

# Accu-Chek Mobile: pratico, per la vita di tutti i giorni.



## Accu-Chek Mobile: test della glicemia pratico perché tutto-in-uno e senza strisce.

- 50 test su nastro a scorrimento automatico.
- Nessuna striscia o lancetta da maneggiare e smaltire dopo l'uso.
- Pungidito integrato Accu-Chek FastClix con cilindro caricatore da 6 lancette e tecnologia Clixmotion per ridurre al minimo il dolore.
- Tempo di misurazione: 5 secondi.
- Grafici integrati, visualizzabili su PC senza software da installare.

Numero Verde  
800-822189

Numero Verde per avere assistenza tecnica sull'utilizzo dei prodotti della linea Accu-Chek e per richiedere la sostituzione gratuita degli strumenti in garanzia.

**ACCU-CHEK®**



Ora che ho  
LA TUA  
attenzione

Per i tuoi pazienti con diabete che necessitano un trattamento insulinico basale

Abasaglar® è indicato per il trattamento del diabete mellito in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età.<sup>1</sup>

**PARLIAMO DI ABASAGLAR**, la nuova **insulina glargine** dell'Alleanza tra Boehringer Ingelheim e Lilly. Abasaglar è la **prima insulina biosimilare** in ambito diabetologico e rappresenta l'ultima di una lunga serie di nuove opzioni terapeutiche che l'Alleanza tra Boehringer Ingelheim e Lilly ha reso disponibili per i pazienti con diabete di tipo 1 e tipo 2. Abasaglar è insulina glargine con un **provato profilo di efficacia e sicurezza**<sup>2,3</sup>, disponibile in una **nuova KwikPen** (device preriempito): una penna facile da usare<sup>4</sup> e accurata nel dosaggio<sup>5</sup>. Abasaglar è anche disponibile in cartuccia per penna ricaricabile. Con Abasaglar, Boehringer Ingelheim e Lilly rendono disponibile una soluzione terapeutica efficace e sicura per i pazienti con diabete, servizi e materiali educazionali dedicati, contribuendo a ridurre i costi di trattamento<sup>6</sup>.



Classe di rimborsabilità: A - RR

Prezzo al pubblico: Abasaglar KwikPen 3 ml 5 pen € 67,24

1. RCP Abasaglar - Riassunto delle caratteristiche di prodotto - 2. Blevins TC et al. Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine compared with insulin glargine (Lantus®) in patients with type 1 diabetes in a randomized controlled trial: the ELEMENT 1 study. Diabetes Obes Metab. 2015 Aug;17(8):726-33. - 3. Rosenstock J1 et al. Similar efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus®) in patients with type 2 diabetes who were insulin-naïve or previously treated with insulin glargine: a randomized, double-blind controlled trial (the ELEMENT 2 study). Diabetes Obes Metab. 2015 Aug;17(8):734-41. - 4. Schwartz Set al. Humalog KwikPen: An insulin-injecting pen designed for ease of use Expert Review of Medical Devices 2010;7: 735-43 - 5. Tenore GC. Accuratezza della dose, facilità d'uso e preferenza del paziente: risultati di uno studio di simulazione che ha comparato tre penne pre-riempite con analoghi rapidi dell'insulina. Beyond Glycemia 2014;n/a: 1-17 - 6. DeVries JH, Gough SC, Kiljanski J, et al. Biosimilar insulins: a European perspective Diabetes Obesity and Metabolism 2015;17: 445-51



abasaglar®  
insulina glargine

[www.diabete-rivistamedia.it](http://www.diabete-rivistamedia.it)



Seguici su [www.facebook.com/pacini medicina](http://www.facebook.com/pacini medicina)

#### 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 Srl  
Via A. Gherardesca 1 • 56121 Pisa  
Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300  
info@pacinieditore.it • [www.pacini medicina.it](http://www.pacini medicina.it)

#### Marketing Dept Pacini Editore Medicina

##### Andrea Tognelli

Medical Project - Marketing Director  
Tel. 050 3130255 • [atognelli@pacinieditore.it](mailto:atognelli@pacinieditore.it)

##### Fabio Poponcini

Sales Manager • Tel. 050 3130218 • [fpoponcini@pacinieditore.it](mailto:fpoponcini@pacinieditore.it)

##### Alessandra Crosato

Junior Sales Manager • Tel. 050 31 30 239 • [acrosato@pacinieditore.it](mailto:acrosato@pacinieditore.it)

##### Manuela Mori

Advertising Manager • Tel. 050 3130217 • [mmori@pacinieditore.it](mailto:mmori@pacinieditore.it)

#### Redazione

##### Lucia Castelli

Tel. 050 3130224 • [lcastelli@pacinieditore.it](mailto:lcastelli@pacinieditore.it)

#### Grafica e impaginazione

##### Massimo Arcidiacono

Tel. 050 31 30 231 • [marcidiacono@pacinieditore.it](mailto:marcidiacono@pacinieditore.it)

#### Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

© Copyright by Pacini Editore Srl • Pisa

PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl - Marzo 2016.

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 da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, [segreteria@aidro.org](mailto:segreteria@aidro.org), <http://www.aidro.org>. I 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.

ISSN 2037-6618

## EDITORIALE

Il rinascimento della glicemologia

A. Ceriello..... 1

## SEZIONE DI FORMAZIONE PER L'AUTOVALUTAZIONE

### aggiornamento

Paratormone: clinica tradizionale e nuovi sviluppi in campo cardiovascolare

M. Bevilacqua..... 3

### governo clinico

Un approccio clinico sostenibile alla gestione delle epatopatie nel diabete mellito

R. Mantì ..... 8

### pratica professionale

Appropriatezza prescrittiva e aderenza terapeutica. Criticità dell'attuale Nota 13: focus on l'audit in Medicina Generale

Studio su 760 pazienti ad alto rischio cardiovascolare

L. Giordano, C. Romano, M. Troisi, G. Merlino..... 14

## CASO CLINICO

La vitamina D come amplificatore degli effetti della terapia dell'osteoporosi

A. Catalano..... 19

## REPORT CONGRESSI E CONVEGNI

32° Congresso Nazionale SIMG

G. Medea..... 22

## PAGINA PAZIENTE

Mi han trovato il fegato "grasso"...

C.B. Giorda..... 23

## TUTTO DIABETE

Efficacia e sicurezza a lungo termine di exenatide a rilascio prolungato in paziente affetta da diabete mellito tipo 2 e sindrome metabolica

F. Caraffa..... 26

Ottima risposta alla terapia con GLP-1 long-acting in paziente diabetica da circa 20 anni

E. Chebat ..... 29

Exenatide LAR al fallimento della terapia orale: vantaggi in termini di peso

G. De Felice..... 31

## NOTIZIE DAL MONDO DEL FARMACO

Nuove frontiere nella terapia del diabete mellito tipo 2

Analoghi dell'insulina e analoghi del GLP-1 in terapia combinata o nella stessa iniezione: razionale, meccanismo d'azione e recenti dati di letteratura

A. Magistro, A. Gandolfi, M. Currao, L.D. Monti, P.M. Piatti ..... 33

## SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE

Risposte ai precedenti questionari, 2015, vol. 15, n. 4..... 39

# MEDIA

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

**www.diabete-rivistamedia.it**



**SIMG**

SOCIETÀ ITALIANA DI  
MEDICINA GENERALE  
E DELLE CURE PRIMARIE



**Videogallery  
Documenti ufficiali  
Report Convegni**



**Tutto open access**



**Iscriviti alla e-newsletter**



seguici su

**www.facebook.com/pacinimedicina**

*disponibile la APP gratuita*



**PACINI  
EDITORE  
MEDICINA**

*Dal 2001 accanto ai Medici che curano il diabete*

# Il Rinascimento della Glicemologia

**Antonio Ceriello**

*Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain  
e IRCCS Multimedica, Sesto San Giovanni, Milano, Italia*

---

## Parole chiave

**Malattia Cardiovascolare  
Emoglobina Glicata  
Glicemologia**

Studi di intervento sia nel diabete tipo 1 sia tipo 2 hanno dimostrato che il controllo glicemico intensivo è efficace nel prevenire le complicanze microvascolari, mentre il suo effetto nel ridurre il rischio cardiovascolare richiede un tempo più lungo. Anni fa, dal punto di vista cardiovascolare, forse di parte, questo ha portato all'ipotesi che il diabete fosse di per sé una "malattia cardiovascolare", riducendo al minimo, implicitamente, il ruolo dell'iperglicemia come fattore causale della malattia cardiovascolare e la rilevanza del suo controllo per la riduzione del rischio cardiovascolare stesso. Il concetto di contributo marginale del controllo della glicemia sulla prevenzione cardiovascolare è stato ulteriormente rafforzato dalla prova che il controllo di ipertensione e dislipidemia è quantitativamente più efficace rispetto al controllo dell'iperglicemia e dai risultati deludenti di tre ampi studi (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes – ACCORD*, *Action in Diabetes and Vascular Disease – ADVANCE* e *Veterans' Administration Diabetes Trial – VADT*) sugli effetti del controllo glicemico stretto sul rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete tipo 2. Sulla base di queste osservazioni, si potrebbe essere tentati di trarre la conclusione che la necessità di raggiungere un controllo ottimale del glucosio ha perso il suo fascino.

Tuttavia, strategie di controllo intensivo della glicemia nei pazienti con gli agenti tradizionali, tra cui insulina e sulfonilurea, potrebbero essere state non corrette, soprattutto per quanto riguarda il rischio di grave ipoglicemia che era maggiore nei pazienti in stretto controllo. Com'è noto l'ipoglicemia è oggi ritenuta indipendentemente associata a un più alto rischio cardiovascolare. Inoltre, degno di nota, nel VADT, dopo 10 anni di follow-up, i pazienti che sono stati assegnati al controllo glicemico intensivo hanno avuto un minor numero di eventi cardiovascolari maggiori rispetto a quelli assegnati alla terapia standard.

L'emoglobina glicata ( $HbA_{1c}$ ), la misura integrata della glicemia media degli ultimi 2-3 mesi, è il marcatore più importante del controllo del glucosio ed è comunemente utilizzato per valutare l'efficacia del trattamento del diabete. Anche se diversi studi hanno stabilito il rapporto tra media delle glicemie e livelli di  $HbA_{1c}$ , l'inadeguatezza dell'uso di  $HbA_{1c}$  come unico indicatore del controllo glicemico è emerso di recente dai dati del registro nazionale svedese del diabete tipo 1. I pazienti con un'ottimale  $HbA_{1c} \leq 6,9\%$  hanno comunque avuto un rischio di morte, per qualsiasi causa o per cause cardiovascolari, che è stato due volte più alto rispetto ai controlli non diabetici. Dal momento che il diabete tipo 1 è un modello di malattia caratterizzato essenzialmente dall'iperglicemia, con contributo marginale di obesità, ipertensione e ipercolesterolemia tipici del tipo 2, l'aumento del rischio di morte nei pazienti che hanno un buon controllo glicemico rimane inspiegabile.

---

## Indirizzo per la corrispondenza

ANTONIO CERIELLO  
antonio.ceriello@hotmail.it

Il concetto di iperglicemia è recentemente cambiato e sarebbe più opportuno considerare i diversi tipi e sfaccettature dell'iperglicemia. L'iperglicemia postprandiale è stata proposta come un fattore di rischio indipendente per malattia cardiovascolare. Questa ipotesi non è ancora stata completamente dimostrata; tuttavia, non vi è dubbio che il controllo dell'iperglicemia postprandiale è obbligatorio al fine di ottenere valori di HbA<sub>1c</sub> ottimali. Anche la variabilità della glicemia sta emergendo come un fattore di rischio indipendente per la malattia cardiovascolare, in persone sia con sia senza diabete. Il concetto di variabilità della glicemia è composto, poiché introduce la nozione che più fluttuazioni della glicemia nello stesso individuo potrebbero essere più dannose sia di un episodio distinto di iperglicemia acuta che di una condizione di iperglicemia prolungata cronica. Inoltre, un episodio di ipoglicemia, ricorrente o isolato, è anche una delle componenti della variabilità della glicemia: a questo proposito, è da notare la recente dimostrazione che l'iperglicemia che segue l'ipoglicemia provoca un effetto ischemia-riperfusion, agendo a sua volta, come ulteriore fattore di rischio cardiovascolare.

È chiaro che in questo scenario l'HbA<sub>1c</sub> rappresenta solo un aspetto del controllo glicemico e come la gestione dell'iperglicemia, oggi, sia più impegnativa rispetto al passato. Un moderno, aggiornato, approccio al controllo glicemico, infatti, deve concentrarsi non solo a raggiungere e mantenere il miglior livello di HbA<sub>1c</sub>, ma a ottenere questo risultato riducendo l'iperglicemia postprandiale e la variabilità glicemica, evitando ipoglicemia. Questa sfida può essere affrontata con terapie migliori e strumentazione più semplice per il monitoraggio della glicemia. In una certa misura, questa è una rinascita della "Glicemologia", la scienza della misurazione e dell'interpretazione dei valori di glucosio, il "core" della diabetologia.

## Bibliografia di riferimento

- Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al. *The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study*. BMJ 2010;340:b4909.
- Ceriello A. *Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: is the debate (finally) ending?* Diabetes Res Clin Pract 2012;97:1-2.
- Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, et al. *Postprandial glucose regulation and diabetic complications*. Arch Intern Med 2004;16:2090-95.
- Ceriello A, Kilpatrick ES. *Glycemic variability: both sides of the story*. Diabetes Care 2013;36(Suppl 2): S272-75.
- Ceriello A, Novials A, Ortega E, et al. *Evidence that hyperglycemia after recovery from hypoglycemia worsens endothelial function and increases oxidative stress and inflammation in healthy control subjects and subjects with type 1 diabetes*. Diabetes 2012;61:2993-97.
- Frontoni S, Di Bartolo P, Avogaro A, et al. *Glucose variability: an emerging target for the treatment of diabetes mellitus*. Diabetes Res Clin Pract 2013;102:86-95.
- Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. *Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association*. Circulation 1999;100:1134-46.
- Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, et al. *Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes*. N Engl J Med 2014;371:1972-82.
- Nathan DM1, Kuenen J, Borg R, et al.; A1c-Derived Average Glucose Study Group. *Translating the A1C assay into estimated average glucose values*. Diabetes Care 2008;31:1473-8.
- Skyler JS1, Bergenstal R, Bonow RO, et al.; American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. *Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes trials*. Diabetes Care 2009;32:187-92.

# Paratormone: Clinica Tradizionale e nuovi Sviluppi in Campo Cardiovascolare

**Maurizio Bevilacqua**

*SSD di Endocrinologia e Diabetologia,  
ASST-Fatebenefratelli Sacco, Milano*

## Parole chiave

Iperparatiroidismo  
Diagnosi differenziale  
Klotho

Scopo di quest'articolo è valutare criticamente le più recenti acquisizioni nel controllo della secrezione di paratormone (PTH) e di aggiornare il lettore sulle acquisizioni recentissime di letteratura che legano la secrezione del PTH al sistema Klotho.

Il PTH è un ormone di 84 aminoacidi secreto dalle 4 ghiandole paratiroidi (è rarissima una sua secrezione paraneoplastica extra-paratiroidica). Il PTH partecipa fundamentalmente al mantenimento di normali livelli di calcio circolante. Infatti la variabile dipendente del sistema di omeostasi del calcio è la calcemia espressa come calcio-ione.

A tal scopo, in presenza di inadeguati apporti alimentari di calcio, presenti in tutte le popolazioni finora osservate, anche a livello paleolitico, il sistema si è sviluppato nel corso dell'evoluzione, in modo da mantenere livelli normali e stabili di calcio-ione nel sangue e nei liquidi interstiziali attraverso continui aggiustamenti dell'assorbimento intestinale, del riassorbimento renale e della mobilizzazione del calcio contenuto nell'osso:

- a **livello intestinale** il PTH favorisce il riassorbimento del calcio attraverso specifici recettori. Sempre a livello intestinale è attivo il sistema della vitamina D con entrambi i metaboliti (colecalfiferolo e 1,25 idrossicolecalfiferolo) che intervengono, seppur in maniera quantitativamente modesta, sull'assorbimento intestinale di calcio e fosforo. Come è noto l'idrossilazione del colecalfiferolo in 1,25 idrossicolecalfiferolo è parzialmente dipendente dall'azione del PTH, anche se del tutto recentemente si è dimostrata un'azione di idrossilazione del colecalfiferolo a livello delle stazioni linfonodali a opera di citochine nel sistema immunitario;
- a **livello renale** il PTH ha un potente effetto fosfaturico e favorisce il riassorbimento tubulare di calcio, per cui la valutazione della quantità urinaria di calcio escreta nelle 24 ore (in condizioni di equilibrio idrosalino, cioè in condizioni di non utilizzazione di diuretici dell'ansa o di infusioni di salina) è un parametro fondamentale per il riconoscimento di un'alterazione del metabolismo calcico;
- a **livello osseo** il PTH riconosce recettori sugli osteoblasti (ma non sugli osteoclasti). L'attivazione continua degli osteoblasti in presenza di livelli continuativamente elevati di PTH, quale si osservano nelle condizioni di iperparatiroidismo sia primario che secondario, provoca un aumento secondario dell'attivazione degli osteoclasti al fine di mobilizzare il calcio osseo per mantenere valori normali (iperparatiroidismo secondario) o elevati (iperparatiroidismo primario) di calcio-ione. La situazione è differente e il PTH dimostra un'azione anabolica in presenza di somministrazioni terapeutiche discontinue di PTH 1-34 (cioè in condizioni di impiego giornaliero di iniezioni di PTH 1-34, teriparatide, a scopo anabolizzante osseo).

## Indirizzo per la corrispondenza

MAURIZIO BEVILACQUA  
maurizio.bevilacqua@hsacco.it

## La regolazione della secrezione di PTH: ruolo del calcio

Poiché i livelli di calcio-ione sono la variabile dipendente del sistema di regolazione del metabolismo calcio-fosforo, la valutazione dei valori di calcio-ione va sempre fatta, a fronte di una misurazione dei livelli di PTH (quindi si raccomanda che nella valutazione periodica del metabolismo calcio-fosforo da impiegarsi in situazioni pre/post menopausali, nell'anziano maschio e in presenza di sospetto di malnutrizione/sarcopenia sia misurata sempre anche il PTH).

Avremo questi possibili scenari:

- calcio-ionizzato nel range basso della normalità: (1,15-1,20 mmol/mol) con livelli relativamente elevati di PTH (tipicamente da 80 a 120/130 pg/ml). Tipicamente siamo di fronte a un **iperparatiroidismo secondario** in genere dovuto a inadeguato apporto alimentare e/o malassorbimento intestinale di calcio (ad es. celiachia, malattia di Crohn). In questo caso la calciuria sarà diminuita rispetto ai valori normali che, ricordo, sono attorno ai 3-4 mg/kg di peso al giorno. Valori di calciuria bassi (10-80 mg/die) o addirittura al di sotto dei limiti di valutazione, non sono infrequenti in queste condizioni. La risoluzione del quadro biochimico è difficile in assenza di una guarigione della malattia di base: l'impiego di colecalciferolo (sempre associato a calcio) è solo parzialmente utile nel correggere il malassorbimento. Quando si trovano valori di 10-80 mg/die di calcio urinario, in assenza di chiare manifestazioni di patologie intestinali trattabili, l'anomalia di assorbimento non può essere corretta e il sistema mantiene quindi il suo equilibrio solo per l'attivazione del turn-over osseo. In questi casi il blocco del turn-over osseo per inibizione dell'osteoclastogenesi usando bisfosfonati o denosumab provocherà inevitabilmente problemi di ipocalcemia severa, il cui trattamento è problematico e riservato in ambito specialistico (impiego di calcitriolo e somministrazione di calcio anche per via parenterale). Il paziente sarà di esclusiva competenza specialistica;
- valori relativamente elevati di calcio-ionizzato (tipicamente: 1,40-1,50 mmol/mol) a fronte di valori elevati di PTH (da 80 a 180 pg/ml circa) indicano una situazione di: **iperparatiroidismo primario ipercalcemico lieve/ moderato**. La causa viene attualmente attribuita a una cattiva regolazione del calcio-ione sulla secrezione di PTH: la sede di questa mal regolazione trovasi a livello del cosiddetto *Calcium Sensing Receptor* nelle cellule paratiroidi dell'adenoma responsabile dell'ipersecrezione di PTH. Il paziente va indirizzato allo specialista endocrinologo;
- valori nel range alto del calcio-ione, ma ancora nella normalità (calcio-ionizzato 1,25-1,31 mmol/mol), a fronte di valori moderatamente elevati di PTH (80-110 pg/ml) sono indicativi di un **iperparatiroidismo primario cosiddetto normo/ipercalcemico**, entità nosografica che avrebbe tutte le complicanze dell'iperparatiroidismo ipercalcemico con-

cluso. Poiché le complicanze sono simili a quelle dell'iperparatiroidismo primario lieve/moderato, il paziente andrebbe indirizzato allo specialista endocrinologo per un tentativo di localizzazione dell'adenoma, che in questi casi è spesso molto problematica;

valori moderatamente elevati di calcio-ione (1,31-1,38 mmol/mol) a fronte di valori "normali" di PTH (30-50 pg/ml) suggeriscono la presenza di una **sindrome congenita denominata *Familial Benign Hypercalcemia (FBH)***, che entra in diagnosi differenziale con l'iperparatiroidismo primario moderatamente ipercalcemico e che non necessita di terapia chirurgica;

- valori moderatamente elevati di calcio-ione (1,32-1,40 mmol/mol) con valori di PTH moderatamente soppressi (5-15 pg/ml) suggeriscono la **presenza di un altro fattore che sostiene l'ipercalcemia**, ad esempio:
  - un fattore paraneoplastico (PTH *related protein*: PTH RP, a provenienza da organi legati al corpo ultimo branchiale, cioè da organi di pertinenza anche otorinolaringoiatrica);
  - altre sostanze (interleukina, mieloma multiplo) (Tab. I).

