12 <sup>b</sup> (-0,22; -0,02)	N/A <sup>c</sup>	
Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA <sub>1c</sub> <7%	53,6	60,1	55,8	
Peso corporeo				
Basale (media) in kg	86,8	86,6	86,6	
Variazione % dal basale (media aggiustata)	-4,2	-4,7	1,0	
Differenza da glimepiride (media aggiustata) (IC 95%)	-5,2 <sup>b</sup> (-5,7; -4,7)	-5,7 <sup>b</sup> (-6,2 -5,1)	N/A <sup>c</sup>	

Confronto con sitagliptin in triplice terapia con metformina e sulfonilurea (52 settimane)

	Canagliflozin 300 mg + metformina e sulfonilurea (N=377)	Sitagliptin 100 mg + metformina e sulfonilurea (N=378)	
HbA <sub>1c</sub> (%)			
Basale (media)	8,12	8,13	
Variazione dal basale (media aggiustata)	-1,03	-0,66	
Differenza da sitagliptin (media aggiustata) (IC 95%)	-0,37 <sup>b</sup> (-0,50; -0,25)	N/A <sup>c</sup>	
Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA <sub>1c</sub> <7%	47,6	35,3	
Peso corporeo			
Basale (media) in kg	87,6	89,6	
Variazione % dal basale (media aggiustata)	-2,5	-0,3	
Differenza da sitagliptin (media aggiustata) (IC 95%)	-2,8 <sup>d</sup> (-3,3; -2,2)	N/A <sup>c</sup>	

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Popolazione *intent-to-treat* utilizzando l'ultima osservazione in studio prima di una terapia di emergenza glicemica. <sup>b</sup> p<0.05. <sup>c</sup> Non pertinente. <sup>d</sup> p<0.001.

<u>Popolazioni speciali</u> In due studi condotti in popolazioni speciali (pazienti anziani e pazienti con malattia cardiovascolare o ad alto rischio di malattia cardiovascolare), canagliflozin è stato aggiunto agli attuali trattamenti stabilizzati per il diabete (dieta, monoterapia o terapia di associazione). <u>Pazienti anziani</u> Un totale di 714 pazienti di età ≥55 e ≤80