È opportuno ricordare che, in tutte le situazioni di cui sopra, una parte della quota di iperparatiroidismo può essere dovuta a una concomitante carenza di vitamina D; per cui a fronte di livelli relativamente diminuiti di 25 idrossicolecalciferolo nel sangue può essere utile una breve supplementazione di colecalciferolo (50.000 unità al mese per 1-2 mesi), al fine di "svelare" la quota di PTH all'interno delle patologie sopradette, legata a un deficit di vitamina D.

Come abbiamo accennato precedentemente, il calcio-ione ematico viene riconosciuto da un apposito recettore, situato sulle cellule paratiroidi (ma anche in altri organi: ad es. tubulo renale), denominato *Calcium Sensing Receptor* (CaSR). Nell'iperparatiroidismo primario (normo e ipercalcemico) l'alterazione del riconoscimento da parte del CaSR di normali quantità di calcio-ione sarebbe all'origine di una relativa insensibilità delle cellule paratiroidi a normali livelli di calcio-ione, con conseguente attivazione del sistema di mobilitazione del calcio che quindi prevede l'attivazione enzimatica del 25 idrossicolecalciferolo in 1,25 di-idrossicolecalciferolo, la mobilitazione del calcio osseo per aumento del turn-over e un aumento del riassorbimento di calcio renale (è solo a fronte di valori di calcio totale superiori ai 13-14 mg/dl che la capacità di riassorbimento del calcio a livello renale viene saturata, con conseguente aumento della calciuria e predisposizione alla calcolosi urinaria da ossalato di calcio).

## La regolazione della secrezione di PTH: fosforo

È noto che il PTH è il più potente agente fosfaturico anche se, recentemente, nel sistema di regolazione del fosfato è emerso il ruolo di un ormone solo fosfaturico prodotto dagli osteociti, denominato *Fibroblast Growth Factor 23* (FGF 23).



Tabella I.

	Calcio	Calciuria	PTH	Note
Iperparatiroidismo primario ipercalcemico lieve/moderato	↑	Normale	↑↑	Da adenoma paratiroidi
Iperparatiroidismo primario cosiddetto normo/ipercalcemico	Normale	Normale	↑	Da adenoma paratiroidi
Iperparatiroidismo secondario	Normale (nel range basso)	↓	↑	Per inadeguato apporto alimentare e/o malassorbimento intestinale di calcio. Attenzione uso bifosfonati o denosumab
Sindrome congenita denominata <i>Familial Benign Hypercalcemia</i> (FBH)	↑	Normale/bassa	Normale	
Presenza di un altro fattore che sostiene la ipercalcemia	↑	Normale	↓ (basso o soppresso)	Sindromi paraneoplastiche, interleukina, mieloma multiplo

La diretta regolazione da parte del fosforo della secrezione del PTH non è mai stata dimostrata: studi *in vitro* hanno evidenziato che solo elevatissimi livelli di fosforo al di fuori di qualsiasi liceità biologica sono in grado di innescare la secrezione di PTH su cellule isolate di paratiroidi.

La relazione tra fosforo e PTH è notevolmente mutata recentemente sulla base di due elementi:

- l'apprezzamento, in tutte le specie finora studiate, che la quantità di fosforo ingerito con la dieta viene rapidamente individuata a livello intestinale. Da qui parte un segnale che indica al rene l'arrivo del fosfato, in modo che il rene possa attrezzarsi prontamente (meno di un'ora) a espellere per via urinaria l'esatta quantità di fosfato ingerito in maniera e ciò indipendentemente dal PTH, in quanto il fenomeno è osservabile anche in animali paratiroidectomizzati. Questo sembra accadere a opera di un ormone o di una sostanza probabilmente presente nella mucosa duodeno-digiunale non ancora identificata. È interessante osservare che tale sostanza può essere trasmessa in cross-over ad altri animali in cui si manifesta la fosfaturia;
- l'identificazione di un sistema di regolazione del PTH da parte di recettori che riconoscono la presenza di fosfato alimentare a livello digiunale nel ratto e nell'uomo dopo gastrectomia.

In base a queste osservazioni, l'escrezione dell'apporto alimentare di fosfato verrebbe regolato tramite il suo riconoscimento a livello digiunale con l'aumento della secrezione di PTH e con l'innescamento del meccanismo intestinale PTH indipendente, per ora ancora ignoto (la scoperta di questa sostanza, probabilmente proteica, sarebbe di enorme utilità terapeutica nello smaltimento del fosfato nei pazienti con insufficienza renale cronica, in cui il PTH e l'FGF23 non sono in grado di smaltire il fosfato in eccesso per problemi di resistenze tubolari).

## Rapporti tra fosforo, PTH e Klotho

Klotho<sup>1</sup>, il gene che codifica la proteina antiaging Klotho, fu scoperta nel 1997 quando alcuni topi, in cui questo gene era stato silenziato casualmente, svilupparono una MOF (*Multiple Organ Failure*) e un accorciamento della vita simile all'invecchiamento prematuro.

Klotho è espresso nel rene, nel cervello e in altri organi. La proteina è inserita nella membrana cellulare di molte cellule: la parte extracellulare della proteina Klotho viene rilasciata in circolo e costituisce la forma funzionale principale presente nel circolo, nel fluido cerebro-spinale e nelle urine dei mammiferi, per cui può esercitare azioni biologiche su organi distanti.

La scoperta della proteina Klotho ha aperto una straordinaria area di ricerca per le sue diverse implicazioni in vari processi biologici, molti dei quali legati all'aumento o alla diminuzione della longevità dell'uomo. Il deficit della proteina Klotho a livello globale o specificamente a livello renale porta a un invecchiamento prematuro e a un accorciamento della vita. I topi con deficit di proteina Klotho presentano come alterazione prominente un disturbo del metabolismo minerale che include iperfosfatemia, ipercalcemia e ipervitaminosi D. La correzione dei livelli di fosfato e vitamina D ovvia alla maggior parte dei fenotipi di invecchiamento presenti nel topo con deficit di proteina Klotho. Ciò indica che la proteina Klotho rallenta l'invecchiamento nei mammiferi per mantenimento dell'omeostasi fosfo-calcica, sottolineando ulteriormente che la tossicità da fosfato gioca un ruolo causale di invecchiamento prematuro. È interessante no-

<sup>1</sup> Nella mitologia greca e romana le tre figlie di Zeus e Themis, dette anche le tre Parche, determinavano la durata della vita: Klotho tesse il filo della vita, Lechesis ne determina la lunghezza e Atropos lo taglia.

tare che nell'insufficienza renale cronica i pazienti hanno bassi livelli sia nei reni che in circolo di proteina Klotho e hanno caratteristiche cliniche simili a quelle del topo con deficit di proteina Klotho.

Su queste basi molti autori suggeriscono che l'insufficienza renale cronica è caratterizzata da bassi livelli di proteina Klotho e che sia quindi un modello clinico di invecchiamento accelerato. Le funzioni di questa proteina includono:

- la regolazione del metabolismo minerale, in particolare del fosfato (Klotho è un co-fattore renale nell'azione fosfaturica dell'FGF23);
- la regolazione del metabolismo energetico;
- un effetto antiinfiammatorio e antiossidante;
- la modulazione del trasporto ionico.

Recentemente è stato identificato un nuovo asse/relazione tra sistema renina-angiotensina-aldosterone e vitamina D, FGF 23, PTH, proteina Klotho nell'insufficienza renale cronica. Il legame eziopatogenetico risiederebbe nel fatto che il deficit di proteina Klotho diminuisce il volume extracellulare per "down-regulation" del co-trasportatore Na-K-2Cl nell'ansa di Henle, con conseguente aumento delle risposte ormonali di ormone anti-diuretico e aldosterone, entrambe le alterazioni ormonali legate al fenotipo di invecchiamento prematuro mediato dalla disidratazione, invecchiamento osservato nel topo con deficit di proteina Klotho. In questo contesto potrebbe essere inscrivibile anche la recente identificazione di un iperparatiroidismo secondario nei soggetti con scompenso cardiaco congestizio e iperaldosteronismo secondario. In un'ampia casistica di pazienti nord-europei portatori di scompenso cardiaco congestizio i livelli elevati di PTH sono risultati i fattori prognosticamente più negativi di morbilità e mortalità cardiovascolare.

## Conclusioni

Il medico di medicina generale (MMG) può richiedere accertamenti per il metabolismo fosforocalcico in presenza di alterazioni della massa minerale ossea (*Bone Mineral Density* – BMD); in presenza di alterazioni della calcemia totale nel corso di esami di routine; in soggetti sani dopo i 65 anni, soprattutto in presenza di malnutrizione calorico proteica o di malattie gastrointestinali croniche.

Gli esami di secondo livello (in genere prescritti dall'endocrinologo) sono: dosaggio della 25 idrossi colecalciferolo, dosaggio del calcio ione (o calcio ionizzato), dosaggio di calciuria, fosfaturia e creatinina urinaria sulle urine di 24 ore. Non è utile il dosaggio della 1,25 diidrossicolecalciferolo.

In assenza di cause evidenti di dismetabolismo calcio-fosforo in tutte queste condizioni il riscontro di elevati livelli di PTH potrebbe rivelare una sottostante patologia cardiovascolare ingrossante e parzialmente indipendente da alterazioni del metabolismo fosfo-calcico, ma legate a un processo di invecchiamento dipendente da altri fattori (deficit di proteina Klotho). Quindi la

valutazione del PTH assume significati clinici ulteriori rispetto al metabolismo calcio-fosforo e va inserito in una più complessa valutazione dell'assetto cardiovascolare. In particolare la rilevazione di elevati livelli di PTH in pazienti senza altre evidenze di dismetabolismi calcio fosforo potrebbe rientrare in una più complessa valutazione dello status del volume plasmatico ed extracellulare dei pazienti con insufficienza renale cronica e/o scompenso cardiaco congestizio e portare a una più accurata valutazione diagnostica. In questi casi andrebbe richiesta la collaborazione dell'endocrinologo, possibilmente esperto di alterazioni in problemi cardiovascolari per identificare la possibile causa sottostante di "invecchiamento" cardiovascolare. In pratica sarebbe necessaria un'accurata indagine cardiovascolare (misurazione di Nt-proBNP, ecocardiogramma mirato alla disfunzione diastolica e allo scompenso cardiaco congestizio a portata normale: sono situazioni che stanno recentemente emergendo e che esigono una messa a punto appropriata).

## Bibliografia di riferimento

- Alexander RT, Woudenberg-Vrenken TE, Buurman J, et al. *Klotho prevents renal calcium loss*. J Am Soc Nephrol 2009;20:2371-9.
- Berridge MJ. *Vitamin D: a custodian of cell signalling stability in health and disease: calcium signalling: the next generation*. Biochem Soc Trans 2015;43:349-58.
- Bevilacqua M, Invernizzi M, Righini V, et al. *Different vitamin D substrate-product relationship after oral vitamin D supplementation in familial benign hypercalcemia, primary hyperparathyroidism, and healthy controls*. Eur J Endocrinol 2011;164:833-6.
- Bevilacqua M, Dominguez LJ, Righini V, et al. *Dissimilar PTH, gastrin, and calcitonin responses to oral calcium and peptones in hypocalciuric hypercalcemia, primary hyperparathyroidism, and normal subjects: a useful tool for differential diagnosis*. J Bone Min Res 2006;21:406-12.
- Bevilacqua M, Dominguez LJ, Righini V, et al. *Acute parathyroid hormone increase by oral peptones administration after roux-en-Y gastric bypass surgery in obese subjects: role of phosphate in the rapid control of parathyroid hormone release*. Surgery 2012;147:655-61.
- Donate-Correa J, Martin-Nunez E, Mora-Fernandez C, et al. *Klotho in cardiovascular disease: current and future perspectives*. World J Biol Chem 2015;26:351-7.
- Khan A, Grey A, Shoback D. *Medical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop*. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:373-81.
- Kim J-H, Hwang K, Park K-S, et al. *Biological role of anti-aging protein Klotho*. J Lifestyle Med 2015;5:1-6.
- Kuro O. *Phosphate and Klotho*. Kidney Internat 2011;79(Suppl. 12):1-10.
- Lieben L, Carmeliet G. *The delicate balance between vitamin D, calcium and bone homeostasis: lessons learned from intestinal- and osteocyte-specific VDR null mice*. J steroid Biochemistry Mol Biology 2013;136:102-6.
- Shah VN, Chirag CS, Bhadada SK, et al. *Effect of 25 (OH)D replacements in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) and co-existent vitamin D deficiency on serum 25 (OH)D, calcium and PTH*

levels: a meta-analysis and reviews of literature. Clin Endocrinol 2014;80:797-803.

Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. J Clin Endocrinol Metab 2009 94:351-6.

Tsujikawa H, Kurotaki Y, Fujimori T, et al. *Klotho*, a gene related to a syndrome resembling human premature aging, functions in a negative regulatory circuit of vitamin D endocrine system. Mol Endocrinol 2003;17:2393-403.

Wang T, Sun Z. Current understanding of *Klotho*. Ageing Res Rev 2009;8:43-51.

## SEZIONE DI AUTO VALUTAZIONE

### Il PTH ha recettori a livello:

- intestinale
- degli osteoclasti
- degli osteoblasti
- del tubulo renale

### La relazione tra fosfato e PTH prevede:

- recettori che riconoscono il fosfato nel digiuno
- la secrezione di un nuovo ormone intestinale che regola l'escrezione renale di fosfato
- l'intervento del *calcium sensing receptor*
- la vitamina D

### Il deficit della proteina *Klotho* induce:

- invecchiamento prematuro
- ipofosforemia
- ipervitaminosi D
- insufficienza renale

### Il deficit della proteina *Klotho*:

- diminuisce il volume extracellulare
- induce secondariamente un iperaldosteronismo
- aumenta la glicemia
- aumenta la sodiemia



Verifica subito le risposte on line [www.diabete-rivistamedia.it](http://www.diabete-rivistamedia.it)



PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

# Un Approccio Clinico Sostenibile alla Gestione delle Epatopatie nel Diabete Mellito

## Riassunto

È noto che il diabete è una patologia cronica che si associa a incremento della mortalità; tra le possibili cause di morte correlate al diabete, oltre alle note classiche complicanze macro e microvascolari, si riconosce anche l'epatopatia cronica. I pazienti diabetici presentano un maggior rischio di sviluppare patologie epatiche quali epatiti (soprattutto di tipo C), scompenso epatico ed epatocarcinoma, ma la patologia epatica maggiormente rappresentata nella popolazione diabetica è sicuramente la NAFLD (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*).

La NAFLD è la più comune causa di epatopatia cronica nei paesi occidentali e sta diventando un problema di salute pubblica emergente in considerazione dell'elevata prevalenza; si correla all'insulinoresistenza.

La prevalenza della NAFLD nel diabete tipo 2 si attesta sul 60-70% e può arrivare a valori più elevati in base al grado di obesità dei pazienti. Rispetto ai soggetti non diabetici, i diabetici tipo 2 non solo hanno una maggiore probabilità di manifestare la NAFLD, ma anche di avere le forme istologiche più severe quali NASH (*non-alcoholic steatohepatitis*) e cirrosi.

Date l'elevata prevalenza del diabete tipo 2 nella popolazione generale e l'elevata prevalenza della NAFLD nei diabetici, l'epatopatia non alcolica va sicuramente annoverata tra le complicanze "non classiche" del diabete e come tale riconosciuta e gestita.

Roberta Manti

SC Malattie Metaboliche e Diabetologia,  
ASL Torino 5, Torino

## Parole chiave

NAFLD (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*)

Diabete

Diagnosi

Terapia

## Perché è necessario valutare il quadro epatico nel paziente diabetico?

Il diabete è una patologia a prevalenza epidemica e l'Organizzazione Mondiale della Sanità stima che nel 2030 rappresenterà la settima causa di morte; tra le possibili cause di morte correlate al diabete, oltre alle note classiche complicanze macro e microvascolari, si riconosce anche l'epatopatia cronica.

Già nella coorte di diabetici tipo 2 del *Verona Diabetes Study*<sup>1</sup> (n = 7148, seguiti per un follow-up medio di 5 anni) il rischio di morte per cause epatiche era risultato significativamente più elevato rispetto a quello della popolazione generale e più recentemente uno studio italiano condotto dal dott. G. Zoppini<sup>2</sup>, ha voluto indagare il rischio di morte per patologia epatica in diabetici noti della Regione Veneto, focalizzando l'attenzione sull'eziologia dell'epatopatia, desunta dai certificati di morte; lo studio ha confermato che i pazienti diabetici hanno una probabilità di morte per patologia epatica aumentata di circa 2,5 volte rispetto alla popolazione generale e che, dal punto di vista eziologico, la principale

Indirizzo per la corrispondenza

ROBERTA MANTI

manti.roberta@asito5.piemonte.it

causa di epatopatia che porta alla morte in questi soggetti è la NAFLD (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*). Se è vero infatti che i pazienti diabetici presentano un rischio maggiore di molte epatopatie, dall'infezione da HCV all'insufficienza epatica, è sicuramente la NAFLD la patologia epatica più frequente in questi soggetti. La NAFLD è la più comune causa di epatopatia cronica nei paesi occidentali (30% della popolazione generale), si correla a obesità e insulino-resistenza e sta diventando un problema di salute pubblica emergente in considerazione dell'elevata prevalenza.

## La NAFLD nel paziente diabetico

Si definisce NAFLD un'entità clinica caratterizzata da un accumulo di grasso a livello epatico (steatosi) che si manifesta in assenza di cause secondarie di epatopatia cronica, in particolare eccessivo consumo giornaliero di alcolici<sup>3</sup>. Le alterazioni istopatologiche della NAFLD sono pressoché identiche a quelle indotte dall'abuso cronico di alcol e includono uno spettro che va dalla steatosi semplice, a steatoepatite (*non-alcoholic steatohepatitis*, NASH), fibrosi avanzata e cirrosi, che può ulteriormente progredire a epatocarcinoma.

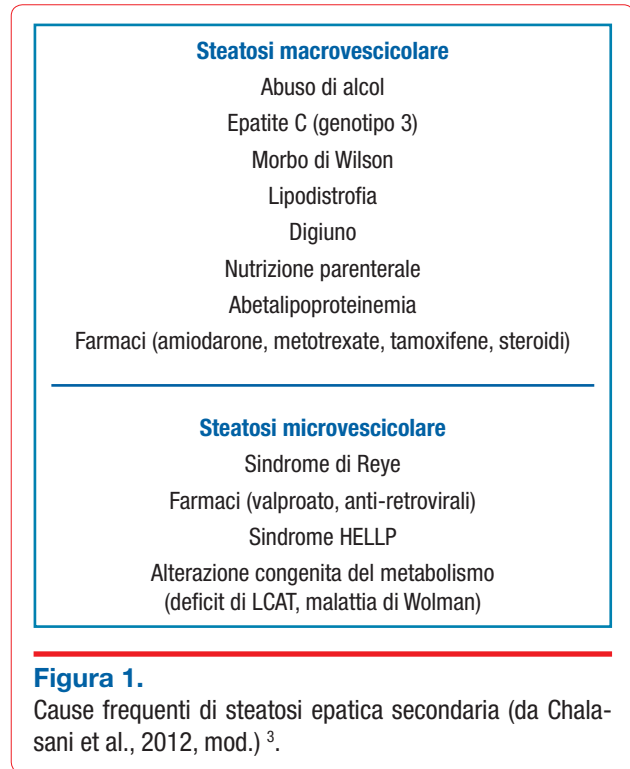
La prevalenza della NAFLD nel diabete tipo 2 si attesta sul 60-70% e può arrivare a valori più elevati in base al grado di obesità (90% degli obesi che si sottopongono a chirurgia bariatrica).

Rispetto ai soggetti non diabetici, i diabetici tipo 2 non solo hanno una maggiore probabilità di manifestare la NAFLD, ma anche di avere le forme istologiche più severe quali la NASH (fino al 20% in alcune casistiche) e la NASH a sua volta determina l'evoluzione in cirrosi in una percentuale variabile dal 15 al 25% a seconda delle casistiche. Inoltre la NAFLD nei soggetti diabetici si associa ad aumentato rischio cardiovascolare e aumentato rischio di insufficienza renale<sup>4</sup>.

È chiaro dunque che, date l'elevata prevalenza del diabete tipo 2 nella popolazione generale e l'elevata prevalenza della NAFLD nei diabetici, l'epatopatia non alcolica va sicuramente annoverata tra le complicanze "non classiche" del diabete e come tale riconosciuta e gestita (Fig. 1).

## Diagnosi di NAFLD

Secondo le recenti linee guida della AASLD<sup>3</sup> (*American Association for the Study of Liver Disease*) per porre diagnosi di NAFLD è necessario: (a) che vi sia evidenza di un quadro di steatosi epatica (tramite tecniche di imaging o istologia); (b) che sia escluso un eccessivo consumo di alcol (> 30 g/die nell'uomo e 20 g/die nella donna); (c) che siano escluse altre cause che possano determinare steatosi secondaria (quali infezione da virus C, utilizzo di alcuni farmaci come cortisonici/metotrexate/amiodarone/tamoxifene); (d) che sia esclusa la presenza di pos-



**Figura 1.**

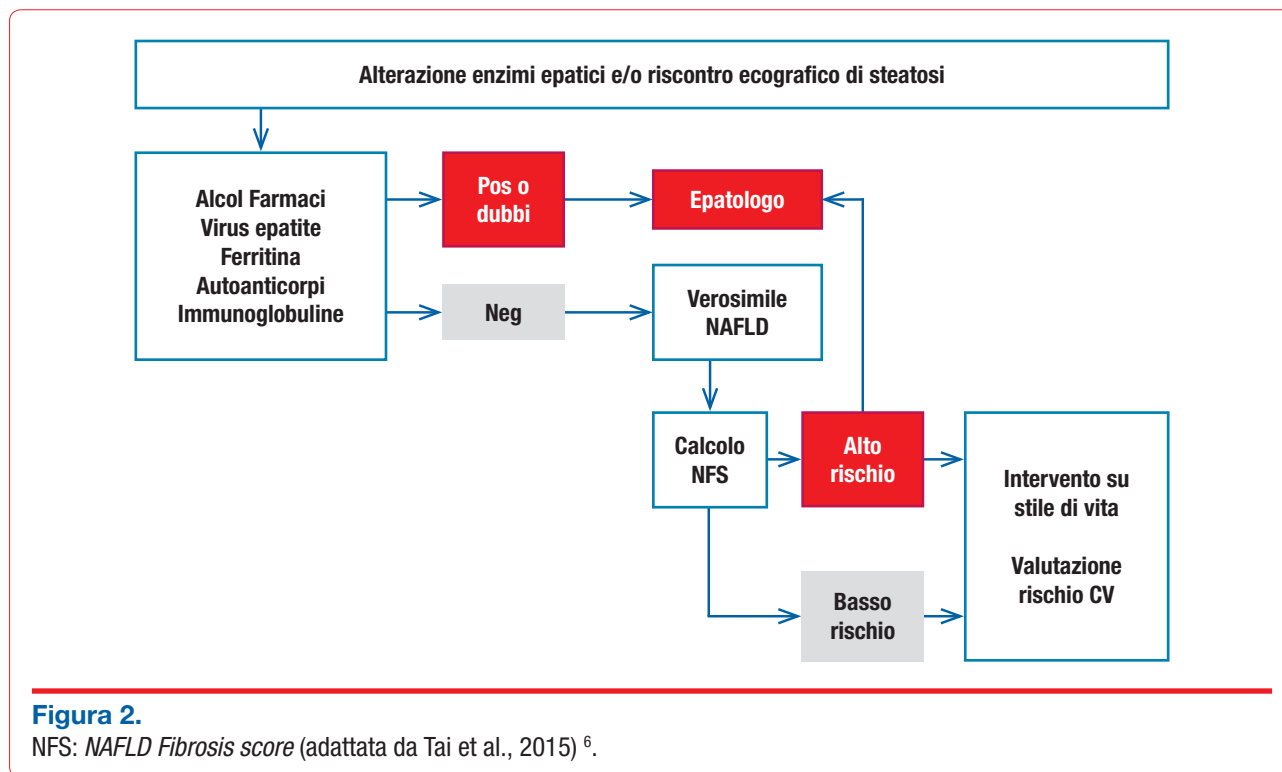
Cause frequenti di steatosi epatica secondaria (da Chalasani et al., 2012, mod.)<sup>3</sup>.

sibili coesistenti cause di epatopatia cronica (come emocromatosi o epatopatia autoimmune).

Per quanto riguarda gli enzimi epatici, la NAFLD si può associare a incremento lieve-moderato di AST e ALT (con tipico rapporto AST/ALT < 1), anche se valori normali di transaminasi si possono riscontrare in percentuali elevate di pazienti e non escludono la presenza di forme di fibrosi avanzata<sup>5</sup>.

La biopsia epatica rimane oggi l'esame "gold standard" per definire completamente la severità della malattia e la sua potenziale progressione, permettendo di valutare il grado di necroinfiammazione e la fibrosi. L'esecuzione della biopsia sotto guida ecografica la rende relativamente sicura, tuttavia, vista la prevalenza di tale condizione clinica, l'elevato numero di pazienti candidabili rende indispensabile una selezione in base a criteri clinici e diagnostici non invasivi.

Nei pazienti diabetici che presentino movimento degli enzimi epatici e/o quadro ecografico di steatosi epatica sarà dunque necessario eseguire innanzitutto una corretta anamnesi relativamente all'introito di alcol (da parte del paziente o dai familiari) e ai farmaci assunti, valutazione dei markers epatici (in particolare HCV) e dosaggio della ferritinemia; il dosaggio degli autoanticorpi (ANA, ASMA) dovrebbe essere riservato ai casi di enzimi epatici molto elevati e altre manifestazioni di patologia AI. Qualora lo screening per cause secondarie di ste-



atosi o altra epatopatia cronica risultati negativo e si ponga pertanto diagnosi di NAFLD, sarà necessario la valutazione della probabilità di evoluzione verso forme avanzate e ciò avviene tramite un punteggio assegnato in base a alcune variabili clinico/laboratoristiche; uno dei punteggi più usati è il *NAFLD Fibrosis score* (NFS), raccomandato anche dalle linee guida AA-SLD, che sulla base di un punteggio calcolato su sei variabili (età, BMI, iperglicemia, conta piastrinica, albumina e rapporto AST/ALT) individua 3 classi di rischio (basso/medio o alto) per fibrosi avanzata e consente da una parte di contenere il numero di pazienti da avviare a biopsia epatica e dall'altra di individuare i pazienti che otterranno maggiori benefici da un approccio terapeutico personalizzato che tenga conto anche del quadro epatico <sup>6</sup> (Fig. 2).

## Cenni di terapia

Nonostante la NAFLD stia raggiungendo proporzioni endemiche, non esistono al momento farmaci con indicazione specifica per tale condizione clinica; pertanto la terapia della NAFLD rimane una sfida per la comunità scientifica, anche perché deve necessariamente riguardare due fronti: “la cura del fegato” e “la cura del paziente” <sup>7</sup>.

L'elemento cardine del trattamento della NAFLD è rappresentato dalla perdita di peso ottenuta con dieta e attività fisica, che

può comportare un miglioramento dell'accumulo di grasso intraepatico anche se l'effetto sull'infiammazione o la fibrosi non sono al momento del tutto chiariti. Pur non esistendo al momento delle raccomandazioni specifiche per il tipo di dieta da seguire in questi pazienti, alcuni studi hanno evidenziato l'importanza di una modifica “qualitativa” più che “quantitativa” del tipo di alimentazione per ottenere il calo ponderale; in particolare maggiori vantaggi si otterrebbero con una dieta a moderato contenuto di carboidrati (40-45% delle calorie totali), con incrementato introito di MUFA e n3-PUFAs, cibi integrali e fibre e con esclusione di fruttosio (alti livelli di fruttosio introdotti con la dieta sono stati infatti messi in relazione all'insorgenza di NAFLD attraverso diversi meccanismi, tra cui la traslocazione di batteri dall'intestino al fegato) <sup>8</sup>.

Tra i farmaci utilizzati per il trattamento dell'obesità avrebbero un vantaggio in caso di NAFLD gli antagonisti del recettore CB1 degli endocannabinoidi (espresso nell'epatocita e coinvolto nell'accumulo di grasso e nella fibrogenesi), gravati peraltro da possibili significativi effetti collaterali dovuti all'accumulo a livello cerebrale (depressione/disturbi psichiatrici). Per quanto riguarda il trattamento farmacologico, gli agenti insulino-sensibilizzanti (metformina e glitazoni) sono i farmaci maggiormente testati per il trattamento di NAFLD/NASH e mentre la metformina, sulla base dei dati di letteratura, non è raccomandata come trattamento, il pioglitazone risul-

ta essere il farmaco più comunemente utilizzato e indicato anche nelle linee guida AASLD<sup>9</sup>. Anche i nuovi farmaci ad azione sull'asse delle incretine presentano un razionale di utilizzo nella NAFLD; gli inibitori della DPP-4 sarebbero in grado di ridurre il contenuto epatico di TG e l'espressione di geni coinvolti nella lipogenesi e nella gluconeogenesi, come dimostrato su modelli animali, mentre gli analoghi del GLP-1 migliorerebbero il quadro epatico sia indirettamente (miglioramento del compenso glicemico/calorico/ponderale/miglioramento della sensibilità insulinica) sia direttamente (ossidazione degli acidi grassi/inibizione del *Fibroblast Growth Factor 21* a livello epatico).

Molto interessanti in questo senso sono i risultati di uno studio presentato al Congresso europeo di Epatologia nel 2015, riguardo all'utilizzo di liraglutide nella NASH (studio LEAN)<sup>10</sup>; si tratta di uno studio condotto su pazienti in sovrappeso e NASH diagnosticata tramite biopsia epatica trattati per 48 settimane con liraglutide o placebo, in cui il 39% dei soggetti trattati con liraglutide ha mostrato una risoluzione della NASH (evidenziata con seconda biopsia epatica) versus il 9% del gruppo di controllo.

In modelli animali anche i glicosurici hanno dimostrato un miglioramento del contenuto epatico di grasso.

Tra gli altri agenti in grado di migliorare il quadro epatico nella NAFLD vengono proposti anche gli antiossidanti (come la vitamina E), alcuni antiipertensivi (in particolare il valsartan che in alcuni modelli animali ha dimostrato ridurre la steatosi e la fibrosi epatica), i probiotici, gli anticorpi monoclonali anti-TNFalfa e la pentossifillina (recentemente testata in un RCT, ove ha dimostrato di migliorare il quadro istologico della NASH, verosimilmente per il suo effetto nel ridurre lo stress ossidativo).

Particolarmente importante risulta l'utilizzo delle statine, infatti questi soggetti presentano un aumentato rischio cardiovascolare e la coronaropatia ne rappresenta una delle più frequenti cause di morte. Le statine stanno diventando una delle

classi di farmaci più prescritte nel mondo e il loro utilizzo ha dimostrato di ridurre significativamente gli eventi cardiovascolari in numerosi trial clinici randomizzati e controllati di intervento, tuttavia esse sono spesso sottoutilizzate nei pazienti con steatosi epatica non alcolica e molti medici sono preoccupati nel prescriverle a pazienti con elevazione persistente degli enzimi epatici o con segni di malattia epatica attiva. In una recente review pubblicata dal dott. D. Pastori (Sapienza Università di Roma)<sup>11</sup>, sono stati analizzati i dati della letteratura internazionale per riassumere le evidenze disponibili in merito all'utilizzo delle statine in pazienti con NAFLD. Una moltitudine di dati ottenuti da RCTs su coorti numerose ha dimostrato chiaramente che le statine a dosaggi da basso a moderato sono sicure e presentano una tossicità epatica molto bassa, per cui il loro utilizzo nella dislipidemia associata a NAFLD è raccomandata in ragione dell'elevato rischio cardiovascolare; rimane invece ancora motivo di dibattito l'utilizzo della statina come trattamento della NAFLD; alcuni dati suggeriscono che possa migliorare i livelli degli enzimi epatici ma non ci sono ancora dati convincenti relativamente al quadro istologico e all'evoluzione fibrotica del danno epatico in corso di terapia.

Recentemente nuovi campi di ricerca si sono aperti per individuare possibili farmaci emergenti per la cura della NAFLD come gli inibitori delle caspasi (proteasi coinvolte nell'apoptosi cellulare che rappresenta un trigger per l'attivazione delle cellule stellate epatiche e la fibrosi), gli agonisti dei recettori PPR alfa e delta (recettori nucleari coinvolti nell'omeostasi lipidica e glicidica oltre che nella risposta infiammatoria e fibrotica a livello epatico), gli antagonisti del recettore CB1 dei endocannabinoidi selettivi a livello periferico e gli analoghi degli ormoni tiroidei. Tutti agenti interessanti e promettenti, ma per i quali sono necessari ulteriori studi che confermino la loro reale utilità nel trattamento della NAFLD (Tab. I).

**Tabella I.** Livello di evidenza disponibile e grado di raccomandazione per il trattamento della NAFLD (da Eslami et al., 2009, mod.)<sup>12</sup>.

Intervento	Outcome	Livello Evidenza	Grado Raccomandazione
Calo ponderale - Esercizio fisico	Istologia-biochimica	1	A
Vitamina E	Biochimica	2	B
Metformina (in diabetici)	Biochimica	2	B
Pioglitazone	Istologia-biochimica	1	A
Probucolo	Biochimica	2	B
Acido ursodesossicolico	Biochimica	2	B
Statine	Imaging-biochimica	1	A
Inibitori recettori angiotensina II	Istologia-biochimica	3	C
Orlistat	Istologia-biochimica	2	B

## Bibliografia

- <sup>1</sup> De Marco R, Locatelli F, Zoppini G et al. *Cause-specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study.* Diabetes Care 1999;22:756-61.
- <sup>2</sup> Zoppini G, Fedeli U, Gennaro N, et al. *Mortality from chronic liver diseases in diabetes.* Am J Gastroenterol 2014;109:1020-5.
- <sup>3</sup> Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. *The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association.* Hepatology 2012;55:2005-23.
- <sup>4</sup> Leite NC, Villela\_Nogueira CA, Cardoso CR, et al. *Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: from physiopathological interplay to diagnosis and treatment.* World J Gastroenterol 2014;20:8377-92.
- <sup>5</sup> Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, et al. *Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes.* Hepatology 2008;48:792-8.
- <sup>6</sup> Tai FW, Syn WK, Alazawi W. *Practical approach to non-alcoholic fatty liver disease in patients with diabetes.* Diabet Med 2015;32:1121-33.
- <sup>7</sup> Federico A, Zulli C, De Sio I, et al. *Focus on emerging drugs for the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease.* World J Gastroenterol 2014;20:16841-57.
- <sup>8</sup> Conlon BA, Beasley JM, Aebersold K, et al. *Nutritional management of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).* Nutrients 2013;5:4093-114.
- <sup>9</sup> Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. *A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis.* N Engl J Med 2006;355:2297-307.
- <sup>10</sup> Armostrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. *Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multi-centre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study.* Lancet 2015. pii: S0140-6736(15)00803-X.
- <sup>11</sup> Pastori D, Polimeni L, Baratta F, et al. *The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease.* Dig Liver Dis 2015;47:4-11.
- <sup>12</sup> Eslami L, Merat S, Nasser-Moghaddam S. *Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): a systematic review.* Middle East Journal of Digestive Diseases 2009;1(2) September ([http://www.sid.ir/en/VEWSSID/J\\_pdf/134320090207.pdf](http://www.sid.ir/en/VEWSSID/J_pdf/134320090207.pdf)).

## Sitografia

- <http://www.nature.com/ajg/journal/v109/n7/full/ajg2014132a.html>
- <http://gi.org/guideline/the-diagnosis-and-management-of-non-alcoholic-fatty-liver-disease-practice-guideline-by-the-american-association-for-the-study-of-liver-diseases-american-college-of-gastroenterology-and-the-america/>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4258554/>



## SEZIONE DI AUTO VALUTAZIONE



### Per la definizione di NAFLD è necessario:

- disporre unicamente del dosaggio di AST/ALT/GGT
- disporre di un esame (imaging o istologia) che evidenzi un quadro di steatosi epatica
- disporre di un esame (imaging o istologia) che evidenzi un quadro di steatosi epatica ed escludere forme secondarie di steatosi

### Quali delle seguenti affermazioni non è vera:

- i pazienti diabetici con NAFLD hanno un maggior rischio di evoluzione in NASH rispetto ai pazienti non diabetici
- la NASH ha tendenzialmente un'evoluzione benigna
- nei pazienti diabetici la NAFLD non evolve mai a NASH

### Il calo ponderale nei pazienti con NAFLD:

- non è mai in grado di modificare il quadro di necro-infiammazione della NASH
- generalmente è in grado di ridurre la steatosi epatica
- non ha alcun effetto sulla steatosi epatica

### Quale tra i seguenti ipoglicemizzanti orali ha più evidenze di efficacia nella cura del paziente diabetico con steatosi:

- acarbose
- linagliptin
- pioglitazione



# Appropriatezza Prescrittiva e Aderenza Terapeutica. Criticità dell'Attuale Nota 13: focus on l'audit in Medicina Generale

## Studio su 760 pazienti ad alto rischio cardiovascolare

### Background

È noto dai dati presenti in letteratura come un gran numero di pazienti meritevoli di trattamento con statine di fatto non lo sia, o lo sia in maniera non ottimale e continuativa. A oggi, però, non se ne sono indagate le ragioni.

Scopo di questo studio clinico è stato quello di valutare se, in un campione di assistiti estratto da database di medici di medicina generale (MMG), tutti i pazienti che rispondano ai criteri di trattamento enunciati dalla nota 13<sup>1</sup> siano effettivamente in terapia continuativa con ipolipemizzanti; e definire i motivi della eventuale mancata prescrizione/assunzione della terapia.

L'attenzione è stata concentrata sui pazienti a rischio cardiovascolare (CV) *molto alto*, che erano già tutti compresi nella rimborsabilità anche con la precedente nota, sui quali l'intervento è decisamente prioritario e forse di più facile attuazione in quanto la compliance, rispetto a soggetti in classi di rischio più basso, dovrebbe essere maggiore<sup>2</sup>.

Le prove di efficacia delle statine in questa popolazione, sono molto forti e il rapporto costo-rischio/beneficio è estremamente favorevole; oltre a ciò esistono chiare evidenze a supporto del vantaggio di raggiungere, in tale categoria di pazienti, obiettivi di LDL < 70 mg/dl o la riduzione di almeno il 50% rispetto al valore iniziale.

Come già accennato, la rimborsabilità delle statine è garantita già da molti anni, per cui ritroviamo tutte le condizioni più favorevoli per una prescrizione "ottimale" di questi farmaci.

### Materiali e metodi

Tramite l'applicativo di valutazione dati MilleGPG sono stati analizzati i database di cinque MMG, di Palermo e provincia, tutti ricercatori Health Search (Fig. 1).

Sono considerati a rischio *molto alto*, oltre ai soggetti con un risk score  $\geq 10\%$  per malattie CV fatale a 10 anni, i pazienti con malattia coronarica, stroke ischemico, arteriopatie periferiche, pregresso infarto, bypass aorto-coronarico, i pazienti con IRC grave (FG 15-29 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) e i pazienti diabetici con uno o più fattori di rischio CV e/o marker di danno d'organo (come la microalbuminuria) che sono stati analizzati a parte.

Laura Giordano<sup>1</sup>  
Claudia Romano<sup>1</sup>  
Marilisa Troisi<sup>1</sup>  
Giovanni Merlino<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Corso di Formazione Specifica in Medicina Generale  
Regione Sicilia, Palermo;

<sup>2</sup> Medico di Assistenza Primaria, Palermo

---

### Parole chiave

Statine  
Appropriatezza  
Aderenza terapeutica  
Audit

---

### Indirizzo per la corrispondenza

GIOVANNI MERLINO  
merlino.giovanni@simg.it

**Statine (Nota 13 - GU, 04/2013)** Data ultima analisi: 14/11/14

Il criterio che è stato utilizzato per stabilire se un paziente è in trattamento o meno con ipolipemizzanti è legato alla prescrizione di **almeno 1 confezione nei 12 mesi precedenti** dal momento dell'Analisi. Un soggetto potrebbe comparire in più di una categoria per la possibile sovrapposizione dei diversi fattori di rischio.

Codice	Classificazione dei pazienti	N° Pazienti	IN Trattamento (fascia A)	NON in Trattamento (fascia A)
A-S01	Pazienti che assumono farmaci che inducono iperlipidemia <a href="#">Dettaglio</a>	4	2 Pazienti	2 Pazienti
A-S02	Pazienti con IRC (esclusi i soggetti con GRF < 15 ml/min o in dialisi) <a href="#">Dettaglio</a>	48	5 Pazienti	43 Pazienti
A-S03	Pazienti con diagnosi codificata di dislipidemia familiare <a href="#">Dettaglio</a>	24	13 Pazienti	11 Pazienti
A-S04	Pazienti con rischio basso - Score ESC 0-1% <a href="#">Dettaglio</a>	312	6 Pazienti	306 Pazienti
A-S05	Pazienti con rischio medio - Score ESC 2-3% <a href="#">Dettaglio</a>	82	5 Pazienti	77 Pazienti
A-S06	Pazienti con rischio moderato - Score ESC 4-5% <a href="#">Dettaglio</a>	16	2 Pazienti	14 Pazienti
A-S07	Pazienti con rischio alto - Score ESC 6-9% <a href="#">Dettaglio</a>	118	22 Pazienti	96 Pazienti
A-S08	Pazienti con rischio molto alto - Score ESC >=10% <a href="#">Dettaglio</a>	132	55 Pazienti	77 Pazienti
A-S09	Pazienti per i quali non è possibile calcolare lo Score ESC (mancanza di dati registrati) <a href="#">Dettaglio</a>	167	0 Pazienti	167 Pazienti
A-S10	Pazienti non presenti nelle categorie precedenti in quanto non soddisfano i criteri di selezione per il calcolo dello Score ESC (es. età <40 oppure >65) <a href="#">Dettaglio</a>	432	10 Pazienti	422 Pazienti

Versione: 3.3 - Novembre 2014

**Figura 1.**  
 Analisi del database con applicativo MilleGPG.

In questa categoria di rischio CV il target terapeutico di colesterolo LDL è < 70 mg/dl o riduzione di almeno il 50% del valore iniziale.

Il criterio che è stato utilizzato per stabilire se un paziente fosse o meno in trattamento è legato alla prescrizione di almeno una confezione di farmaco nei dodici mesi precedenti dal momento dell'analisi.

Per i pazienti a rischio *molto alto* non in terapia sono state, quindi, analizzate le cartelle cliniche informatizzate al fine di valutarne la completezza, ed eventualmente integrarne le informazioni, nonché valutare l'aderenza terapeutica. Per ogni paziente sono stati poi rivalutati i dati clinici (età, anamnesi patologica, assetto lipidico, intolleranze, effetti avversi e terapie in atto) e, per coloro ritenuti idonei, è stata successivamente suggerita la necessità di effettuare terapia.

## Risultati

Su un totale di 7340 pazienti, secondo i dati estrapolati 760 risultavano a rischio CV *molto alto*. Di questi 413 (54,3%) erano in regolare trattamento mentre 347 (45,7%) non erano trattati. Dei non trattati il 31% era diabetico (Fig. 2).