anni (227 pazienti da 65 a <75 anni e 46 pazienti da 75 a ≤80) con inadequato controllo glicemico del trattamento antidiabetico corrente (medicinali ipoglicemizzanti e/o dieta ed esercizio fisico) hanno partecipato per 26 settimane a uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo. Sono state osservate variazioni dal basale statisticamente significative (p<0,001) dell'HbA<sub>1c</sub> rispetto al placebo, di -0,57% e -0,70% rispettivamente per 100 mg una volta al giorno e 300 mg una volta al giorno (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). <u>Clucosio plasmatico a digiuno</u> In quattro studi controllati verso placebo, il trattamento con canagliflozin in monoterapia o in terapia aggiuntiva con uno o due ipoglicemizzanti orali ha determinato variazioni medie di FPG dal basale, rispetto al placebo, comprese tra -1,2 mmol/L e -1,9 mmol/L per canagliflozin 100 mg una volta al giorno, e tra -1,9 mmol/L e -2,4 mmol/L per canagliflozin 300 mg una volta al giorno, rispettivamente. Queste riduzioni si sono mantenute per tutto il periodo di trattamento ed erano vicine al valore massimo già dopo il primo giorno di trattamento. <u>Glucosio postprandiale</u> Utilizzando un test di valutazione dopo un pasto misto, canagliflozin in monoterapia o in terapia aggiuntiva con uno o due ipoglicemizzanti orali ha ridotto la glicemia postprandiale (PPG) dal basale rispetto a placebo di un valore tra -1,5 mmol/L e -2,7 mmol/L per canagliflozin 100 mg una volta al giorno, e tra -2,1 mmol/L e -3,5 mmol/L per la dose di 300 mg una volta al giorno, in funzione della riduzione della concentrazione di glucosio preprandiale e delle ridotte variazioni di quello postprandiale. <u>Peso corporeo</u> Canagliflozin 100 mg e 300 mg una volta al giorno in duplice o triplice terapia aggiuntiva con metformina ha determinato riduzioni percentuali di peso corporeo statisticamente significative rispetto a placebo a 26 settimane. In due studi di 52 settimane controllati verso farmaco attivo che hanno confrontato canagliflozin con glimepiride e sitagliptin, le riduzioni percentuali medie sostenute e statisticamente significative del peso corporeo per canagliflozin in aggiunta a metformina sono state -4,2% per canagliflozin 100 mg una volta al giorno e -4,7% per canagliflozin 300 mg una volta al giorno, rispetto all'associazione glimepiride + metformina (1,0%), e -2,5% per canagliflozin 300 mg una volta al giorno in associazione a metformina ed una sulfonilurea in confronto a sitagliptin in associazione a metformina ed una sulfonilurea (0,3%). Un sottogruppo di pazienti (N=208) dello studio controllato in duplice terapia con metformina, sottoposti a densitometria a doppia energia (DXA) ed una tomografia computerizzata addominale (TC) per valutare la composizione corporea, ha dimostrato che circa i due terzi del peso perso con canagliflozin sono dovuti alla perdita di massa grassa, con perdita di quantità simili di grasso viscerale e sottocutaneo addominale. Duecentoundici (211) pazienti dello studio clinico nei pazienti anziani hanno partecipato ad un sottostudio sulla composizione corporea analizzata con DXA. Questo ha dimostrato che circa i due terzi del peso perso associato a canagliflozin rispetto a placebo sono dovuti alla perdita di massa grassa. Non ci sono state variazioni degne di nota della densità ossea nelle regioni trabecolari e corticali. Sicurezza cardiovascolare È stata condotta una metanalisi ad interim prestabilita degli eventi cardiovascolari giudicati come maggiori negli studi clinici di fase 2 e 3 in 9.632 pazienti con diabete di tipo 2, includendo 4.327 pazienti (44,9%) con malattia cardiovascolare o ad alto rischio per malattia cardiovascolare partecipanti ad uno studio cardiovascolare ancora in corso. L'hazard ratio per l'endpoint composito primario (tempo all'evento di morte cardiovascolare, ictus non fatale, infarto miocardico non fatale o angina instabile con necessità di ospedalizzazione) per canagliflozin (entrambe le dosi considerate insieme) versus la combinazione dei confronti attivi e placebo era di 0,91 (IC 95% 0,68-1,22); pertanto non c'è evidenza di un aumento del rischio cardiovascolare con canagliflozin rispetto ai confronti. I valori di hazard ratio erano simili per le dosi giornaliere di 100 mg e 300 mg. <u>Pressione arteriosa</u> In un analisi di quattro studi clinici di 26 settimane controllati verso placebo (N=2.313), il trattamento con canagliflozin 100 mg e 300 mg una volta al giorno ha determinato riduzioni medie della pressione sistolica rispettivamente di -3,9 mmHg e -5,3 mmHg, in confronto a -0,1 mmHg con placebo, ed un effetto minore sulla pressione diastolica, con variazioni medie di -2,1 mmHg e -2,5 mmHg, rispettivamente per canagliflozin 100 mg e 300 mg una volta al giorno, in confronto a -0,3 mmHg con placebo. Non c'è stata variazione degna di nota nella frequenza cardiaca. Pazienti con HbA<sub>1c</sub> <u>basale compresa tra >10% e ≤12%</u> Un sottostudio sui pazienti con HbA<sub>1c</sub> basale da >10% a ≤12% con canagliflozin in monoterapia ha fatto registrare riduzioni dal basale di HbA<sub>1c</sub> (non aggiustato con placebo) del -2,13% e -2,56% rispettivamente per canagliflozin 100 mg e 300 mg una volta al giorno. METFORMINA Uno studio prospettico randomizzato (UKPDS) ha stabilito i benefici a lungo termine del controllo intensivo del glucosio ematico nel diabete di tipo 2. L'analisi dei risultati riguardanti i pazienti in sovrappeso trattati con metformina dopo fallimento della sola dieta ha mostrato: • una riduzione significativa del rischio assoluto di ogni complicanza correlata al diabete nel gruppo trattato con metformina (29,8 eventi/1.000 pazienti-anno) rispetto alla sola dieta (43,3 eventi/1.000 pazienti-anno), p=0,0023, e verso i gruppi trattati con terapia combinata con sulfonilurea e monoterapia insulinica (40,1 eventi/1.000 pazienti-anno), p=0,0034, • una significativa riduzione del rischio assoluto di ogni tipo di mortalità correlata al diabete: metformina 7,5 eventi/1.000 pazienti-anno, sola dieta 12,7 eventi/1.000 pazienti-anno, p=0,017, • una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità globale: metformina 13,5 eventi/1.000 pazienti-anno rispetto alla sola dieta 20,6 eventi/1.000 pazienti-anno, (p=0,011), e rispetto ai gruppi trattati con terapia combinata con sulfonilurea e monoterapia insulinica 18,9 eventi/1.000 pazienti-anno (p=0,021), • una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto miocardico: metformina 11 eventi/1.000 pazienti-anno, sola dieta 18 eventi/1.000 pazienti-anno, (p=0,01). Popolazione pediatrica L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Vokanamet in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il diabete di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). 5.2 Proprietà farmacocinetiche VOKANAMET Studi di bioequivalenza in soggetti sani hanno dimostrato che le compresse combinate di Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg e 150 mg/1000 mg sono bioequivalenti alla co-somministrazione delle singole compresse di canagliflozin e metformina. La somministrazione di Vokanamet 150 mg/1000 mg con il cibo è risultata non modificare l'esposizione globale a canagliflozin. Non ci sono state modifiche nell'AUC di metformina; tuttavia, la concentrazione media sierica di picco di metformina era diminuita del 16% quando somministrata con il cibo. Un tempo ritardato nella concentrazione plasmatica di picco era osservata per entrambi i componenti (2 ore per canagliflozin e 1 ora per metformina) a stomaco pieno. Questi cambiamenti non sembrano essere clinicamente rilevanti. Poichè si raccomanda la somministrazione di metformina con il cibo al fine di ridurre l'incidenza di reazioni avverse grastrointestinali, è raccomandato di assumenre Vokanamet

con il cibo per ridurre l'intollerabilità gastrointestinale associata a metformina. CANAGLIFLOZIN La farmacocinetica di canagliflozin è essenzialmente simile nei soggetti sani e nei pazienti con diabete di tipo 2. Dopo somministrazione orale di una singola dose di 100 mg e 300 mg in soggetti sani, canagliflozin è stato rapidamente assorbito, raggiungendo la concentrazione plasmatica di picco (T<sub>max</sub> mediana) 1-2 ore post-dose. C<sub>max</sub> plasmatica ed AUC di canagliflozin aumentano in maniera proporzionale alla dose nel range da 50 a 300 mg. L'emivita terminale apparente ( $t_{1/2}$ ) (espressa come media  $\pm$  deviazione standard) era di 10,6 ± 2,13 ore e di 13,1 ± 3,28 ore per le dosi di 100 e 300 mg, rispettivamente. Lo steady-state è stato raggiunto dopo 4-5 giorni con la mono-somministrazione giornaliera di canagliflozin da 100 a 300 mg. Canagliflozin non mostra una farmacocinetica tempo-dipendente e l'accumulo plasmatico arriva al 36% dopo dosi multiple di 100 mg e 300 mg. Assorbimento La biodisponibilità media assoluta di canagliflozin è approssimativamente del 65%. La co-somministrazione di un pasto ad alto contenuto di grassi non ha effetto sulla farmacocinetica di canagliflozin; pertanto, canagliflozin può essere assunto con o senza il cibo (vedere paragrafo 4.2). Distribuzione Il volume medio di distribuzione (V<sub>d</sub>) di canagliflozin allo steady-state dopo una singola infusione endovenosa in soggetti sani era di 119 litri, suggerendo una vasta distribuzione nei tessuti. Canagliflozin si lega in modo importante alle proteine plasmatiche (99%), principalmente all'albumina. Il legame proteico è indipendente dalle concentrazioni plasmatiche di canagliflozin. Il legame alle proteine plasmatiche non è alterato in modo significativo nei pazienti con compromissione renale o epatica. <u>Biotrasformazione</u> La O-glucuronidazione è la principale via metabolica di eliminazione di canagliflozin, operata principalmente da UGT1A9 e UGT2B4 che producono due metaboliti inattivi O-glucuronidati. Nell'uomo il metabolismo di canagliflozin mediato dal CYP3A4 (ossidativo) è minimo (circa il 7%). Negli studi in vitro, canagliflozin non ha inibito i citocromi P450 CYP1A2,CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, o CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, nè indotto CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 a concentrazioni maggiori di quelle terapeutiche. Non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti sul CYP3A4 in vivo (vedere paragrafo 4.5). Eliminazione Dopo una singola dose orale di [4C] canagliflozin nei soggetti sani, il 41,5%, 7,0% e 3,2% della dose radioattiva somministrata è stata ritrovata nelle feci rispettivamente come canagliflozin, un metabolita idrossilato e un metabolita O-glucuronide. La circolazione enteroepatica di canagliflozin è trascurabile. Circa il 33% della dose radioattiva somministrata è stata escreta nell'urina, principalmente come metaboliti O-glucuronide (30,5%). Meno dell'1% della dose è escreto come canagliflozin immodificato nell'urina. La clearance renale di canagliflozin 100 e 300 mg va da 1,30 mL/min a 1,55 mL/min. Canagliflozin è una sostanza a lenta eliminazione, con una clearance sistemica media di circa 192 mL/min dopo somministrazione endovenosa nei soggetti sani. <u>Popolazioni speciali Pazienti con compromissione renale</u> Uno studio in aperto a singola dose ha valutato la farmacocinetica di canagliflozin 200 mg nei soggetti con vari gradi di compromissione renale (classificato in base alla CrCl con l'equazione di Cockroft-Gault) in confronto a soggetti sani. Lo studio includeva 8 soggetti con funzione renale normale (CrCl ≥ 80 mL/min), 8 soggetti con compromissione renale lieve (CrCl da 50 mL/min a < 80 mL/min), 8 soggetti con compromissione renale moderata (CrCl da 30 a < 50 mL/min), 8 soggetti con compromissione renale grave (CrCl < 30 mL/min) e anche 8 soggetti con ESRD in emodialisi. La  $C_{max}$  di canaglif $\tilde{l}$ ozin è risultata moderatamente aumentata del 13%, 29% e 29% rispettivamente nei soggetti con insufficienza renale lieve, moderata e grave, ma non nei soggetti emodializzati. Rispetto ai soggetti sani, l'AUC plasmatica di canagliflozin era aumentata di circa il 17%, 63% e 50% rispettivamente nei soggetti con compromissione renale lieve, moderata e grave, ma era simile per i soggetti ESRD e i soggetti sani. La rimozione di canagliflozin con emodialisi è trascurabile.