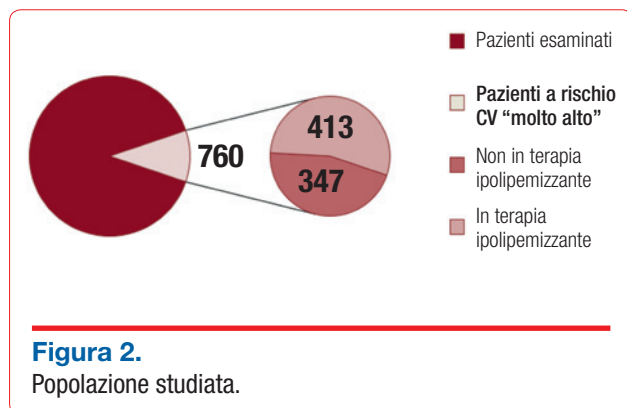
Il primo dato emerso dall'analisi preliminare delle cartelle cli-

niche è che circa un terzo dei pazienti compresi nella categoria di rischio in esame in realtà non risponderebbe ai criteri di inclusione: la cartella informatizzata Millewin infatti, automaticamente considera a rischio CV *molto alto* tutti i pazienti con diagnosi dubbia o sospetta di eventi CV (ad es. sospetto TIA) o con codifiche quali 435,3 – sindrome arteria vertebro-basilare (usate spesso in pazienti con sindromi vertiginose). Basterebbe correggere la codifica del problema attivo per modificare sensibilmente il dato statistico.

Si è altresì osservato che un altro terzo dei pazienti esaminati avrebbe presentato l'evento cerebrale o cardiaco dopo gli 80 anni e, di questi, la metà circa aveva valori di LDL < 100 mg/dl senza ausilio farmacologico. Il dato ha fatto emergere una sostanziale discrepanza tra quanto suggerito dalle linee guida internazionali (per la categoria di rischio molto alto LDL < 70 mg/dl o riduzione di almeno il 50% del valore iniziale) e la pratica clinica.

I MMG, quindi, orienterebbero le scelte terapeutiche operando in maniera critica e considerando caso per caso i rischi e i benefici di un eventuale trattamento.

A ciò si aggiungerebbe una piccola percentuale (5%) di pazienti a cui non sarebbe stato prescritto il farmaco ipolipemizzante, a causa della scarsa compliance dimostrata verso ogni forma di percorso terapeutico.



Un ulteriore dato emerso, l'unico su cui sarebbe impossibile intervenire, è stato che circa il 18% dei pazienti esaminati non effettuerebbe la terapia perché controindicata (severa epatopatia, malati terminali, comparsa di effetti collaterali). A proposito degli effetti collaterali come già citato, i più frequenti sono le alterazioni laboratoristiche, quali aumento delle transaminasi o del CPK, la comparsa di sintomi 'minori' come mialgie. Negli studi clinici la percentuale di sintomi riferibili a miopatia, corretta per l'effetto nocebo, è di circa 2-3%, mentre negli studi osservazionali i sintomi riferibili alla miopatia sono riportati anche nel 10-15% dei casi. È pertanto possibile che una minoranza dei pazienti non a target abbia problemi nell'utilizzo dei farmaci o nell'aumento del loro dosaggio. Si tratta di fenomeni più frequenti nella pratica clinica rispetto alla temuta rhabdmiolisi, questo sarebbe in effetti l'unico effetto collaterale 'maggiore' e pertanto paragonabile per gravità all'evento che si vuole evitare (infarto e, in secondo luogo, ictus).

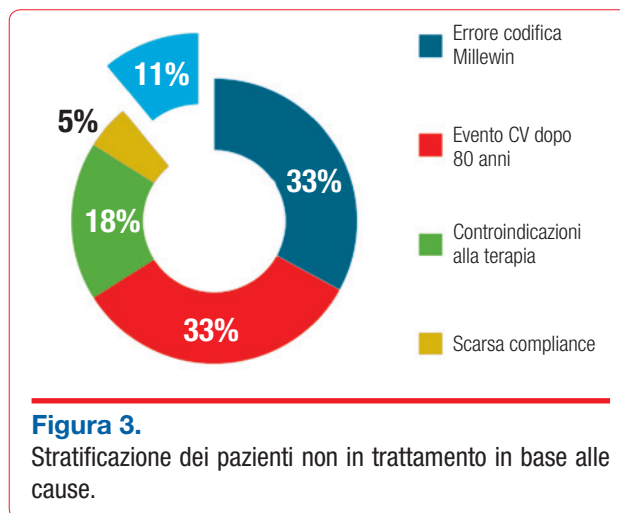
In conclusione nel nostro studio il 10% circa della popolazione considerata risulterebbe sfuggita al follow-up e dovrebbe quindi essere prontamente avviato a un programma di terapia ipolipemizzante (Fig. 3).

All'interno della popolazione esaminata è stata condotta un'ulteriore analisi sulla popolazione diabetica.

Sul totale dei 347 pazienti non trattati esaminati precedentemente, sono risultati 107 pazienti diabetici (31%) non trattati. Numero elevato se consideriamo che un soggetto diabetico viene considerato automaticamente ad alto rischio secondo le linee guida ESC e, proprio per questo motivo, abbiamo voluto focalizzare l'attenzione su tale popolazione. Pertanto a un primo sguardo il dato può sembrare decisamente negativo.

Riguardando le cartelle cliniche si è notato però che: una grossa fetta di tali pazienti (12,1%) presenta LDL a target e quindi non necessita di terapia, nel 7,1% il trattamento è stato proposto ma rifiutato, il 12% ha invece sospeso la terapia in seguito all'insorgenza di effetti collaterali.

Inoltre, il 13,3% dei pazienti non assume statine a causa di gravi patologie concomitanti e, infine, un'ulteriore quota (28,8%) sono



pazienti ultraottantenni per i quali non si è ritenuto opportuno iniziare tale terapia, se non precedentemente avviata.

Pertanto analizzando le cartelle cliniche emerge che i pazienti diabetici che realmente sfuggono alla terapia con statine rappresentano il 26,6% dell'intera popolazione diabetica meritevole di trattamento.

Tale percentuale è più cospicua rispetto a quella rilevata per la popolazione generale e questo deve indurci a riflettere (Fig. 4).

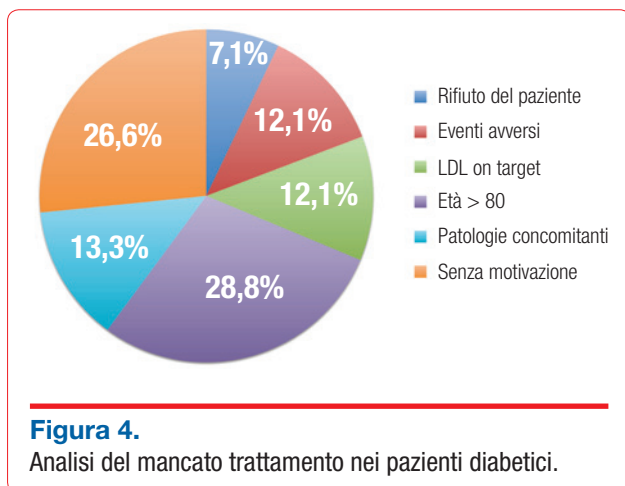
## Discussione

I dati ottenuti dallo studio sembrerebbero in controtendenza rispetto a quanto segnalato in letteratura sul mancato o inadeguato trattamento dei pazienti a rischio CV *molto alto*, definito dalle linee guida ESC/EAS<sup>3</sup>.

Innanzitutto è stato considerato che non sempre le raccomandazioni delle linee guida rappresentano la scelta migliore per i singoli pazienti, per cui raggiungere il 100% di applicazione delle stesse non solo non è possibile, ma non è probabilmente neppure auspicabile.

Nonostante ciò è necessario un rilevante miglioramento; se proiettassimo su larga scala i dati del nostro studio si evincerebbe come ridurre ulteriormente i livelli di colesterolo LDL in decine di migliaia di pazienti ad alto/altissimo rischio consentirebbe infatti di evitare migliaia di eventi CV ogni anno.

Questi farmaci sono ancora mal prescritti dai medici e il miglioramento sarà possibile solo partendo dalla profonda conoscenza di ciò che si sta facendo e dalla convinzione che il cambiamento produrrà un vantaggio importante per l'intera comunità. Inoltre va considerato anche il problema di aderenza e di continuità terapeutica, responsabilità che il medico condivide con il paziente. Perché, come sappiamo, è anche possibile che il paziente rifiuti la prescrizione del farmaco, ma è altrettanto im-



probabile che, dopo un evento CV maggiore, quale un infarto miocardico, un gran numero di pazienti se ben informati non accettino l'uso di un farmaco con importanti evidenze di efficacia. Si è evidenziata infine la possibilità che per un certo numero di pazienti il medico giudichi non utile o solo marginalmente utile un'ulteriore riduzione dei livelli di colesterolo LDL.

La non aderenza alla terapia non significa soltanto mancata assunzione della stessa, ma anche la sua sospensione, mancata comprensione dell'utilità del farmaco per patologie "silenti" quali la dislipidemia in esame <sup>4</sup>.

Studi condotti in diverse realtà del nostro Paese dimostrano che circa il 40-50% dei pazienti interrompe il trattamento ipolipemizzante entro il primo anno dalla prima prescrizione, anche senza chiare motivazioni cliniche: spesso il paziente decide arbitrariamente, più o meno consapevolmente di sospendere la terapia senza concordare con il proprio medico curante <sup>5 6</sup>.

I dati necessitano pertanto di essere rivalutati nell'ottica dell'intervento critico del MMG fondato, anche, sulla intima conoscenza del singolo paziente.

Si può decidere di non prescrivere la terapia con statine sulla base della valutazione del rapporto rischio/beneficio individuale, purché lo si faccia consapevolmente <sup>2</sup>. Ad esempio, come frequentemente rilevato dal nostro studio, nell'eventualità di una piccola distanza dal target terapeutico, nonostante l'uso "quasi massimale" dei farmaci a maggior ragione nei casi in cui risulta difficile gestire una politerapia in soggetti con polipatologie. È altresì emersa l'importanza della periodica rivalutazione e annotazione dei dati nella documentazione clinica relativa ai singoli pazienti, non solo per motivi medico-legali. Nel nostro studio ad esempio è stato ampiamente dimostrato come l'assenza o la parzialità dei dati in cartella modifichi sensibilmente la numerosità del gruppo considerato ad alto rischio e analizzato tramite l'applicativo MilleGPG <sup>7</sup>.

## Conclusioni

Lo studio clinico presentato, oltre a valutare appropriatezza prescrittiva delle statine e aderenza terapeutica nella popolazione a rischio CV *molto alto*, ha avuto anche come scopo finale quello di confermare l'importanza dell'audit e la sua stretta correlazione con l'intervento attivo.

Come sempre il punto di partenza è stato rappresentato dalla conoscenza di ciò che si sta facendo. Sfortunatamente l'idea che ognuno ha delle proprie performance professionali tende a sovrastimare i risultati ottenuti; diventa quindi indispensabile avere un quadro oggettivo.

Questa possibilità è offerta da software appositamente sviluppati, come ad esempio MilleGPG, che permettono con facilità di identificare i soggetti ad alto rischio e verificare se e come stanno utilizzando la terapia preventiva, comprese le statine.

Disporre del quadro esatto sui propri pazienti è indispensabile per motivarsi al cambiamento, pianificare gli interventi e monitorare i miglioramenti.

Un altro aspetto fondamentale è concordare in modo esplicito con i pazienti gli obiettivi da raggiungere. Anche se apparentemente scontato, non in tutti i casi medico e paziente stabiliscono chiaramente fino a che punto vogliono contenere un fattore di rischio (colesterolo LDL in questo caso, ma pressione arteriosa, peso corporeo, inattività fisica ecc in altri). Un accordo in tal senso motiva paziente e medico e facilita la gestione della terapia.

Inoltre, quando il paziente è seguito anche da specialisti o viene dimesso da strutture ospedaliere è necessario il coordinamento tra specialista e MMG, per comunicare lo stesso messaggio (possibilmente con gli stessi termini) e per avere un obiettivo comune.

Altrettanto importante, poi, è controllare periodicamente i risultati ottenuti, discutendo con il paziente eventuali difficoltà nella gestione della terapia. Si tratta di una procedura necessaria per tutte le terapie croniche che può essere facilitata dalle numerose occasioni di contatto (diretto e indiretto) che caratterizzano il lavoro del MMG, ma che richiede un approccio sistematico da parte del medico (o del personale di studio).

Scopo di questo studio, quindi, non è stato solo quello di confermare l'importanza dell'audit e della sua correlazione con l'intervento attivo ma anche quello di sottolineare la necessità della rivisitazione della Medicina Generale (MG) nell'ottica del ruolo unico e dell'affiancamento. Nel nostro caso, infatti, i MMG si sono avvalsi della collaborazione di quattro medici in formazione specifica in MG.

Purtroppo i continui cambiamenti apportati ai criteri prescrittivi, oltre al sempre più ingente carico burocratico cui sono sottoposti i MMG, possono costituire un ostacolo all'analisi puntuale delle cartelle cliniche e all'adeguato e costante follow-up e possono rendersi responsabili, seppur in parte, dell'inadeguatezza prescrittiva/terapeutica.

Non basta raccogliere dati di buona qualità o strutturare percorsi metodologici corretti se non si interviene cercando di modificare i modelli culturali: in un'organizzazione complessa come quella della MG, per garantire livelli di assistenza qualitativamente elevati diventa essenziale e prioritario far confluire nello stesso ambito assistenziale figure professionali ancora oggi distinte. Riorganizzare le cure primarie in modo da garantire coordinamento, condivisione dei percorsi clinici e audit rappresenta un notevole passo avanti verso una visione univoca della professione medica.

## Bibliografia

<sup>1</sup> Modifiche alla nota AIFA 13 di cui alla Determinazione del 23 febbraio 2007. Determinazione 6 giugno 2011. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana del 15-7-2011 n. 163. [www.aifa.it](http://www.aifa.it)

<sup>2</sup> Filippi A. *L'uso delle statine nei pazienti con patologia coronarica: i dati della Medicina Generale*. Rivista SIMG 2012(1):103-7.

<sup>3</sup> ESC/EAS 2011 European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. ESC/EAS. *Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)*. Eur Heart J 2011;32:1769-818.

<sup>4</sup> Giustini S, Garzitto A, Bellini E, et al. *Medication adherence in general practice: aderenza e Medicina Generale*. Rivista SIMG 2015(5):10-3.

<sup>5</sup> Colivicchi F, Bassi A, Santini M, et al. *Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke*. Stroke 2007;38:2652-7.

<sup>6</sup> De Ambrosis P, Saramin C, Terrazzani G, et al. *Evaluation of the prescription and utilization patterns of statins in an Italian local health unit during the period 1994-2003*. Eur J Clin Pharmacol 2007;63:197-203.

<sup>7</sup> Atella V, Battaglia A, Belotti F, et al. *La nuova Nota 13 aifa e i suoi effetti professionali clinici ed economici*. Pisa: Pacini Editore 2011.



## SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE

**Nei soggetti a rischio CV molto alto è raccomandato un livello di colesterolo LDL < 70 mg/dl o una riduzione rispetto al valore di base del:**

- 70%
- 50%
- 30%

**Si considerano a rischio CV molto alto i soggetti con:**

- pregresso TIA
- arteriopatia periferica
- glomerulonefrite cronica

**Secondo quanto riportato in letteratura in Italia i pazienti che interrompono la terapia con statine entro il primo anno dalla prescrizione sono:**

- circa il 30%
- circa il 50%
- circa il 70%



PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

Verifica subito le risposte on line [www.diabete-rivistamedia.it](http://www.diabete-rivistamedia.it)

# La Vitamina D come Amplificatore degli Effetti della Terapia dell'Osteoporosi

**Antonino Catalano**

*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,  
Policlinico Universitario di Messina*

## Obiettivi

**Indagare e correggere deficit di vitamina D in soggetti a rischio di ipovitaminosi D che ricevono terapia per l'osteoporosi**

## Parole chiave

**Osteoporosi  
Ipovitaminosi D  
Fratture**

## Introduzione

Recentemente si è assistito a un aumento esponenziale dei lavori scientifici relativi alla vitamina D anche in considerazione alla sua azione extrascheletrica riconducibile all'ubiquitaria espressione del suo recettore. Prima ancora di trovare, tuttavia, nuove indicazioni all'impiego di questa vitamina, sarebbe opportuno ricordare di impiegarla nella più classica delle sue indicazioni, ovvero come coadiuvante al trattamento dell'osteoporosi. Il caso clinico riportato ne vuole essere un monito.

## Caso clinico

La signora Lucia giunge alla nostra osservazione per dorsalgia inveterata che si è accentuata nelle ultime due settimane. Lucia è una insegnante di 54 anni, che per via della sua sintomatologia ha dovuto nell'ultimo anno assentarsi più volte da scuola. Il suo dolore aumenta con il carico e tende ad acuirsi nelle ore serali. Senza beneficio ha praticato terapia con FANS. Lucia è una donna con familiarità per malattie cardiovascolari e osteoporosi. Ha avuto due gravidanze a termine e ha allattato al seno. Conduce una dieta equilibrata, povera in latticini, non dichiara assunzione di alcolici. L'alvo e la diuresi sono regolari. Il peso corporeo è stazionario. È fumatrice di 10-15 sigarette al giorno dall'età di 27 anni. Per via del suo lavoro tende a condurre una vita sedentaria.

All'età di 44 anni è stata sottoposta a intervento di isteroannessiectomia per fibroma uterino.

Riferisce che circa 5 anni addietro per un dolore acuto simile a quello attuale le era stata consigliata dal proprio curante una radiografia del rachide dorso-lombare che documentava una riduzione dell'altezza di un corpo vertebrale dorsale. Per questo motivo la paziente veniva avviata a indagine mineralometrica con esame DXA che consentiva di porre diagnosi di osteoporosi (T-score -2,6 DS al tratto lombare). Da allora aveva avviato terapia con alendronato 70 mg/settimana e calcio carbonato 1 g + colecalciferolo 800 UI giornalieri. Avrebbe sospeso dopo circa 9 mesi terapia con calcio + colecalciferolo per nausea e distensione addominale, mantenendo comunque alendronato, che, salvo una sospensione durante le vacanze estive (nei mesi di luglio e agosto) avrebbe praticato sino al momento della nostra valutazione.

Nel rilevare gli indici antropometrici, si documenta una riduzione della sua statura corporea (circa 2 cm) rispetto al passato. Al momento della visita si registrano un peso di 64 kg e un'altezza corporea di 166 cm; si rileva una spiccata dolorabilità sui processi spinosi delle vertebre medio-dorsali. Si richiedono alcuni esami di laboratorio (primo e secondo livello, tesi ad escludere forme secondarie di osteoporosi e valutare il turn-over osseo) e

## Indirizzo per la corrispondenza

ANTONINO CATALANO  
catalano.antonino@unime.it

strumentali (radiografia dorso-lombare con proiezione laterale e densitometria ossea) nel sospetto di ulteriore frattura vertebrale. La radiografia documenta cedimenti vertebrali plurimi (D8, D9, D10) di grado lieve (D8, D10) e moderato (D9) secondo la classificazione in uso clinico di Genant; la frattura di D8 era già presente nel precedente radiogramma esibito come confronto. I cedimenti (tutti a cuneo anteriore) hanno le caratteristiche di fratture di natura osteoporotica.

La densità minerale ossea rilevata alla colonna lombare con esame DXA si è ridotta sebbene non significativamente (T-score -2,7 DS). Tra i dati di laboratorio, si segnalano: Ca 8,8 mg/dl; P 3 mg/dl; ALP 102 UI/l, osteocalcina (BGP) 10,2 µg/L, telopeptide carbossiterminale del collagene tipo 1 (CTX) 0,22 ng/ml, calciuria 24 h 110 mg; vitamina D [25(OH)D] 9,4 (v.n. > 30 ng/ml), PTH 108 (v.n. 12-72 pg/ml). Con la sola eccezione dei livelli di vitamina D e PTH, sono risultati nella norma tutti gli esami richiesti. La paziente, dunque, già in trattamento per osteoporosi, sviluppa un peggioramento del proprio quadro clinico, incorrendo in nuove fratture vertebrali.

Emergono nella sua storia alcune criticità.

La nostra paziente, innanzitutto, teme l'ipercolesterolemia (in realtà i suoi valori ematici di colesterolo LDL e HDL, così come i trigliceridi, sono nella norma nei controlli esibiti e adeguati al suo profilo di rischio cardiovascolare), ma si ostina a fumare. Come noto, oltre a essere un amplificatore del rischio cardiovascolare, il fumo, tra l'altro, è un fattore di rischio indipendente per fratture da fragilità.

In secondo luogo, per come ribadito da diversi studi ed evidenziato dalla nota 79 dell'AIFA, il corretto trattamento dell'osteoporosi non può prescindere da un adeguato apporto di calcio e vitamina D. La sig.ra Lucia presentava un intake calcico con la dieta di appena 510 mg/die già al momento della diagnosi di osteoporosi, quindi un apporto decisamente insoddisfacente, ma comune purtroppo a diverse donne. Una donna in questa fascia di età dovrebbe assumere tra 1000 e 1200 mg/die di questo minerale. La paziente, già prima della nostra osservazione, aveva avviato una supplementazione orale con calcio e vitamina D, ma, apprendiamo che questa è stata, dopo pochi mesi, interrotta senza che fossero messi in atto altri accorgimenti. La somministrazione dei supplementi di calcio è stata oggetto di diverse diatribe sul potenziale aumento del rischio cardiovascolare, e questo forse è stato percepito da alcuni operatori sanitari come controindicazione al loro impiego; in realtà si conviene oggi di ottimizzare l'intake di calcio con la dieta e di apportare eventualmente con dei supplementi – frazionando le dosi nell'arco della giornata – la quota di calcio necessaria al raggiungimento della soglia giornaliera adeguata.

La vitamina D non è stata dosata inizialmente, ma è presumibile che fosse, già al momento della diagnosi, bassa. La sig.ra Lucia ci riferisce di trascorre la maggior parte del suo tempo in casa o a scuola e durante l'estate non si espone alla luce solare per intolleranza al caldo; non assume inoltre alimenti naturalmente

ricchi o fortificati in vitamina D. Alle latitudini temperate, il 90% del fabbisogno di vitamina D è garantito dall'irradiazione solare e il restante 10% viene assicurato dall'alimentazione. La vitamina D3 è contenuta quasi esclusivamente nei grassi animali, mentre trascurabile è la quota di vitamina D2 presente in alcuni grassi vegetali. Non ci stupiamo pertanto del valore di 25(OH)D riscontrato negli esami presi in visione.

La supplementazione combinata di calcio + colecalciferolo prescritta *ab initio* è stata sospesa per probabile intolleranza gastrica ai sali di calcio: ciò, purtroppo, ha comportato anche l'interruzione della somministrazione di vitamina D, essendo il prodotto una associazione dei due composti.

La vitamina D gioca un ruolo chiave nell'assorbimento del calcio e sue carenze nell'adulto possono favorire l'osteomalacia. La vitamina D favorisce l'assorbimento intestinale di calcio attraverso l'induzione della sintesi di una proteina espressa sull'orletto a spazzola delle cellule dell'epitelio intestinale, che lega lo ione e lo trasporta dal lume al citoplasma cellulare. Inoltre, promuove anche l'assorbimento passivo del calcio, aumentando la permeabilità delle "tight junctions" intercellulari. A livello del tessuto osseo, è stato osservato che la vitamina D promuove la sintesi di alcune proteine, come l'osteocalcina, prodotta dagli osteoblasti che si ritiene svolga un ruolo fondamentale per l'omeostasi del tessuto osseo. Attraverso la stimolazione della produzione di RANK-L favorisce, inoltre, l'attivazione degli osteoclasti assicurando un adeguato turn-over osseo. Va inoltre ricordata la sua azione sul tessuto muscolare dove stimola la produzione di proteine e attiva alcuni meccanismi di trasporto del calcio a livello del reticolo sarcoplasmatico, che risultano essenziali per la contrazione muscolare. In condizioni di ipovitaminosi D sono stati descritti quadri di miopatia prossimale (con impotenza funzionale, ad esempio, nel portare le braccia sopra la testa o nell'alzarsi da una sedia), e di sarcopenia, condizioni che, certamente, aumentando il rischio di caduta, incidono sul rischio di future fratture.

Nel caso della nostra paziente, il ridotto apporto di calcio e la stessa carenza di vitamina D hanno generato un quadro di iperparatiroidismo secondario, aggravato dalla protratta assunzione di alendronato. I bisfosfonati, infatti, rendendo il calcio immagazzinato nell'osso meno disponibile, hanno favorito l'instaurarsi dell'iperparatiroidismo secondario, che nella nostra paziente ha esercitato un ruolo deleterio non consentendo l'aumento di massa ossea.

Questi farmaci, ma anche altri impiegati nel trattamento dell'osteoporosi, dovrebbero sempre essere impiegati solo dopo aver corretto le riserve di vitamina D e provveduto ad assicurare un valido intake di calcio.

La sig.ra Lucia è stata invitata a sospendere alendronato e correggere con boli il deficit vitaminico D (100.000 UI per os ogni 10 giorni per 2 mesi). Un adeguamento dell'apporto di calcio è stato ottenuto con l'ottimizzazione della sola dieta (es. latte parzialmente scremato, yogurt, acqua bicarbonato-calcica). Normalizzati i livelli di PTH (già dopo 2 mesi) è stata consigliata



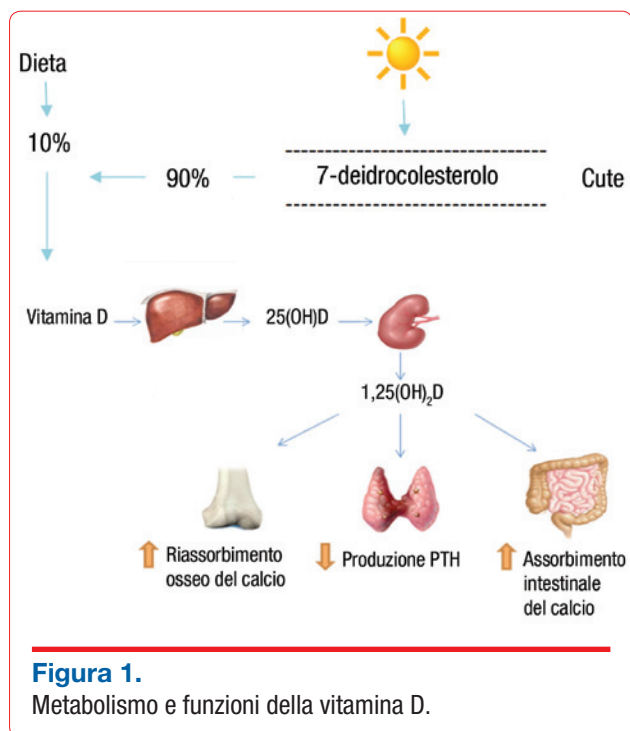
alla paziente terapia con teriparatide associata a colecalciferolo (50.000 UI ogni 30 giorni, come mantenimento).

Vista la larga prevalenza del deficit di vitamina D in tutte le decadi di età, soprattutto donne in postmenopausa che assumono bisfosfonati dovrebbero essere attentamente studiate per ricercare eventuali fattori predisponenti all'ipovitaminosi D e l'eventuale terapia con vitamina D dovrebbe sempre precedere e poi accompagnare ogni altro provvedimento terapeutico.

Questo accorgimento consente di migliorare i risultati delle comuni terapie per l'osteoporosi e ridurre i tassi di frattura e rifrattura con inevitabili favorevoli ricadute sulla qualità di vita e sui costi socio-sanitari.

## Sintesi e metabolismo della vitamina D

Le principali fonti di vitamina D sono il sole e la dieta (*i pochi alimenti che ne sono ricchi sono: olio di fegato di merluzzo, salmone, tonno, tuorlo d'uovo*). Durante l'esposizione alla radiazione ultravioletta, il 7-deidrocolesterolo presente nella cute viene convertito in colecalciferolo (vitamina D<sub>3</sub>). A livello epatico la vitamina D<sub>3</sub> viene trasformata nel suo metabolita idrossilato 25-idrossicolecalciferolo [25(OH)D], che ne rappresenta la forma circolante di riferimento il cui dosaggio è utile quando sia da valutare lo "status vitaminico D". Una seconda tappa metabolica ha luogo a livello renale dove il metabolita 25(OH)D viene convertito in 1,25-diidrossicolecalciferolo [1,25(OH)<sub>2</sub>D] la cui concentrazione è circa 100-1000 volte inferiore a quella del 25(OH)



**Tabella I.** Status vitaminico D.

	ng/ml	nmol/L
Deficienza	< 10	0-25
Insufficienza	10-30	25-75
Sufficienza	30-100	75-250
Tossicità	> 100	> 250

D essendo la sua sintesi strettamente dipendente dai livelli di Ca, P, PTH. L'ergocalciferolo (vitamina D<sub>2</sub>) è una forma di vitamina D di origine vegetale ed è meno efficace rispetto al colecalciferolo nell'aumentare i livelli di 25(OH)D (Fig. 1).

## Azioni classiche della vitamina D

La vitamina D promuove l'assorbimento intestinale del calcio inducendo la sintesi di specifiche proteine leganti che trasferiscono l'elettrolita dal lume intestinale al polo vascolare della cellula. Nell'osso, stimola la produzione osteoblastica della citochina RANK-L che legandosi al suo recettore RANK posto sui preosteoclasti ne promuove la maturazione a osteoclasti, cellule deputate al riassorbimento osseo, che contribuiscono al mantenimento dell'omeostasi fosfo-calcica (Fig. 1).

## Bibliografia di riferimento

- Adami S, Giannini S, Bianchi G, et al. *Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis*. Osteoporos Int 2009;20:239-44.
- Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, et al.; Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). *Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency*. Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). Reumatismo 2011;63:129-47.
- Catalano A, Morabito N, Atteritano M, et al. *Vitamin D reduces musculoskeletal pain after infusion of zoledronic acid for postmenopausal osteoporosis*. Calcif Tissue Int 2012;90:279-85.
- Catalano A, Morabito N, Di Stefano A, et al. *Vitamin D and bone mineral density changes in postmenopausal women treated with strontium ranelate*. J Endocrinol Invest 2015;38:859-63.
- Holick MF, Siris ES, Binkley N, et al. *Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy*. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:3215-24.
- Isaia G, Giorgino R, Rini GB, et al. *Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors*. Osteoporos Int 2003;14:577-82.
- Montomoli M, Gonnelli S, Giacchi M, et al. *Validation of a food frequency questionnaire for nutritional calcium intake assessment in Italian women*. Eur J Clin Nutr 2002;56:21-30.
- Reid IR, Bolland MJ, Grey A. *Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis*. Lancet 2014;383:146-55.

## 32° Congresso Nazionale SIMG



[www.diabete-rivistamedia.it/report-32-congresso-nazionale-simg-firenze-26-28-novembre-2015/](http://www.diabete-rivistamedia.it/report-32-congresso-nazionale-simg-firenze-26-28-novembre-2015/)

**Gerardo Medea**

*Responsabile Nazionale Area Metabolica SIMG, Brescia*

### I temi più salienti del 32° Congresso Nazionale SIMG Firenze, 26-28 novembre 2015

- ✓ Ruolo del medico di medicina generale nella gestione della cronicità
- ✓ Gestione integrata del diabete mellito tipo 2
- ✓ Proposte di collaborazione e cogestione del paziente con AMD
- ✓ Tiroide, ipotiroidismo e gestione del nodulo tiroideo

## Mi han trovato il fegato “grasso”...



[www.diabete-rivistamedia.it/una-pagina-per-il-paziente-media-12016-anticipazione/](http://www.diabete-rivistamedia.it/una-pagina-per-il-paziente-media-12016-anticipazione/)

**Carlo Bruno Giorda**

*Direttore della Struttura complessa Malattie Metaboliche e Diabetologia, ASL Torino 5*



- ✓ Nei soggetti sovrappeso, diabetici e non, non è raro che, effettuando un'ecografia, si rilevi un fegato “ingrandito” e “ricco di grasso”
- ✓ Il termine medico è steatosi del fegato non alcolica. O anche epatopatia non alcolica
- ✓ La causa? L'eccesso di calorie alimentari viene trasformato in grassi, i quali sono accumulati nelle cellule del fegato
- ✓ Le cellule epatiche, intasate di acidi grassi, in parte muoiono liberando nel sangue due enzimi molto noti, le transaminasi (AST e ALT, o anche SGOT e SGPT)
- ✓ Quando si trovano le transaminasi leggermente alterate, i pazienti, ma spesso anche i medici, pensano subito sia colpa dei farmaci. In realtà spesso la causa è la steatosi epatica
- ✓ È grave? Di per sé la steatosi non dà problemi immediati e può regredire. Ma se persiste può evolvere in una cirrosi epatica o, più raramente, in un tumore epatico
- ✓ Attualmente la causa più frequente di trapianto del fegato, non dovuta a epatite virale, è la steatosi che degenera
- ✓ La cura? Perdere peso, obbligando così l'organismo a “bruciare” i grassi in eccesso. Meglio abolire l'alcol. Nelle forme più avanzate si usano anche antiossidanti



*www.dietasdm.it*

*Dieta Proteica  
Medicalizzata  
dal 1998*

**INDICAZIONI**

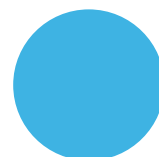
- *Obesita' grave o complicata*
- *Chirurgia bariatrica*
- *Diabete di tipo 2 e sindrome metabolica*
- *Rapido dimagrimento per severe comorbilita'*
- *Patologia steatoepatica non alcol correlata (nafla)*
- *Patologie neurologiche*



TUTTO DIABETE



NOTIZIE DAL MONDO  
DEL FARMACO



NOTIZIE DAL MONDO  
DELLA DIAGNOSTICA



NOTIZIE DAL MONDO  
DEI DEVICE



FOCUS



# Efficacia e Sicurezza a Lungo Termine di Exenatide a Rilascio Prolungato in paziente affetta da diabete mellito tipo 2 e sindrome metabolica

**Francesco Caraffa**

*Dirigente Medico, Struttura Semplice Dipartimentale di Diabetologia e Malattie Metaboliche, ASL TO4, Presidio Ospedaliero Riunito "CIRIE" - LANZO Torinese*

---

## Parole chiave

**Exenatide LAR  
Durability**

Giunge in ambulatorio, nel maggio 2014 per visita diabetologica di controllo, una paziente di 65 anni.

Anamnesi familiare positiva per diabete mellito, ipertensione arteriosa, dislipidemia mista e cardiopatia ischemica (padre) e obesità (padre e madre). Dall'età di 15 anni progressivo incremento ponderale e all'età di 24 anni diagnosi di obesità (seguiti numerosi schemi di dietoterapia con scarsi risultati). All'età di 42 anni diagnosi di ipertensione arteriosa, dislipidemia mista e di IFG (alterata glicemia a digiuno).

All'età di 50 anni OGTT (0'-120') deponente per diabete mellito (instaurata metformina 1000 mg x 2, ben tollerata).

All'età di 60 anni, per progressivo deterioramento del compenso glico-metabolico, si associava exenatide 10 microg s.c. 2/die (prima di colazione e cena). Negli ultimi 18 mesi l'emoglobina glicata è oscillata da 7,4 a 7,8%.

## Esame obiettivo

Altezza = 160 cm, peso = 99 kg, indice di massa corporea (BMI) = 38,6, circonferenza addominale = 104 cm, pressione arteriosa (PA) = 135/85, glicemia basale = 144 mg/dl, glicemia post-pandiale = 177 mg/dl, HbA<sub>1c</sub> = 7,7%, colesterolo totale = 180 mg/dl, trigliceridi = 135 mg/dl, HDL = 52 mg/dl, LDL = 101 mg/dl, creatinina = 0,81 mg/dl, AST (aspartato amino transferasi) = 39, ALT (alanino amino transferasi) = 48, Gamma GT (gamma glutamil transpeptidasi) = 35.

Terapia in atto:

- metformina 1000 mg (1 cp x 2 dopo colazione e cena);
- exenatide 10 microg x 2 s.c. (prima di colazione e cena);
- ramipril 5 mg + idroclorotiazide 12,5 mg (1 cp ore 8,00);
- pravastatina 40 mg (1 cp ore 21,00).

La paziente ha esibito un'ecografia addome che evidenziava steatosi epatica, un ecocolordoppler dei vasi epiaortici nella norma (IMT 1,1 mm), fundus e tono oculari nella norma, ECG ed ecocardiogramma nella norma.

I profili glicemici domiciliari denotavano valori basali da 145 a 165 mg/dl e post-prandiali da 170 a 185 mg/dl.

Si optava per la sostituzione di exenatide 10 microg x 2/die con exenatide LAR (*Long Acting Release*), agonista del GLP 1, 2 mg in monosomministrazione sottocutanea settimanale.

Veniva effettuata, dal personale infermieristico, istruzione riguardo la tecnica di preparazione della sospensione iniettabile.

**Indirizzo per la corrispondenza**

FRANCESCO CARAFFA  
fcaraffa@asito4.piemonte.it

Veniva fissato un appuntamento dopo 2 mesi: alla visita la paziente doveva esibire dosaggio della HbA<sub>1c</sub>, glicemia, indici di funzionalità epatica, renale e microalbuminuria.

## Follow-up

Dopo 2 mesi (luglio 2014) la paziente presentava un calo ponderale di 1,5 kg, circonferenza addominale = 103 cm (-1 cm), assenza di reazioni nel sito di iniezione.

Esami ematochimici: glicemia basale 111 mg/dl, emoglobina glicata 7,4%, colesterolo LDL 95 mg/dl, AST 32 UI/L, ALT 4 UI/L, eGFR (*epidermal Growth Factor Receptor*) > 90 CKD-EPI, normoalbuminuria.

Veniva, quindi, confermata la terapia in atto e si fissava appuntamento ambulatoriale dopo 6 mesi.

Questi i parametri glicemici ed extraglicemici riscontrati ai controlli semestrali:

- gennaio 2015: calo ponderale di 1,0 kg, circonferenza addominale = 102 cm (-1 cm), PA 130/80; esami ematochimici: glicemia basale 108 mg/dl, HbA<sub>1c</sub> 7,2%, colesterolo LDL 94 mg/dl, AST 32 UI/L, ALT 40 UI/L, eGFR > 90 CKD-EPI, normoalbuminuria;
- luglio 2015: calo ponderale di 1,2 kg, circonferenza addominale = 101 cm (-1 cm), PA 130/80; esami ematochimici: glicemia basale 104 mg/dl, HbA<sub>1c</sub> 7,0%, colesterolo LDL 92 mg/dl, AST 30 UI/L, ALT 41 UI/L, eGFR > 90 CKD-EPI, normoalbuminuria;
- gennaio 2016: calo ponderale di 1,0 kg, circonferenza addominale = 100 cm (-1 cm), PA 135/80; esami ematochimici: glicemia basale 101 mg/dl, HbA<sub>1c</sub> 6,7%, colesterolo LDL 92 mg/dl, AST 31 UI/L, ALT 38 UI/L, eGFR > 90 CKD-EPI, normoalbuminuria.

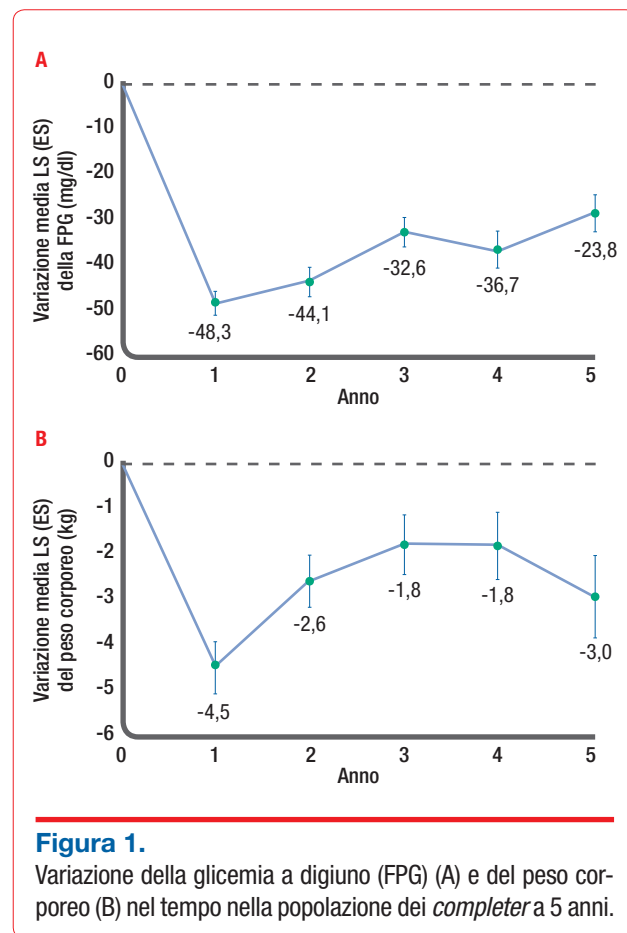
Veniva effettuata, dal personale infermieristico, istruzione riguardo la tecnica di preparazione della sospensione iniettabile con nuovo device.

Il passaggio da exenatide 10 microg 2/die a exenatide una volta alla settimana ha prodotto un calo ponderale di kg 4,7, riduzione della circonferenza addominale di 4 cm, riduzione della PA diastolica di 5 mmHg, riduzione delle LDL di 9 mg/dl, riduzione delle AST di 8 UI/L e delle ALT di 10 UI/L, riduzione della HbA<sub>1c</sub> dell'1% e riduzione della glicemia a digiuno di 43 mg/dl.

Assenza di reazioni nel sito di iniezione.

## Discussione

Exenatide LAR, agonista del recettore del GLP 1 con formulazione a rilascio prolungato a lunga durata d'azione, in virtù del regime posologico semplificato (monosomministrazione settimanale), ha enormemente migliorato l'aderenza alla terapia da parte del paziente e ha offerto al diabetologo l'opportunità di ottimiz-



zare il compenso glico-metabolico, di migliorare la compliance del paziente e di evitare l'utilizzo di farmaci che inducono incremento ponderale e rischio ipoglicemico.

Lo studio clinico randomizzato DURATION 1 ha incluso una fase controllata di 30 settimane (exenatide 2 mg una volta alla settimana vs exenatide 10 microg 2/die) e un'estensione non controllata, solo exenatide una volta alla settimana, in pazienti con diabete tipo 2 in terapia con agenti ipoglicemizzanti (dal 15/04/2006 al 21/02/2012).

Alla 30ª settimana, i pazienti che inizialmente avevano ricevuto exenatide 10 microg 2/die sono passati al trattamento con exenatide 2 mg una volta alla settimana. Gli endpoint dello studio erano rappresentati dalle variazioni rispetto al basale della HbA<sub>1c</sub>, della glicemia a digiuno, del peso corporeo, dei lipidi e della PA. I dati di sicurezza a lungo termine hanno incluso gli eventi avversi, la funzionalità epatica e renale e la frequenza cardiaca.

Dei 258 pazienti inclusi nella fase di estensione, 153 (59,3%) hanno completato 5 anni di trattamento. I valori di HbA<sub>1c</sub> sono diminuiti in maniera significativa e persistente rispetto al ba-

sale (-1,6% vs -1,9% a 30 settimane) e 65 (43,9%) di 148 pazienti hanno raggiunto valori di  $HbA_{1c} < 7,0\%$ . Sono stati osservati miglioramenti significativi dei livelli di glicemia a digiuno (-28,8 mg/dl), del peso corporeo (-3 kg), del quadro lipidico e della PA diastolica, con un minimo aumento della frequenza cardiaca. L'incidenza di nausea e di reazioni nel sito d'iniezione o noduli è diminuita rispetto alla fase iniziale controllata di 30 settimane. Episodi di ipoglicemia minori si sono verificati soprattutto con l'uso delle sulfoniluree e non sono stati osservati episodi ipoglicemici maggiori.