Pazienti con compromissione epatica Rispetto a soggetti con funzionalità epatica normale, i rapporti delle medie geometriche per C<sub>max</sub> e AUC<sub>∞</sub> di canagliflozin erano del 107% e 110% nei soggetti in classe Child-Pugh A (compromissione epatica lieve) e del 96% e 111% nei soggetti in classe Child-Pugh B (compromissione epatica moderata) dopo soministrazione di una singola dose di 300 mg di canagliflozin. Queste differenze non sono considerate clinicamente significative. Pazienti anziani (≥ 65 anni) In base a un'analisi di farmacocinetica di popolazione, l'età non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di canagliflozin (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

Popolazione pediatrica Non sono stati condotti studi per caratterizzare la farmacocinetica di canagliflozin nei pazienti pediatrici. <u>Altre popolazioni speciali</u> Farmacogenetica. Sia UGT1A9 e UGT2B4 sono soggetti a polimorfismi genetici. In una analisi aggregata di dati clinici, è stato osservato un aumento dell'AUC di canagliflozin del 26% nei portatori di UGT1A9\*1/\*3 e del 18% nei portatori di UGT2B4\*2/\*2. Non ci si aspetta che questi aumenti dell'esposizione di canagliflozin siano clinicamente rilevanti. L'effetto sugli omozigoti (UGT1A9\*3/\*3, frequenza < 0,1%) è probabilmente più marcato ma non è stato studiato. Genere, razza/etnia o indice di massa corporea non hanno avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di canagliflozin in un'analisi di farmacocinetica di popolazione. METFORMINA Assorbimento Dopo una dose orale di metformina cloridrato compressa, la C<sub>max</sub> è raggiunta in circa 2,5 ore (T<sub>max</sub>). La biodisponibilità assoluta di una compressa di metformina cloridrato da 500 mg o 850 mg è circa del 50-60% in soggetti sani. Dopo una dose orale la frazione non assorbita che si ritrova nelle feci risulta del 20-30%. Dopo somministrazione orale, l'assorbimento di metformina è saturabile ed incompleto. Si presume che la farmacocinetica di assorbimento di metformina sia non-lineare. Alle dosi e secondo la posologia raccomandate di metformina, le concentrazioni plasmatiche dello stato stazionario sono raggiunte entro 24-48 ore e generalmente sono inferiori a 1 microgrammo/ml. Negli studi clinici controllati, la C<sub>max</sub> non ha superato i 5 microgrammi/ml, anche alle dosi massime. Il cibo diminuisce la porzione e ritarda leggermente l'assorbimento di metformina. A seguito della somministrazione di una compressa da 850 mg, la concentrazione plasmatica al picco è risultata del 40% inferiore, l'AUC si è ridotta del 25% e il tempo al picco della concentrazione plasmatica si è prolungato di 35 minuti. Non è nota la rilevanza clinica di questa diminuzione. <u>Distribuzione</u> Il legame alle proteine plasmatiche è trascurabile. La metformina si distribuisce negli eritrociti. Il picco ematico è minore rispetto al picco plasmatico e compare approssimativamente con la stessa tempistica. Gli eritrociti rappresentano con estrema probabilità un compartimento di distribuzione secondario. Il  $V_d$  medio è risultato variabile tra 63 e 276 litri. Biotrasformazione La metformina viene escreta immodificata nelle urine. Nell'uomo non sono stati identificati metaboliti. Eliminazione La clearance renale della metformina è > 400 ml/ min ed indica che la metformina cloridrato viene eliminata per filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. A seguito di una dose orale, l'emivita apparente terminale di eliminazione è di circa 6,5 ore. Quando la funzione renale è compromessa, la clearance renale è diminuita in proporzione a quella della creatinina e quindi l'emivita di eliminazione è prolungata, con il consequente aumento dei livelli di metformina nel plasma. Popolazione pediatrica Studio a dose singola: dopo dosi singole di metformina cloridrato 500 mg, i pazienti pediatrici hanno mostrato un profilo farmacocinetico simile a quello osservato negli adulti sani. Studio a dosi multiple: i dati sono ristretti ad un solo studio. Dopo dosi ripetute di 500 mg due volte al giorno per 7 giorni in pazienti pediatrici il picco di C<sub>max</sub> e AUC<sub>0-t</sub> erano ridotti rispettivamente di circa 33% e 40 %, rispetto ai diabetici adulti che hanno ricevuto dosi ripetute di 500 mg due volte al giorno per 14 giorni. Dato che la dose è titolata singolarmente sulla base del controllo glicemico, questo dato è di rilevanza clinica limitata. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** <u>Canagliflozin</u> I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità. Canagliflozin non ha mostrato effetti sulla fertilità e sullo sviluppo iniziale dell'embrione nei ratti esposti a dosi fino a 19 volte superiori alla dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD). In uno studio sullo sviluppo embrio-fetale nei ratti, sono stati osservati dei ritardi nell'ossificazione delle ossa del metatarso ad esposizioni sistemiche 73 volte e 19 volte più alte rispetto l'esposizione clinica alle dosi di 100 mg e 300 mg. Non è noto se i ritardi dell'ossificazione possono essere attribuiti agli effetti di canagliflozin sull'omeostasi del calcio osservati nei ratti adulti. In uno studio sullo sviluppo pre- e postnatale, canagliflozin somministrato in ratti femmina dal giorno 6 di gestazione al giorno 20 di allattamento ha provocato aumenti di peso corporeo nella prole maschile e femminile a dosi tossiche per le madri > 30 mg/kg/die (esposizioni a canagliflozin ≥ 5,9 volte superiori a quella della MHRD). La tossicità materna era limitata a una diminuita crescita del peso corporeo. Uno studio condotto sui ratti giovani, ai quali è stato somministrato canagliflozin dal giorno 1 al giorno 90 postnatale, non ha mostrato un aumento della sensibilità rispetto agli effetti osservati nei ratti adulti. Tuttavia, è stata osservata la dilatazione delle pelvi renali con un livello senza effetti avversi osservabili (NOEL) ad esposizioni, rispettivamente, 2,4 volte e 0,6 volte l'esposizione clinica alle dosi di 100 mg e 300 mg, e non vi è stata inversione completa entro il periodo di recupero di circa un mese. Riscontri renali persistenti nei ratti giovani possono essere probabilmente attribuiti alla ridotta capacità del rene in sviluppo del ratto a gestire gli aumentati volumi di urina dovuti a canagliflozin, in quanto la maturazione funzionale del rene del ratto continua fino alle 6 settimane di età. In uno studio di 2 anni, canagliflozin non ha aumentato l'incidenza di tumori in topi maschi e femmine alle dosi di 10, 30 e 100 mg/kg. La dose più alta di 100 mg/kg, ha causato un'AUC fino a 14 volte quella dopo esposizione alla dose clinica di 300 mg. Canagliflozin ha aumentato l'incidenza di tumori nelle cellule di Leydig testicolari nei ratti maschi a tutte le dosi testate (10, 30 e 100 mg/kg); la dose più bassa, di 10 mg/kg, ha prodotto un'AUC di circa 1,5 volte l'esposizione alla dose clinica di 300 mg. Dosi alte di canagliflozin (100 mg/kg) in ratti maschi e femmine hanno aumentato l'incidenza di feocromocitomi e tumori renali tubulari. La NOEL di 30 mg/kg/die per feocromocitomi e tumori renali tubulari è circa 4,5 volte l'AUC dopo esposizione alla dose clinica giornaliera di 300 mg. Sulla base degli studi preclinici e clinici meccanicistici, i tumori alle cellule di Leydiq, quelli renali tubulari e il feocromocitoma sono considerati ratto-specifici. I tumori renali tubulari e i feocromocitomi indotti da canagliflozin nei ratti sembrano essere causati da malassorbimento dei carboidrati in consequenza dell'attività inibitoria intestinale su SGLT1 da parte di canagliflozin nell'intestino dei ratti; gli studi clinici meccanicistici non hanno dimostrato malassorbimento dei carboidrati nell'uomo a dosi di canagliflozin fino a 2 volte la dose massima clinicamente raccomandata. I tumori alle cellule di Leydig sono associati ad un aumento dell'ormone luteinizzante (LH), che è un meccanismo noto di formazione del tumore a cellule di Leydiq nel ratto. In uno studio clinico di 12 settimane non c'è stato incremento di LH non stimolato nei pazienti di sesso maschile trattati con canagliflozin. Metformina Dati preclinici relativi a metformina basati su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva, non rivelano particolari rischi per l'uomo. Valutazione del rischio ambientale: non è previsto alcun impatto ambientale dall'uso clinico di entrambe le sostanze attive, canagliflozin o metformina, presenti in Vokanamet. Canagliflozin/Metformina In uno studio sullo sviluppo embrio-fetale nei ratti, metformina da sola (300 mg/kg/giorno) ha causato ossificazione assente/incompleta, mentre con canagliflozin da solo (60 mg/kg/giorno) non si sono avuti effetti. Quando è stato somministrato canagliflozin/metformina alla dose 60/300 mg/kg/giorno (livelli di esposizione pari a 11 e 13 volte l'esposizione clinica per canagliflozin e metformina, rispettivamente, alle dosi 300/2000 mg), gli effetti sono stati più pronunciati rispetto alla sola metformina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE 6.1 Elenco degli eccipienti Vokanamet 50 mg/850 mg Nucleo della compressa Cellulosa microcristallina Ipromellosa Croscarmellosa sodica Magnesio stearato Film di rivestimento 50 mg/850 mg: Macrogol (3350) Alcol polivinilico Talco Titanio diossido (EI71) Ossido di ferro rosso (EI72) Ossido di ferro nero (E172) Vokanamet 50 mg/1000 mg Nucleo della compressa Cellulosa microcristallina Ipromellosa Croscarmellosa sodica Magnesio stearato Film di rivestimento 50 mg/1000 mg: Macrogol (3350) Alcol polivinilico Talco Titanio diossido (EI71) Ossido di ferro giallo (E172) Ossido di ferro rosso (E172) Vokanamet 150 mg/850 mg Nucleo della compres-