Il trattamento di 5 anni con exenatide una volta alla settimana è stato quindi ben tollerato ed è risultato associato a un miglioramento persistente del controllo glicemico, del peso corporeo

e dei marcatori di rischio cardiovascolare. Poiché i pazienti diabetici necessitano generalmente di terapia cronica, appare evidente l'importanza di avere la sicurezza che la modalità scelta sarà ben tollerata ed efficace nel lungo termine. Questi risultati rappresentano il più lungo follow-up di un GLP-1RA (*glucagon-like peptide 1 receptor agonist*) a tutt'oggi e aiuteranno i medici a prendere decisioni terapeutiche per i loro pazienti.

### Bibliografia di riferimento

Wysham CH, MachConnell LA, Maggs DG, et al. *Five-year efficacy and safety data of exenatide once weekly: long-term results from the DURATION-1 randomized clinical trial*. *Mayo Clin Proc* 2015;90:356-65.



# Ottima risposta alla Terapia con GLP-1 Long-acting in Paziente Diabetica da circa 20 anni

**Enrica Chebat**

SSD di Endocrinologia, Azienda Ospedaliera L. Sacco, Milano

## Parole chiave

Obesità  
Complicanze

Le linee guida italiane sulla terapia del diabete mellito tipo 2 (DMT2) lasciano aperte diverse opzioni quando alla metformina deve essere aggiunto un secondo o terzo farmaco<sup>1</sup>. Spesso il diabete di lunga data e le complicanze orientano a iniziare la terapia insulinica. L'esperienza clinica ci insegna quanto sia importante la personalizzazione della terapia e la valutazione del singolo caso.

Donna di 60 anni, casalinga, diabete gravidico nel 1988 trattato con la dieta; esordio di DMT2 e ipertensione arteriosa nel 1993. Anamnesi familiare positiva per diabete e per malattia cardiovascolare.

Non fuma, vita sedentaria, nessuna attività fisica strutturata. Retinopatia diabetica non proliferante (NP) con maculopatia; vasculopatia carotidea: stenosi bilaterali 40%. ECG sotto sforzo negativo per ischemia inducibile a basso carico. Ecografia addome diagnostica per steatosi epatica.

In terapia da anni con metformina 2.500 mg 3/die, sitagliptin 100 mg, gliempiride 2 mg 1 cp al giorno; terapia anti-ipertensiva (irbesartan 300 mg + idroclorotiazide 12,5 mg + doxazosina 4 mg + sotalolo 80 mg); terapia anti-aggregante; simvastatina 20 mg.

Esame obiettivo: 95 kg, h 165, indice di massa corporea (BMI) 34,1, circonferenza vita (CV) = 108 cm, pressione arteriosa (PA) 140/85 mmHg, glicemia d. 191 mg/dl, PP (glicemia post-prandiale) 215, HbA<sub>1c</sub> 8,1%, CHO (colesterolo) 195 mg/dl, LDL 126 mg/dl, HDL 33 mg/dl, TGL (trigliceridi) 179 mg/dl, peptide C 3,5 ng/ml, creat.cl (creatinina clearance) 62 ml/min, MA(u) (microalbuminuria) < 30 µg/mg cr, ALT (alanina amino transferasi) 45 IU/L.

Arriva alla nostra osservazione nel 2013. Nel corso degli ultimi anni il controllo glicemico è peggiorato, con incremento ponderale significativo. Viene quindi sostituito sitagliptin con exenatide a rilascio prolungato (2 mg/sett), mantenendo il resto invariato; si rinforzano le indicazioni sullo stile di vita (dieta + attività fisica).

Dopo 6 mesi si riscontrano i seguenti risultati: kg 90, BMI 33, CV 104 cm, glicemia 132 mg/dl, PP 155 mg/dl, HbA<sub>1c</sub> 7,1%, creat.cl 65 ml/min, MA(u) < 30 µg/mg cr, PA 125/80 mmHg, Fc (frequenza cardiaca) 70r.

La paziente non riferisce effetti collaterali, tranne una leggera nausea nelle prime settimane di trattamento poi risolta spontaneamente; non riferisce ipoglicemie; ha iniziato un'attività fisica regolare, anche favorita dal calo ponderale che le conferisce una maggiore agilità.

## Indirizzo per la corrispondenza

ENRICA CHEBAT  
chebat.enrica@hsacco.it

Dopo altri 6 mesi (12 mesi dall'inizio del trattamento con exenatide long acting): kg 86, BMI 31,6, CV 100 cm, glicemia 112 mg, PP 135 mg/dl, HbA<sub>1c</sub> = 6,5%, CHO 190 mg/dl, LDL 126 mg/dl; HDL 38 md/dl, TGL 111 mg/dl, creat.cl 60 ml/min, MA(u) < 30 µg/mg Cr, ALT 40 IU/L, PA 125/80 mmHg, Fc 72r. Si sospende glimepiride 2 mg 1 cp/die in quanto la paziente riferisce ipoglicemie lievi nel pomeriggio.

## Conclusioni

Nonostante la durata della malattia diabetica e le complicanze presenti che avrebbero orientato al passaggio alla terapia insulinica per ottimizzare il compenso glicemico, l'utilizzo dell'analogo del GPL-1 long acting ha permesso di raggiungere gli obiettivi in termini di HbA<sub>1c</sub>; la riduzione del peso corporeo è stata significativa (-9 kg) e si è associata al miglioramento di altri pa-

rametri (pressione arteriosa e profilo lipidico). La somministrazione settimanale ha inoltre facilitato l'aderenza alla terapia in una paziente con terapie quotidiane complesse. Questi dati già noti in letteratura<sup>2</sup>, sottolineano che l'analogo GLP-1 può essere considerata una valida opzione terapeutica anche in diabete di lunga data in base alle caratteristiche del paziente. La presenza inoltre di complicanze vascolari è un elemento a favore di questa scelta terapeutica, in considerazione dell'effetto protettivo sul rischio cardiovascolare evidenziato da questi farmaci.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> SID-AMD. *Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito* - 2014.
- <sup>2</sup> Triplitt C, Solis-Herrera C. *GLP-1 receptor agonists: practical considerations for clinical practice*. Diabetes Educator Online First 2015: Oct 8.

# Exenatide LAR al Fallimento della Terapia Orale: Vantaggi in Termini di Peso

Giuseppina De Felice

Centro Antidiabetico AID, Caserta

---

## Parole chiave

GLP-1

Obesità

Presentiamo un caso clinico in cui si evidenzia il vantaggio sul peso nel trattamento di una paziente diabetica con exenatide LAR.

Donna, 56 anni, diabetica da circa 6 anni, in terapia con metformina 2,5 g/die, giunge alla nostra osservazione inviata dal medico curante per cattivo compenso glicemico. Casalinga, madre di due figli, nati normopeso. Familiarità diabetica. Fumatrice con ipertensione arteriosa da circa 10 anni, trattata con telmisartan 80 mg/die. Vita sedentaria. Obesità di II grado (peso 104 kg, h 1,60, indice di massa corporea (BMI) = 40), circonferenza vita 124 cm. Pressione arteriosa 140/80 mmHg. Esami ematochimici mostrano HbA<sub>1c</sub> 7,8%, (62 mmol/mol), glicemia a digiuno 190 mg/dl, funzionalità epatica e renale nella norma, profilo lipidico nei limiti della norma, ipertrigliceridemia (260 mg/dl). Le glicemie post-prandiali della paziente sono tutte superiori a 180 mg/dl. Vengono rinforzati i consigli su stile di vita e alimentazione, con la prescrizione di un regime ipocalorico di 1600 kcal/die ed esercizio fisico di circa 30 minuti al giorno. Viene iniziata terapia con exenatide LAR penna sottocute settimanale in aggiunta alla metformina 2,0 g/die. Viene prospettato alla paziente il beneficio su controllo glicemico e peso, ottenuto con un trattamento settimanale invece che giornaliero.

La paziente torna dopo 5 mesi, con profili glicemici notevolmente migliorati (glicemia post-prandiale < 160 mg/dl) e senza ipoglicemie. Gli esami di laboratorio mostrano HbA<sub>1c</sub> 6,5% - 47 mmol/mol e glicemia a digiuno di 125 mg/dl, trigliceridi 150 mg/dl. Sebbene nei primi 15 giorni la nuova terapia le aveva indotto nausea, attualmente il disturbo è scomparso. Riferisce di seguire con maggiore successo dieta e di fare ora delle passeggiate giornaliere. La paziente pesa 95 kg e la sua circonferenza vita è 110 cm. La pressione arteriosa ha valori medi di 120/80 mmHg, con media di FC 75 bpm. Si evidenziano alcuni noduli sottocutanei, maggiormente nelle sedi di cute sottile, corrispondenti alle sedi di iniezione, non infiammati né dolenti.

Exenatide mono-settimanale è un agonista del recettore del GLP-1, riduce i livelli di glucosio circolante, inibisce lo stimolo della fame agendo a livello del sistema nervoso centrale e rallenta lo svuotamento gastrico, contribuendo a ridurre il senso di fame.

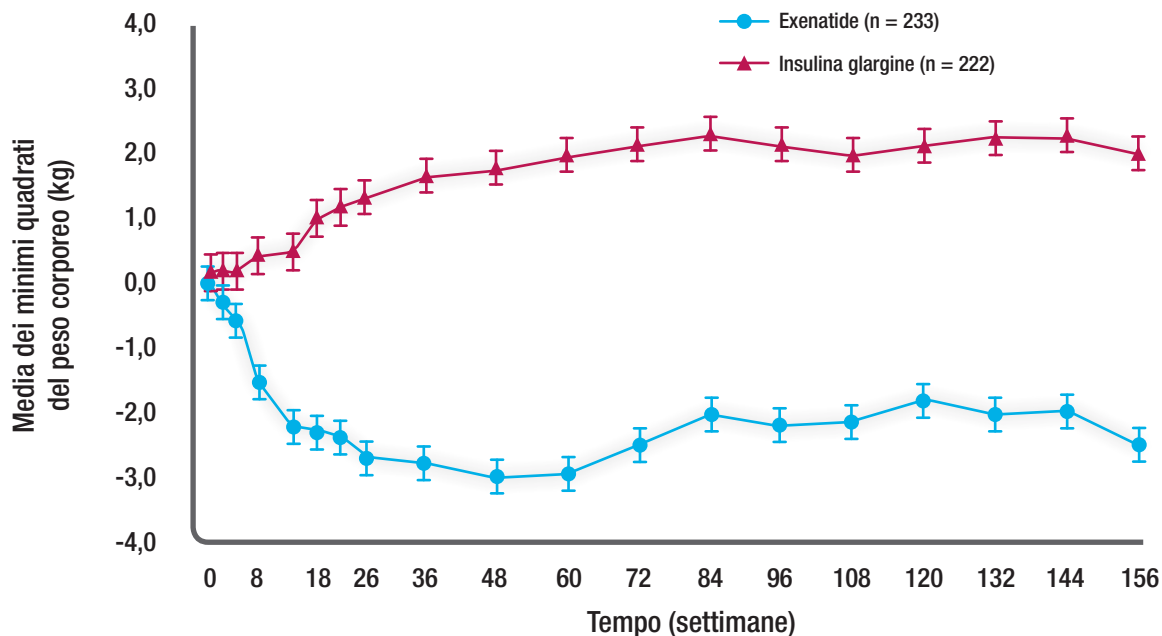
L'intensificazione di terapia spesso si fa a spese di un aumento di peso del paziente e di un aumentato rischio ipoglicemico. In questa paziente il cattivo compenso glicometabolico imponeva insulina basale. Tale scelta avrebbe compromesso ulteriormente la difficoltà della paziente a gesti-

---

## Indirizzo per la corrispondenza

GIUSEPPINA DE FELICE

defelicepina@virgilio.it



**Figura 1.**  
Effetti sul peso nel confronto exenatide LAR verso glargine.

Iniziare con solo intervento su stile di vita (se non grave scompenso metabolico)

↓

Aggiungere gradualmente metformina, fino alla dose di almeno 2 g/die

↓

Add on a metformina	Ipoglic.	Peso	Effetti indesid.	CVD	Fattori rischio CV	Scomp. cardiaco	Effetti G.I.	Costo
Gliptina	1A	1B	Rari	1A	1B	2B	1A	Elevato
A.R. GLP-1	1A	1A	Non indicato in IRC	3B	1A	2B	1C	Elevato
Sulfonilurea o repaglinide	1D	1D	Non in dicato in IRC	3C	1B	1B	1A	Basso
Pioglitazone	1A	1D	Fratture	1A	1A	1E	1A	Medio
Acarbosio	1A	1C	Rari	2B	2B	3C	1C	Basso
Gliflozina	1A	1A	Infezioni G.U.	3C	2B	2B	1A	???
Insulina basale	1D	1D	Rari	1B	1A	1B	1A	Medio

**Figura 2.**  
Standard italiani SID AMD.

re la sua malattia, in particolare l'eccesso ponderale. La nostra scelta terapeutica è in linea con quanto suggerito dalle recenti linee guida e un'applicazione clinica delle evidenze della letteratura<sup>12</sup>.

**Bibliografia**

- <sup>1</sup> <http://www.standarditaliani.it/>
- <sup>2</sup> Diamant M, Van Gaal L, Guerci B, et al. *Exenatide once weekly versus insulin glargine for type 2 diabetes (DURATION-3): 3-year results of an open-label randomised trial.* Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:464-73.

# Nuove frontiere nella terapia del diabete mellito tipo 2

## Analoghi dell'Insulina e Analoghi del GLP-1 in Terapia Combinata o nella Stessa Iniezione: razionale, meccanismo d'azione e recenti dati di letteratura

Andrea Magistro<sup>1</sup>  
Alessandra Gandolfi<sup>1</sup>  
Manuela Currao<sup>1</sup>  
Lucilla D. Monti<sup>2,3</sup>  
PierMarco Piatti<sup>1</sup>

<sup>1</sup> IRCCS Ospedale San Raffaele, Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica e Diabetes Research Institute, Divisione di Immunologia, Trapianti e Malattie Infettive, Unità Cardio-Metabolismo e Trial Clinici,

<sup>2</sup> Cardio-Diabetes and Core Lab Unit,

<sup>3</sup> Ambulatorio di Diabetologia, Milano

### Riassunto

Molti pazienti con diabete mellito non riescono a ottenere un controllo glicemico ottimale a causa di una terapia insulinica non appropriata. Inoltre sia i pazienti sia gli operatori sanitari devono superare molte potenziali barriere a iniziare la terapia insulinica, a ottimizzarla e a intensificarla. La terapia insulinica basale è fondamentale nel trattamento del diabete mellito. La sua utilizzazione consente di riprodurre fedelmente il livello basale di insulina che il pancreas fisiologicamente produce nei periodi lontani dai pasti nell'uomo, ma per lungo tempo ha posto notevoli problemi tecnici e fisiopatologici. L'evoluzione tecnologica, che ha permesso di sostituire l'impiego di insuline ad attività intermedia con quelle ad attività più prolungata con possibilità di effetti biologici per almeno 20-24 ore (insuline basali), ha portato a una riduzione delle ipoglicemie e a un miglioramento della qualità di vita dei pazienti affetti da diabete mellito. Occorre comunque, come avviene per la terapia insulinica pre-prandiale, titolare la posologia insulinica basale in modo da poter personalizzare e ottimizzare questo trattamento. Attualmente, l'inerzia terapeutica e alcuni problemi tecnici possono infatti limitare la procedura di titolazione, impedendo così il raggiungimento degli obiettivi glicemici auspicabili. Recentemente, la disponibilità di più recenti analoghi di insuline basali ad azione più prolungata delle precedenti (fino a 36-48 ore, ad es. insulina degludec) ha consentito di superare, almeno in parte, alcuni dei limiti precedenti evidenziati delle insuline basali. Questi recenti analoghi insulinici, infatti, ci permettono di ridurre il rischio di episodi ipoglicemici rispetto ad analoghi insulinici già in commercio. I medici possono utilizzare diverse opzioni per intensificare la terapia insulinica basale, se anche una corretta titolazione non è in grado di mantenere un adeguato controllo glicemico. La prima opzione è quella di associare un trattamento insulinico pre-prandiale e la maggior parte dei medici ritiene che questo schema terapeutico sia da considerarsi il "gold standard" nel raggiungimento del controllo glicemico in questi pazienti. La seconda possibilità si basa nell'aggiungere al trattamento con insulina basale il trattamento con un agonista recettoriale del GLP-1, continuando a titolare la posologia insulinica. Più recentemente si è resa disponibile la possibilità di somministrare nella stessa

### Indirizzo per la corrispondenza

PIERMARCO PIATTI  
piatti.piermarco@hsr.it

iniezione sia l'insulina basale sia un agonista recettoriale del GLP-1, miscelati insieme nella stessa soluzione in proporzioni fisse. Queste nuove formulazioni permettono quindi di intensificare la terapia insulinica senza un aumento del numero di iniezioni giornaliere. IDegLira (Xultophy®), approvata in Europa ma non ancora disponibile in Italia, rappresenta la prima formulazione combinata di degludec alla concentrazione di 100 U/mL e liraglutide alla concentrazione di 3,6 mg/mL. Gli studi registrativi denominati DUAL hanno dimostrato un'evidente efficacia metabolica associata a una riduzione degli episodi ipoglicemici di IDegLira, rispetto ai farmaci comparativi. Inoltre, la somministrazione contemporanea, nella stessa soluzione, di liraglutide e degludec non altera la farmacocinetica di entrambi i composti.

In conclusione, quando si manifesta la necessità di intensificare la terapia insulinica, occorre personalizzare questa scelta, tenendo conto della fisiologia della secrezione insulinica, del rischio di indurre ipoglicemie e nel provocare incremento di peso nei nostri pazienti. La combinazione di un trattamento con insulina basale e l'agonista recettoriale del GLP-1 in modo indipendente o mediante la stessa somministrazione permette di ottimizzare la terapia insulinica con un approccio più fisiologico e più semplice da accettare per il paziente affetto da diabete tipo 2. Gli studi DUAL in cui si è utilizzato IDegLira ne sono una conferma di efficacia e di sicurezza.

## Introduzione

Il diabete tipo 2 è una patologia eterogenea, associata frequentemente a sovrappeso o obesità, la cui complessa fisiopatologia è caratterizzata da anomalie della secrezione insulinica, incremento dei livelli ematici di glucagone, eccessiva produzione epatica di glucosio e insulino-resistenza a livello del fegato e dei tessuti periferici, cui consegue in ultima analisi la condizione di iperglicemia<sup>1</sup>.

La natura progressiva del diabete tipo 2 porta alla necessità di una graduale intensificazione terapeutica, al fine di mantenere un adeguato controllo glicemico; ciò per molti pazienti si traduce, nel tempo, nella necessità di passaggio alla terapia insulinica. Sebbene l'insulina possieda un'efficacia terapeutica potenzialmente illimitata, l'avvio della stessa è sovente tardivo e i miglioramenti ottenuti sul versante del controllo glicemico sono tipicamente accompagnati da effetti negativi, quali l'incremento del peso e, nel tentativo di raggiungere valori di HbA<sub>1c</sub> prossimi ai valori target, a un rischio incrementato di ipoglicemie.

La combinazione della terapia insulinica con terapie ipoglicemizzanti che possiedano un basso rischio di ipoglicemie e che abbiano un effetto neutro sul peso o che, addirittura, inducano un decremento ponderale, rappresenta una strategia terapeutica con un indubbio potenziale nella gestione del diabete tipo 2<sup>2</sup>.

## Analoghi dell'insulina: innovazione e problemi irrisolti

L'innovazione nel campo delle biotecnologie ha condotto allo sviluppo di analoghi dell'insulina con caratteristiche di farmacocinetica e farmacodinamica in grado di mimare la secrezione fisiologica basale. Glargine, detemir e degludec sono analoghi dell'insulina ad azione prolungata sviluppati per consentire un'esposizione continua e stabile di insulina e ridurre il rischio di ipoglicemie.

L'insulina glargine, grazie alla sua struttura chimica, presenta un punto isoelettrico diverso dall'insulina nativa umana, che ne modifica l'assorbimento e a pH neutro fisiologico nella sede di iniezione, Glargine viene lentamente rilasciata nell'arco di 24 ore. La variante glargine-300 è una nuova formulazione contenente glargine alla concentrazione di 300 U/mL, rispetto a quella usuale di 100 U/mL, che ne modifica le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche con un'emivita estesa fino a 24-36 ore.

L'insulina detemir, analogo "acilato" di prima generazione, presenta caratteristiche strutturali (delezione della treonina in posizione 30 e legame di acido miristico alla lisina in posizione 29 della catena B) che favoriscono il legame reversibile all'albumina nel tessuto sottocutaneo e a quella circolante determinando un assorbimento lento, costante e altamente ripetibile nel tempo con una durata d'azione da 18 a 24 ore.

L'insulina degludec è un analogo dell'insulina e si differenzia dall'insulina umana per la delezione di una treonina nella posizione B30 e per l'aggiunta di una catena di acido grasso a 16 atomi di carbonio sulla lisina in posizione B29 (Lys29), interposte da un acido gamma-glutamico. La durata di azione superiore alle altre insuline (emivita > 25 h e attività > 40 h) si deve alla particolare modalità di ritardo dell'assorbimento dal deposito sottocutaneo che sfrutta e amplifica la naturale tendenza dell'insulina umana a formare esameri stabili in presenza di zinco. Fisiologicamente, infatti, l'insulina umana quando è a elevate concentrazioni si auto-assembla in esameri che rimangono stabili grazie all'incorporazione di due molecole di zinco; questo adattamento strutturale sembra favorire l'immagazzinamento dell'insulina nei granuli di secrezione delle beta-cellule pancreatiche. Degludec prima dell'iniezione sottocutanea, in formulazione contenente zinco e fenolo, è in forma di di-esameri stabili. Dopo la somministrazione sottocutanea, la rapida diluizione del fenolo determina un cambio di configurazione degli esameri stessi e ciò favorisce la formazione di lunghe catene multi-esameriche stabilizzate dall'interazione fra gli acidi grassi di un esamero e gli atomi di zinco dell'esamero adiacente. Con la successiva graduale e lenta diffusione dello zinco, l'insulina degludec viene rilasciata dal complesso multi-esamerico sotto forma di dimeri e monomeri che possono entrare nel circolo ematico. Degludec forma quindi dei depositi sottocutanei solubili, che rallentano e regolarizzano il rilascio e l'assorbimento in

circolo dei monomeri, portando al raggiungimento di una concentrazione ematica massima e costante (steady state) in un tempo di circa 3 giorni. Inoltre, dopo l'assorbimento, grazie alla presenza della catena di acido grasso i monomeri di insulina degludec si legano all'albumina circolante; ciò contribuisce a ridurre ulteriormente la variabilità della concentrazione plasmatica del farmaco e di conseguenza della sua attività.

Nonostante questi progressi della ricerca farmacologica nella sintesi di formulazioni insuliniche in grado di rispondere alla fisiopatologia del diabete, non sempre il trattamento con insulina basale e il regime basal-bolus si rivelano efficaci nel raggiungere il target glicemico auspicato. Nel trial *Treat to Target*, uno studio multicentrico della durata di 24 settimane, che ha coinvolto 756 pazienti randomizzati a glargine o NPH, titolate per raggiungere un valore di glicemia a digiuno < 100 mg/dL, la percentuale di pazienti che raggiungevano il target di  $HbA_{1c}$  < 7% risultava soltanto del 58%<sup>2</sup>.

Altri fattori impattanti negativamente sull'utilizzo della terapia insulinica sono rappresentati dall'inadeguata titolazione, per paura della comparsa di eventi ipoglicemici e dell'impatto sul peso corporeo, nonché dalla riluttanza nei confronti di una terapia multi-iniettiva, talora percepita dai pazienti come un fallimento personale<sup>3</sup>.

Questi fattori, uniti al decorso clinico progressivo del diabete tipo 2, caratterizzato dal deterioramento della funzione beta-cellulare con conseguente peggioramento del compenso glicemico e comparsa delle complicanze della malattia, rendono necessaria l'intensificazione della terapia antidiabetica.

## Analoghi del GLP-1 e terapia combinata: razionale, meccanismo d'azione e dati di letteratura

Il GLP-1 (*glucagone-like peptide 1*) è un ormone secreto dalle cellule L dell'intestino che stimola la secrezione di insulina in modo glucosio-dipendente e inibisce il rilascio di glucagone. Questo ormone induce inoltre un senso di sazietà sia rallentando lo svuotamento gastrico e riducendo in tal modo l'assunzione di cibo, sia mediante effetti diretti sul sistema ipotalamico. In studi su animali e in vitro GLP-1 ha anche mostrato la capacità di preservare la funzione beta-cellulare attraverso un'inibizione dell'apoptosi.

Gli agonisti recettoriali del GLP-1, più recenti opzioni terapeutiche nel management del diabete tipo 2, hanno dimostrato di migliorare il controllo glicemico, garantendo al contempo riduzione o mantenimento del peso corporeo, con un trascurabile rischio di ipoglicemie anche quando utilizzati in associazione a terapia insulinica basale (Tab. I).

Tali agenti terapeutici vengono iniettati per via sottocutanea una o due volte al giorno [exenatide BID (2 volte al giorno), liraglutide e lixisenatide QD (1 volta al giorno)] o 1 volta alla settimana

(exenatide LAR). In aggiunta, altri agenti a posologia settimanale sono in fase di sviluppo (albiglutide, semaglutide, dulaglutide). La terapia incretinica può certamente offrire vantaggi quando usata in associazione alla terapia insulinica basale. La complementarità d'azione dei due approcci terapeutici si correla infatti a una significativa riduzione della glicemia a digiuno e postprandiale, nonché a un basso rischio di ipoglicemie e a una prevenzione dell'incremento ponderale tipico del diabete tipo 2. Com'è noto il principale effetto dell'insulina basale è la riduzione della glicemia a digiuno, ottenuta tramite un maggiore utilizzo del glucosio nei tessuti periferici (principalmente fegato e muscolo) e inibizione dell'output epatico di glucosio. Gli agonisti del GLP-1, modulando la glicemia postprandiale con meccanismo glucosio-dipendente, presentano un profilo potenzialmente più favorevole rispetto all'aggiunta dell'insulina prandiale in associazione alla terapia insulinica basale.

Negli ultimi anni l'efficacia della combinazione tra agonisti del GLP-1 e insulina è stata ampiamente dimostrata.

Uno studio multicentrico della durata di 30 settimane su 627 pazienti trattati con metformina più glargine, in cui l'aggiunta di exenatide (10 o 20 mcg/die) è stata confrontata con l'introduzione di lispro (*treat to target*) 3 volte al giorno, ha dimostrato la non inferiorità di exenatide rispetto a lispro in termini di riduzione di  $HbA_{1c}$ , con una superiorità di exenatide in termini di glicemia a digiuno<sup>4</sup>.

In pazienti trattati con degludec e metformina l'aggiunta di liraglutide è risultata superiore nell'ottimizzazione del compenso glicometabolico rispetto ad aspart in singola somministrazione ( $HbA_{1c}$  -0,74% e -0,39% rispettivamente), con una percentuale significativamente maggiore di pazienti che hanno raggiunto il target di  $HbA_{1c}$  < 7,0% (49,4% vs 7,2%) e con una significativa perdita di peso rispetto al gruppo controllo<sup>5</sup> (Tab. I).

Nello studio Harmony<sup>6</sup> un totale di 586 pazienti in terapia con insulina basale con o senza metformina, dopo un periodo di standardizzazione a slargine, sono stati randomizzati ad albiglutide a somministrazione settimanale o a terapia con lispro ai tre pasti<sup>6</sup>. La riduzione dell' $HbA_{1c}$  è risultata simile nei due gruppi con un effetto neutro sul peso nel braccio trattato con albiglutide.

Una meta-analisi di 15 studi sperimentali condotta per valutare l'effetto della combinazione di insulina basale e agonisti del GLP-1 nel trattamento del diabete, ha dimostrato l'efficacia di questa strategia terapeutica in termini di controllo glicemico, ipoglicemie e perdita di peso<sup>7</sup>.

I dati attualmente disponibili suggeriscono che un agonista recettoriale del GLP-1 o l'insulina prandiale possono essere indifferentemente aggiunti in pazienti in cui l'introduzione della terapia insulinica basale a una terapia ipoglicemizzante orale non sia stata sufficiente a garantire un adeguato controllo glicemico, la prima opzione rappresentando tuttavia un'ipotesi terapeutica più interessante, soprattutto in pazienti obesi o in individui non in grado di gestire la complessità di una terapia multi-iniettiva<sup>8</sup>.

Tabella I.

Studio (durata)	Trattamento	Cambiamento rispetto al basale (parametri al basale)			% pazienti a target (HbA <sub>1c</sub> < 7%)
		HbA <sub>1c</sub> (%)	FPG (mmol/L)	Peso (kg)	
Buse et al. <sup>16</sup> (30 settimane)	IGla + exenatide ± Met ± Pio	-1,74	-1,6	-1,8	60
	IGla + placebo ± Met ± Pio	-1,04	-1,5	+1,0	35
Riddle et al. <sup>17</sup> (24 settimane)	IGla + lixisenatide ± Met ± TZD	-0,5	-0,5	-1,4	56
	IGla + placebo ± Met ± TZD	-0,2	-0,3	-0,4	39
DeVries et al. <sup>18</sup> (26 settimane)	Met + Lira + detemir	-0,51	-2,1	-0,16	43
	Met + Lira	+0,02	-0,4	-0,95	17
Diamant et al. <sup>4</sup> (30 settimane)	IGla + exenatide + Met	-1,13	-0,46	-2,5	49,6
	IGla + Lispro + Met	-1,10	+0,18	+2,1	49,0
Mathieu et al. <sup>5</sup> (26 settimane)	IDeg + Lira + Met	-0,74	-0,14	-2,8	49,4
	IDeg + IAsp + Met	-0,39	-0,04	+0,9	7,2
Rosenstock et al. <sup>6</sup> (26 settimane)	IGla + albiglutide	-0,82	-0,99	-0,73	30
	IGla + Lispro	-0,66	-0,71	+0,81	25

HbA<sub>1c</sub>: emoglobina glicata; FPG: glicemia a digiuno; IDeg: insulina Degludec; Lira: liraglutide; Met: metformina; Pio: pioglitazone; Sulf: sulfanilurea; GLP-1 A: agonista del GLP-1; IGla: insulina glargine; Lispro: insulina lispro; TZD: tiazolidindioni; IAsp: insulina aspart.

Il razionale della terapia con agonisti recettoriali del GLP-1 in combinazione con insulina basale, supportato dai risultati di studi clinici, ha portato allo sviluppo di formulazioni farmaceutiche in cui insulina basale e agonisti del GLP-1 risultano presenti in rapporto fisso nella stessa soluzione.

IDegLira (Xultophy<sup>®</sup>), approvata in Europa ma non ancora disponibile in Italia, rappresenta la prima formulazione combinata di degludec alla concentrazione di 100 U/mL e liraglutide alla concentrazione di 3,6 mg/mL.

Gli studi registrativi hanno dimostrato che la somministrazione contemporanea, nella stessa soluzione, di liraglutide non altera la farmacocinetica dell'insulina degludec. La somministrazione del farmaco avviene per "dose steps", dove ogni "step" è costituito da 1 U di degludec e 0,036 mg di liraglutide, fino a un massimo di 50 unità di degludec e 1,8 mg di liraglutide.

L'efficacia e la sicurezza di IDegLira sono stati testati nei trial clinici denominati DUAL, i cui risultati sono mostrati nel dettaglio nella Tabella II. Nel primo degli studi (DUAL I) <sup>9</sup> la terapia con IDegLira in pazienti naïve all'insulina già in trattamento con metformina ± pioglitazone dopo un periodo di trattamento di 26 settimane ha dimostrato la non inferiorità rispetto alla terapia con degludec e con liraglutide da soli (riduzione di HbA<sub>1c</sub> 1,9, 1,4, e 1,3 punti percentuali rispettivamente con IDegLira, degludec e liraglutide), con una riduzione del tasso di ipoglicemie rispetto alla terapia con insulina degludec, ma prevedibilmente superiore rispetto alla terapia con liraglutide, dove il tasso di ipoglicemie risultava pressoché nullo. Tale risultato, confermato anche nell'estensione dello studio (DUAL I Est) <sup>10</sup>, veniva ottenuto con una perdita di peso di circa 0,5 kg, rispetto a un

incremento di circa 1,9 kg osservato nel gruppo in trattamento con degludec e un decremento di 3 kg nel gruppo liraglutide. La proporzione di pazienti che raggiungeva una HbA<sub>1c</sub> inferiore al 7% era dell'80% nei soggetti trattati con IDegLira, risultando significativamente superiore al 65% che raggiungeva il target nel braccio degludec e al 60% che raggiungeva il target nel braccio liraglutide.

Nello studio DUAL II <sup>11</sup> IDegLira è stata studiata in soggetti con diabete mellito tipo 2 non adeguatamente compensato (HbA<sub>1c</sub> tra 7,5 e 10%) già in terapia con metformina e insulina basale ± sulfaniluree o glinidi. I soggetti arruolati, in cui la terapia anti-diabetica di base veniva sospesa con eccezione della metformina, venivano randomizzati a ricevere degludec (titolata fino a un massimo di 50 U al giorno) o IDegLira. La riduzione dei valori della HbA<sub>1c</sub> dopo 26 settimane risultava doppia nei soggetti trattati con IDegLira (-1,9% vs 0,9% con degludec) e il numero di soggetti che raggiungeva il target di HbA<sub>1c</sub> < 7% era quasi triplo con un numero di ipoglicemie inferiore. Inoltre, mentre nei soggetti randomizzati a degludec non si osservava alcun cambiamento di peso, i soggetti randomizzati a IDegLira perdevano in media 2,7 kg.

Nello studio DUAL III <sup>12</sup> pazienti con inadeguato controllo glicemico in trattamento con analoghi del GLP-1 al dosaggio massimo (liraglutide QD o exenatide BID) sono stati randomizzati in aperto a ricevere IDegLira o proseguire l'analogo del GLP-1 già praticato in aggiunta alla terapia di background con metformina ± sulfaniluree ± pioglitazone. Nel braccio trattato con IDegLira si registrava una maggiore e significativa riduzione dei valori di glicata con il 75% dei pazienti che raggiungevano un target inferiore al 7%, rispetto ai soggetti che rimanevano in terapia con



Tabella II.

Studio (durata)	Trattamento	Cambiamento rispetto al basale (parametri al basale)			% pazienti a target (HbA <sub>1c</sub> < 7%)
		HbA <sub>1c</sub> (%)	FPG (mmol/L)	Peso (kg)	
<b>Pazienti naive all'insulina</b>					
DUAL-I <sup>9</sup> (26 settimane)	IDegLira + Met ± Pio	-1,9 [8,3] <sup>*** α</sup>	-65,2 [165,8] <sup>α</sup>	-0,5 [87,2] <sup>***</sup>	81 <sup>*** α</sup>
	IDeg + Met ± Pio	-1,4 [8,3]	-65 [169,4]	1,6 [87,4]	65
	Lira + Met ± Pio	-1,3 [8,3]	-31,5 [162,2]	-3,0 [87,4] <sup>β</sup>	60
DUAL-I extension <sup>10</sup> (52 settimane)	IDegLira + Met ± Pio	-1,8 [8,3] <sup>*** α</sup>	-62,2 [165,8] <sup>α</sup>	-0,4 [87,2] <sup>***</sup>	78 <sup>*** α</sup>
	IDeg + Met ± Pio	-1,4 [8,3]	-61,1 [169,4]	2,3 [87,4]	63
	Lira + Met ± Pio	-1,2 [8,3]	-30,1 [162,2]	-3,0 [87,4] <sup>β</sup>	57
DUAL-III <sup>12</sup> (26 settimane)	IDegLira + Met ± Pio ± Sulf	-1,3 [7,8] <sup>#</sup>	-53,7 [162,2] <sup>#</sup>	2,0 [95,6]	75 <sup>#</sup>
	GLP-1 A + Met ± Pio ± Sulf	-0,3 [7,7]	-10,8 [169,4]	-0,8 [95,5] <sup>**</sup>	36
DUAL-IV <sup>13</sup> (26 settimane)	IDegLira + Sulf ± Met	-1,5 [7,9] <sup>δ</sup>	-46,9 [164] <sup>δ</sup>	0,5 [87,2]	79 <sup>δ</sup>
	PL + Sulf ± Met	-0,5 [7,9]	-5,6 [164]	-1,0 [89,3] <sup>**</sup>	29
LixiLan <sup>15</sup> (24 settimane)	LixiLan + Met	-1,82 [8,06] <sup>ζ</sup>	N.A.	-1,2 [90,3] <sup>ε</sup>	84
	IGla + Met	-1,64 [8,01]		0,4 [91,7]	78
<b>Pazienti già in terapia insulinica</b>					
DUAL-II <sup>11</sup> (26 settimane)	IDegLira + Met	-1,9 [8,7] <sup>***</sup>	-62,3 [174,8] <sup>*</sup>	-2,7 [95,4] <sup>***</sup>	60 <sup>***</sup>
	IDeg + Met	-0,9 [8,8]	-46,5 [173]	-0 [93,5]	23
DUAL-V <sup>14</sup> (26 settimane)	IDegLira + Met	-1,8 [8,4] <sup>φ</sup>	-51 [160,4]	-1,4 [88,3] <sup>φ</sup>	72 <sup>φ</sup>
	IGla + Met	-1,1 [8,2]	-50 [160,4]	1,8 [87,3]	47

HbA<sub>1c</sub>: emoglobina glicata; FPG: glicemia a digiuno; IDeg: insulina Degludec; Lira: liraglutide; Met: metformina; Pio: pioglitazone; Sulf: sulfanilurea; GLP-1 A: agonista del recettore del GLP-1; PL: placebo; IGla: insulina glargine; LixiLan: combinazione fissa di lixisenatide e insulina glargine; N.A.: dato non disponibile.

\* p < 0,01; \*\* p < 0,001; \*\*\* p < 0,0001 vs IDeg; α p < 0,0001 vs Lira; β p < 0,0001 vs IDegLira; # p < 0,001 vs GLP-1 A; δ p < 0,001 vs PL; φ p < 0,001 vs IGla; ζ p < 0,1 vs IGla; ε p < 0,0001 vs IGla.

agonista recettoriale del GLP-1. Rispetto a questi ultimi, come atteso, si evidenziava un incremento ponderale e un incremento di ipoglicemie, seppur modesto.

Nello studio in doppio cieco DUAL IV<sup>13</sup> pazienti con inadeguato controllo metabolico in terapia ipoglicemizante con sulfanilurea ± metformina sono stati randomizzati a ricevere IDegLira o placebo. A 26 settimane l'aggiunta di IDegLira ha determinato rispetto al placebo una significativa efficacia in termini di riduzione dell'emoglobina glicata, del FPG (glicemia plasmatica a digiuno) e nella proporzione di pazienti che raggiungevano una HbA<sub>1c</sub> target < 7% e ≤ 6,5%. Alla fine dello studio la dose media di IDegLira era di 28 (degludec 28 U/liraglutide 1 mg).

Infine nello studio DUAL V<sup>14</sup> pazienti con inadeguato controllo glicemico in trattamento insulinico con glargine sono stati randomizzati in aperto a ricevere IDegLira o proseguire glargine in aggiunta alla terapia di background con metformina. Nei soggetti trattati con IDegLira dopo 26 settimane veniva osservata una maggiore riduzione dei valori della HbA<sub>1c</sub> e del peso corporeo in presenza di un'inferiore dose insulinica totale. Risultava inoltre maggiore la proporzione di pazienti che raggiungeva un target inferiore al 7% in assenza di ipoglicemie.

Un altro esempio di terapia fissa di combinazione tra un'insulina basale e un analogo del GLP-1 tutt'ora in fase di studio è rappresentato da LixiLan, dove glargine (2 U) e lixisenatide (1 ug) sono presenti in un'unica forma farmaceutica<sup>15</sup>.

## Conclusioni

Un'ottimale gestione del diabete tipo 2 deve mirare al raggiungimento dei target glicemici, minimizzando gli effetti indesiderati propri della maggior parte delle terapie antidiabetiche attualmente disponibili. Alcune di queste come la terapia insulinica e le sulfaniluree comportano inevitabilmente un rischio incrementato di ipoglicemie, con ripercussione sul rischio cardiovascolare dei pazienti. La terapia insulinica, così come la terapia con tiazolidinedioni, d'altro canto, sono associate a un progressivo incremento ponderale, la cui comparsa si contrappone inevitabilmente agli obiettivi di una terapia antidiabetica che miri a migliorare la condizione metabolica dei pazienti affetti da tale patologia.

La terapia di associazione tra agonisti recettoriali del GLP-1 e terapia insulinica basale, oltre a possedere un razionale fisiolo-

patologico indubbio, ha mostrato dei dati convincenti negli studi finora effettuati ed è entrata già a oggi a far parte delle possibilità terapeutiche del diabete tipo 2. La possibilità di associare in un'unica formulazione tali terapie può fornire un valido ausilio, minimizzando l'impatto della difficoltà di una terapia iniettiva. Benché ulteriori studi siano necessari per stabilire se l'associazione di tali terapie possa fornire una soluzione a lungo termine nella strategia di trattamento del diabete tipo 2, nonché per stabilire la tempistica di inserimento di tali soluzioni terapeutiche, le evidenze finora disponibili supportano l'utilizzo dei GLP-1 agonisti in associazione alla terapia insulinica basale. Gli studi DUAL in cui si è utilizzato IDegLira ne sono una conferma di efficacia e di sicurezza.

La pubblicazione di questo articolo ha ricevuto assistenza editoriale e redazionale da Airon Communication srl e un supporto non condizionato di Novo Nordisk.