sa Cellulosa microcristallia Ipromellosa Croscarmellosa sodica Magnesio stearato Film di rivestimento 150 mg/850 mg: Macrogol (3350) Alcol polivinilico Talco Titanio diossido (E171) Ossido di ferro giallo (E172) **Vokanamet 150 mg/1000 mg** <u>Nucleo della compressa</u> Cellulosa microcristallina Ipromellosa Croscarmellosa sodica Magnesio stearato Film di <u>rivestimento</u> 150 mg/1000 mg: Macrogol (3350) Alcol polivinilico Talco Titanio diossido (E171) Ossido di ferro rosso (E172) Ossido di ferro nero (E172) **6.2 Incompatibilità** Non pertinente. 6.3 Periodo di validità 2 anni. 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. 6.5 Natura e contenuto del contenitore Flacone in HDPE con chiusura a prova di bambino, sigillo ad induzione e dessiccante. I flaconi contengono 20 o 60 compresse rivestite con film. Confezioni: 1 x 20 compresse rivestite con film  $1 \times 60$  compresse rivestite con film  $180 \times 60$  compresse rivestite con film. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento Nessuna istruzione particolare. 7. TITOLARE **DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgio 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIO-NE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO Vokanamet 50 mg/850 mg EU/1/14/918/001 (20 compresse) EU/1/14/918/002 (60 compresse) EU/1/14/918/003 (180 compresse) Vokanamet 50 mg/1000 mg EU/1/14/918/004 (20 compresse) EU/1/14/918/005 (60 compresse) EU/1/14/918/006 (180 compresse)

Vokanamet 150 mg/850mg EU/1/14/918/007 (20 compresse) EU/1/14/918/008 (60 compresse) EU/1/14/918/009 (180 compresse) Vokanamet 150 mg/1000 mg EU/1/14/918/010 (20 compresse) EU/1/14/918/011 (60 compresse) EU/1/14/918/012 (180 compresse) **9.**DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE Data di

prima autorizzazione: 23 Aprile 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

08/2015

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu/.

VOKANAMET™ (canaglifozin/metformina) 50 mg/850 mg - Compressa rivestita con film 60 compresse

Classe di rimborsabilità: A

Prezzo al pubblico (I.V.A. inclusa): € 73,51

VOKANAMET™ (canaglifozin/metformina) 50 mg/1000 mg - Compressa rivestita con

60 compresse

Classe di rimborsabilità: A.

Prezzo al pubblico (I.V.A. inclusa): € 73,51.

VOKANAMET™ (canaglifozin/metformina) 150 mg/850 mg - Compressa rivestita con film

60 compresse

Classe di rimborsabilità: A.

Prezzo al pubblico (I.V.A. inclusa): € 109,17.

VOKANAMET™ (canaglifozin/metformina) 150 mg/1000 mg - Compressa rivestita con film

60 compresse

Classe di rimborsabilità: A.

Prezzo al pubblico (I.V.A. inclusa): € 109,17.

Regime di fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - Internista - Endocrinologo - Geriatra (RRL).

Prescrizione del medicinale soggetta a diagnosi - piano terapeutico (PT)

Indicazioni rimborsate come da piano terapeutico (PT)







Riduce l'HbA<sub>1c</sub>, con un basso rischio di ipoglicemia <sup>2</sup>

Determina una perdita di peso corporeo <sup>1,2</sup> Diminuisce la pressione arteriosa <sup>1,2</sup>



\* FORXIGA è indicato in pazienti adulti, a partire dai 18 anni di età, con diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo glicemico come: <sup>1</sup>

**Monoterapia:** quando la dieta e l'esercizio fisico non forniscono da soli un controllo adeguato della glicemia nei pazienti nei quali l'impiego di metformina è ritenuto inappropriato a causa di intolleranza.

**Terapia di associazione aggiuntiva (add-on):** in associazione con altri medicinali ipoglicemizzanti inclusa l'insulina, quando questi insieme a dieta ed esercizio fisico non forniscono un controllo adeguato della glicemia.

\*\* FORXIGA 10 mg, una volta al giorno, indipendentemente dai pasti. 1

1. FORXIGA – Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. 2. EMDAC background document. Disponibile online: http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm378079.pdf.





Sistema per l'autocontrollo della glicemia













# Semplicemente Menarini

Chiedi consiglio al tuo medico o al tuo farmacista di fiducia.