## Bibliografia

- 1 Wisham CH. *New perspectives in type 2 diabetes, cardiovascular risk, and treatment goals*. Postgrad Med 2010;122:52-60.
- 2 Riddle MC1, Rosenstock J, Gerich J. *The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients*. Insulin Glargine 4002 Study Investigators. Diabetes Care 2003;26:3080-6.
- 3 Nicolucci A, Kovacs Burns K, Holt RI, et al. *Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2™): cross-national benchmarking of diabetes-related psychosocial outcomes for people with diabetes*.; DAWN2 Study Group. Diabet Med 2013;30:767-77.
- 4 Diamanti M, Nauck MA, Shaginian R, et al. *Glucagon like peptide-1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in diabetes*. Diabetes Care 2014, published online July 10 DOI: 10.2337/dcl4-0876
- 5 Mathieu C1, Rodbard HW, Cariou B, et al.; BEGIN: VICTOZA ADD-ON (NN1250-3948) studygroup. *A comparison of adding liraglutide versus a single daily dose of insulin aspart to insulin degludec in subjects with type 2 diabetes*. Diabetes Obes Metab 2014;16:636-44.
- 6 Rosenstock J, Fonseca VA, Gross JL, et al. *Advancing basal insulin replacement in type 2 diabetes inadequately controlled with insulin glargine plus oral agents: a comparison of adding albiglutide, a weekly GLP-1 receptor agonist, versus thrice-daily prandial insulin lispro*. Diabetes Care 2014;37:2317-25.
- 7 Conrad Eng, Caroline K Kramer, Bernard Zinman, et al. *Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis*. Lancet 2014;384:2228-34.
- 8 Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. *Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. Diabetes Care 2015;38:140-9.
- 9 Gough SC, Bode B, Woo V, et al. *Efficacy and safety of a fixed ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes*. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:885-93.
- 10 Gough SC, Bode B, Woo VC, et al. *One-year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26-week extension to a 26-week main trial*. Diabetes Obes Metab 2015;17:965-73.
- 11 Buse JB, Vilsboll T, Thurman J, et al. *Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira)*. Diabetes Care 2014;37:2926-33.
- 12 Linjawi S, Bode B, Chaykin LB, et al. *Efficacy and safety of IDegLira (combination of insulin degludec? liraglutide), in insulin-naïve patients with T2D uncontrolled on GLP-1 receptor agonist (GLP-1RA) therapy [abstract no. 1002-P plus poster]*. In: American Diabetes Association 75th Scientific Sessions 2015.
- 13 Rodbard HW, Bode B, Harris SB, et al. *IDegLira in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (T2D) inadequately controlled on sulfonylureas (SU) alone or in combination with metformin: the DUAL IV study [abstract no. 1003-P plus poster]*. In: American Diabetes Association 75th Scientific Sessions 2015.
- 14 Buse J, Pérez Manghi FC, García-Hernández PA, et al. *Insulin degludec/liraglutide (IDegLira) is superior to insulin glargine (IG) in A1c reduction, risk of hypoglycemia, and weight change: DUAL V study [abstract no. 166-OR]*. In: American Diabetes Association 75th Scientific Sessions 2015.
- 15 Rosenstock J, Silvestre L, Souhami E, et al. *Benefits of a fixed-ratio formulation of once-daily insulin glargine/lixisenatide (LixiLan) vs glargine in type 2 diabetes (T2DM) inadequately controlled on metformin*. Diabetes 2014; 63(Suppl. 1):A87-8.
- 16 Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, et al. *Use of twice-daily exenatide in Basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial*. Ann Intern Med 2011;154:103-12.
- 17 Riddle MC, Forst T, Aronson R, et al. *Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled with newly initiated and continuously titrated basal insulin glargine: a 24-week, randomized, placebo-controlled study (GetGoal-Duo 1)*. Diabetes Care 2013;36:2497-503.
- 18 DeVries JH *Sequential intensification of metformin treatment in type 2 diabetes with liraglutide followed by randomized addition of basal insulin prompted by A1C targets*. Diabetes Care 2012;35:1446-54.

# Risposte ai precedenti questionari 2015, vol. 15, n. 4

Oltre la striscia: il punto attuale sui nuovi metodi per il monitoraggio glicemico • F. Romeo

## 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 multiiniettiva
- 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?

- Sette giorni
- Quattordici giorni
- Ventuno giorni
- Ventotto giorni

# 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 sospensione, 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, • sulfanilurea, • tiazolidindione, • metformina e sulfanilurea, • 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 a rilascio immediato (Byetta) a exenatide a rilascio prolungato 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 exenatide a rilascio prolungato 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 exenatide a rilascio prolungato è aggiunto alla terapia con una sulfanilurea, una riduzione della dose della sulfanilurea deve essere presa in considerazione per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4). Exenatide a rilascio prolungato 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). Exenatide a rilascio prolungato 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 exenatide a rilascio prolungato non richiede un automonitoraggio aggiuntivo dei livelli di glicemia. Tuttavia, l'automonitoraggio dei livelli glicemici può diventare necessario per aggiustare la dose della sulfanilurea. Se, dopo l'interruzione di exenatide a rilascio prolungato, viene iniziato un differente trattamento ipoglicemizante è necessario fare attenzione al rilascio prolungato di exenatide a rilascio prolungato (vedere paragrafo 5.2). **Popolazioni speciali. 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 danno renale). L'esperienza clinica nei pazienti sopra i 75 anni è molto limitata (vedere paragrafo 5.2). **Danno renale.** Non sono necessari aggiustamenti della dose per i pazienti con danno renale lieve (clearance della creatinina da 50 a 80 ml/min). L'esperienza clinica nei pazienti con danno renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 50 ml/min) è molto limitata (vedere paragrafo 5.2). Exenatide a rilascio prolungato non è raccomandato in questi pazienti. Exenatide a rilascio prolungato non è raccomandato nei pazienti con malattia renale in stadio terminale o con grave danno renale (clearance della creatinina <30 ml/min) (vedere paragrafo 4.4). **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 exenatide a rilascio prolungato 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.** Exenatide a rilascio prolungato 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 exenatide a rilascio prolungato, si raccomanda fortemente che i pazienti e il personale di assistenza non sanitario vengano istruiti da un operatore sanitario. Le "Istruzioni per l'utilizzatore" allegate alla confezione devono essere seguite attentamente. 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.** Exenatide a rilascio prolungato non deve essere usato nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 o per il trattamento della chetoacidosi diabetica. Exenatide a rilascio prolungato non deve essere somministrato mediante iniezione endovenosa o intramuscolare. **Danno renale.** Nei pazienti con malattia renale in fase terminale sottoposti a dialisi, dosi singole di exenatide a rilascio immediato hanno causato un aumento della frequenza e della gravità delle reazioni avverse gastroentericali; pertanto, exenatide a rilascio prolungato non è raccomandato nei pazienti con malattia renale in fase terminale o con grave danno renale (clearance della creatinina <30 ml/min). L'esperienza clinica in pazienti con danno renale moderata è molto limitata e l'uso di exenatide a rilascio prolungato non è raccomandato. Con exenatide ci sono stati casi non comuni di alterazione della funzione renale, incluso aumento della creatinemia, danno renale, peggioramento dell'insufficienza renale cronica e insufficienza 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, i 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.** Exenatide a rilascio prolungato non è stato studiato in pazienti con gravi patologie gastroentericali, inclusa la gastroparesi. Il suo uso è comunemente associato a reazioni avverse a livello gastroentericale, comprendenti nausea, vomito e diarrea. Pertanto, l'uso di exenatide a rilascio prolungato non è consigliato nei pazienti con gravi patologie gastroentericali.

**Pancreatite acuta.** L'uso di agonisti del recettore GLP-1 è stato associato al rischio di sviluppare pancreatite acuta. Sono stati riportati spontaneamente casi di pancreatite acuta con exenatide a rilascio prolungato. 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, exenatide a rilascio prolungato deve essere interrotto; se la pancreatite acuta è confermata, il trattamento con exenatide a rilascio prolungato non deve essere ripreso. Si deve esercitare cautela nei pazienti con storia di pancreatite. **Medicinali usati contemporaneamente.** L'uso di exenatide a rilascio prolungato 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 exenatide a rilascio prolungato in associazione ad exenatide a rilascio immediato non è stato studiato e non è raccomandato. **Interazioni con warfarin.** Durante l'uso contemporaneo di warfarin ed exenatide sono stati riportati spontaneamente casi di aumentato INR (Rapporto Normalizzato Internazionale), talvolta associati a sanguinamento (vedere paragrafo 4.5). **Ipotiglicemia.** Quando negli studi clinici exenatide a rilascio prolungato è stato usato in associazione ad una sulfanilurea, il rischio di ipotiglicemia è aumentato. Inoltre, negli studi clinici, i pazienti con lieve danno renale, sottoposti al trattamento in associazione ad una sulfanilurea, hanno avuto un aumento dell'incidenza dell'ipotiglicemia rispetto ai pazienti con funzione renale normale. Per ridurre il rischio di ipotiglicemia associato all'uso di una sulfanilurea, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose della sulfanilurea. **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. I pazienti con rapida perdita di peso devono essere monitorati per i segni e sintomi di colelitiasi. **Interruzione del trattamento.** Dopo l'interruzione, l'effetto di exenatide a rilascio prolungato 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 conseguenza, poiché le reazioni avverse possono continuare e l'efficacia può persistere, almeno in parte, fino a quando i livelli di exenatide non diminuiscono. **Eccipienti.** Contenuto di sodio: questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è praticamente "senza sodio". **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione. Sulfaniluree.** La dose di una sulfanilurea può richiedere un aggiustamento dovuto all'aumentato rischio di ipotiglicemia associata alla terapia con sulfanilurea (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). **Svuotamento gastrico.** I risultati di uno studio che usa paracetamolo come marcatore dello svuotamento gastrico suggeriscono che l'effetto di exenatide a rilascio prolungato 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 exenatide a rilascio prolungato, 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  $C_{max}$  del paracetamolo è diminuita del 16% (a digiuno) e del 5% (a stomaco pieno) e il  $t_{max}$  è aumentato da circa 1 ora nel periodo di controllo a 1,4 ore (a digiuno) e 1,3 ore (a stomaco pieno). I seguenti studi di interazione sono stati condotti usando 10 mcg di exenatide a rilascio immediato ma non con exenatide a rilascio prolungato. **Warfarin.** Quando warfarin è stato somministrato 35 minuti dopo exenatide a rilascio immediato, è stato osservato un ritardo del  $t_{max}$  di circa 2 ore. Non sono stati osservati effetti clinicamente significativi sulla  $C_{max}$  o l'AUC. È stato riportato spontaneamente un aumentato valore dell'INR durante l'uso concomitante di warfarin ed exenatide a rilascio prolungato. L'INR deve essere controllato all'inizio della terapia di exenatide a rilascio prolungato nei pazienti in trattamento con warfarin e/o derivati cumarinici (vedere paragrafo 4.8). **Inibitori della Idrossi Metil Glutaril Coenzima A (HMG CoA) riduttori.** L'AUC e la  $C_{max}$  di lovastatina sono state diminuite rispettivamente di circa il 40% e 28%, e il  $t_{max}$  è stato ritardato di circa 4 ore quando exenatide a rilascio immediato 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 a rilascio immediato, l'uso concomitante di exenatide con inibitori della HMG CoA riduttori 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. **Digossina e lisinopril.** In studi di interazione dell'effetto di exenatide a rilascio immediato sulla digossina e sul lisinopril non sono stati osservati effetti clinici rilevanti sulla  $C_{max}$  o sull'AUC; tuttavia, è stato osservato un ritardo del  $t_{max}$  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 a rilascio immediato non ha modificato l'AUC, la  $C_{max}$  o la  $C_{min}$  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  $C_{max}$  di etinilestradiolo e una riduzione del 27-41% della  $C_{max}$  di levonorgestrel ed un ritardo di 2-4 ore del  $t_{max}$  dovuto allo svuotamento gastrico più lento. La riduzione della  $C_{max}$  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 exenatide a rilascio prolungato, le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo durante il trattamento con exenatide a rilascio prolungato. Exenatide a rilascio prolungato deve essere interrotto almeno 3 mesi prima della gravidanza pianificata. **Gravidanza.** I dati relativi all'uso di exenatide a rilascio prolungato in donne in gravidanza non sono adeguati. Gli studi condotti sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Exenatide a rilascio prolungato 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. Exenatide a rilascio prolungato 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.** Exenatide a rilascio prolungato altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Quando exenatide a rilascio prolungato viene usato in associazione ad una sulfanilurea, 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 sono state principalmente a livello gastrointestinale (nausea che è stata la reazione più frequente e associata all'inizio del trattamento ed è diminuita con il proseguo della terapia e diarrea). In aggiunta, si sono verificate reazioni a livello del sito d'iniezione (prurito, noduli, eritema), ipoglicemia (con una sulfanilurea) e mal di testa. La maggior parte delle reazioni avverse associate con l'uso di exenatide a rilascio prolungato sono state di intensità da lieve a moderata. Da quando exenatide a rilascio immediato è stato commercializzato, la pancreatite acuta è stata riportata con una frequenza non nota e l'insufficienza renale acuta è stata riportata non comunemente (vedere paragrafo 4.4). **Tabella riassuntiva delle reazioni avverse.** La frequenza delle reazioni avverse di exenatide a rilascio prolungato identificate da studi clinici e segnalazioni spontanee (non osservate negli studi clinici, frequenza non nota) sono riassunte di seguito nella Tabella 1. La fonte dei dati degli studi clinici di exenatide include 18 studi controllati con placebo, 21 con controllo attivo e 2 studi clinici in aperto. Le terapie di base comprendevano dieta ed esercizio fisico, metformina, una sulfanilurea, un tiazolidindione o una associazione di medicinali ipoglicemizzanti orali. 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 ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), molto rara ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 1. Reazioni avverse di exenatide a rilascio prolungato 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
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>						
Reazione anafilattica					X <sup>1</sup>	
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>						
Ipoglicemia (con una sulfanilurea)	X <sup>1</sup>					
Riduzione dell'appetito		X <sup>1</sup>				
Disidratazione			X <sup>1</sup>			
<b>Patologie del sistema nervoso</b>						
Cefalea		X <sup>1</sup>				
Vertigini		X <sup>1</sup>				
Disgeusia			X <sup>1</sup>			
Sonnolenza			X <sup>1</sup>			
<b>Patologie gastrointestinali</b>						
Ostruzione intestinale			X <sup>1</sup>			
Pancreatite acuta (vedere paragrafo 4.4)						X <sup>2</sup>
Nausea	X <sup>1</sup>					
Vomito		X <sup>1</sup>				
Diarrea	X <sup>1</sup>					
Dispepsia		X <sup>1</sup>				
Dolore addominale		X <sup>1</sup>				
Malattia da reflusso gastroesofageo		X <sup>1</sup>				
Distensione addominale		X <sup>1</sup>				
Eruttazione			X <sup>1</sup>			
Costipazione		X <sup>1</sup>				
Flatulenza		X <sup>1</sup>				
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>						
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>1</sup>			
Alopecia			X <sup>1</sup>			
<b>Patologie renali e urinarie</b>						
Alterata funzione renale comprendente insufficienza renale acuta, peggioramento dell'insufficienza renale cronica, compromissione della funzione renale, aumento della creatinemia (vedere paragrafo 4.4)			X <sup>1</sup>			
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>						
Prurito a livello del sito d'iniezione		X <sup>1</sup>				
Affaticamento		X <sup>1</sup>				

Classificazione per sistemi e organi/reazione avversa	Frequenza					
	Molto comune	Comune	Non comune	Rara	Molto rara	Non nota
Eritema a livello del sito di iniezione			X <sup>1</sup>			
Rash a livello del sito di iniezione		X <sup>1</sup>				
Astenia		X <sup>1</sup>				
Sensazione di nervosismo				X <sup>1</sup>		
<b>Esami diagnostici</b>						
Aumento del Rapporto Normalizzato Internazionale (vedere paragrafo 4.4)						X <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Incidenza basata sugli studi di efficacia e sicurezza a lungo termine completati con exenatide a rilascio prolungato n=2868 totale (pazienti trattati con sulfanilurea n=1002).

<sup>2</sup> Incidenza basata sui dati di segnalazioni spontanee con exenatide a rilascio prolungato (denominatore non noto).

**Descrizione di selezionate reazioni avverse. Ipoglicemia.** L'incidenza dell'ipoglicemia è aumentata quando exenatide a rilascio prolungato è stato usato in associazione con una sulfanilurea (24,0% *versus* 5,4%) (vedere paragrafo 4.4). Per ridurre il rischio di ipoglicemia associato con l'uso di una sulfanilurea, può essere considerata la riduzione della dose della sulfanilurea (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Exenatide a rilascio prolungato è stato associato con un'incidenza significativamente inferiore di episodi di ipoglicemia rispetto all'insulina basale nei pazienti che ricevevano anche una terapia di metformina (3% *versus* 19%) e anche nei pazienti che ricevevano una terapia di metformina associata a sulfanilurea (20% *versus* 42%). Negli 11 studi di exenatide a rilascio prolungato la maggior parte degli episodi (99,9% n=649) 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 exenatide a rilascio prolungato, generalmente il 20% ha riportato almeno un episodio di nausea rispetto al 34% dei pazienti trattati con exenatide a rilascio immediato. 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 lo studio 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 exenatide a rilascio prolungato, del 5% nei pazienti trattati con exenatide a rilascio immediato. 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 exenatide a rilascio prolungato e dell'1% nei pazienti trattati con exenatide a rilascio immediato. **Reazioni a livello 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 exenatide a rilascio prolungato 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 microsferi 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 exenatide a rilascio prolungato. 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 exenatide a rilascio prolungato, 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 (HbA<sub>1c</sub>) è stato paragonabile 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 questi la risposta glicemica a exenatide a rilascio prolungato 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 exenatide a rilascio prolungato, 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 exenatide a rilascio prolungato 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 exenatide a rilascio prolungato. Il quindici per cento dei pazienti trattati con exenatide a rilascio prolungato ha avuto incrementi medi della FC  $\geq 10$  bpm; approssimativamente dal 5% al 10% di soggetti all'interno degli altri gruppi di trattamento ha avuto incrementi medi della FC  $\geq 10$  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/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 antiperglicemiche 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 2. 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 conseguenza riduce la velocità con cui il glucosio introdotto con il pasto compare in circolo. È 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, exenatide a rilascio prolungato 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 exenatide a rilascio prolungato sono di seguito presentati; questi studi hanno coinvolto 1628 soggetti (804 trattati con exenatide a rilascio prolungato), 54% uomini e 46% donne, 281 soggetti (141 trattati con exenatide a rilascio prolungato) avevano un'età  $\geq 65$  anni. **Controllo glicemico.** In due studi exenatide a rilascio prolungato 2 mg una volta a settimana è stato confrontato con exenatide a rilascio immediato 5 mcg due volte al giorno per 4 settimane seguito da exenatide a rilascio immediato 10 mcg due volte al giorno. 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 exenatide a rilascio prolungato 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 trattamento. Exenatide a rilascio prolungato 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'HbA<sub>1c</sub> è stato osservato sia nei pazienti trattati con exenatide a rilascio prolungato che in quelli trattati con exenatide due volte al giorno, in entrambi gli studi, indipendentemente dalla terapia anti-diabetica di base. Un numero maggiore di pazienti trattati con exenatide a rilascio prolungato rispetto ai pazienti trattati con exenatide a rilascio immediato ha ottenuto una riduzione dell'HbA<sub>1c</sub>  $\leq 7\%$  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 exenatide a rilascio prolungato che quelli trattati con exenatide a rilascio immediato 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 a rilascio immediato a exenatide a rilascio prolungato (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 exenatide a rilascio prolungato per 52 settimane.

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

	Exenatide a rilascio prolungato 2 mg	Exenatide a rilascio immediato 10 mcg due volte al giorno
<b>Studio a 24 settimane</b>		
N	129	123
<b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>		
Basale	8,5	8,4
Variazione dal basale ( $\pm$ ES)	-1,6 ( $\pm 0,1$ )**	-0,9 ( $\pm 0,1$ )
<b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%)</b>	-0,67 (-0,94; -0,39)**	
<b>Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA<sub>1c</sub> <math>&lt; 7\%</math></b>	58	30
<b>Variazione della glicemia a digiuno (mmol/l) (<math>\pm</math>ES)</b>	-1,4 ( $\pm 0,2$ )	-0,3 ( $\pm 0,2$ )
<b>Peso corporeo medio (kg)</b>		
Basale	97	94
Variazione dal basale ( $\pm$ ES)	-2,3 ( $\pm 0,4$ )	-1,4 ( $\pm 0,4$ )

	Exenatide a rilascio prolungato 2 mg	Exenatide a rilascio immediato 10 mcg due volte al giorno
<b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%)</b>	-0,95 (-1,91; 0,01)	
<b>Studio a 30 settimane</b>		
N	148	147
<b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>		
Basale	8,3	8,3
Variazione dal basale ( $\pm$ ES)	-1,9 ( $\pm 0,1$ )*	-1,5 ( $\pm 0,1$ )
<b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%)</b>	-0,33 (-0,54; -0,12)*	
<b>Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA<sub>1c</sub> <math>\leq 7\%</math></b>	73	57
<b>Variazione della glicemia a digiuno (mmol/l) (<math>\pm</math>ES)</b>	-2,3 ( $\pm 0,2$ )	-1,4 ( $\pm 0,2$ )
<b>Peso corporeo medio (kg)</b>		
Basale	102	102
Variazione dal basale ( $\pm$ ES)	-3,7 ( $\pm 0,5$ )	-3,6 ( $\pm 0,5$ )
<b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%)</b>	-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 exenatide a rilascio prolungato 2 mg è stato confrontato con insulina glargine una volta al giorno. Exenatide a rilascio prolungato ha dimostrato una maggiore variazione dell'HbA<sub>1c</sub> rispetto all'insulina glargine. Rispetto al trattamento con insulina glargine, il trattamento con exenatide a rilascio prolungato 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 exenatide a rilascio prolungato versus insulina glargine in associazione a metformina da sola o metformina e sulfanilurea (campione di pazienti "intent to treat")**

	Exenatide a rilascio prolungato 2 mg	Insulina glargine <sup>1</sup>
N	233	223
<b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>		
Basale	8,3	8,3
Variazione dal basale ( $\pm$ ES)	-1,5 ( $\pm 0,1$ )*	-1,3 ( $\pm 0,1$ )*
<b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%)</b>	-0,16 (-0,29; -0,03)*	
<b>Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA<sub>1c</sub> <math>\leq 7\%</math></b>	62	54
<b>Variazione della glicemia a digiuno (mmol/l) (<math>\pm</math>ES)</b>	-2,1 ( $\pm 0,2$ )	-2,8 ( $\pm 0,2$ )
<b>Peso corporeo medio (kg)</b>		
Basale	91	91
Variazione dal basale ( $\pm$ ES)	-2,6 ( $\pm 0,2$ )	+1,4 ( $\pm 0,2$ )
<b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%)</b>	-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 UI/die con aumenti fino a 31,1 UI/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 exenatide a rilascio prolungato 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 exenatide a rilascio prolungato 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<sub>1c</sub> rispetto al valore basale. Exenatide a rilascio prolungato ha dimostrato una superiorità in termini di variazione dell'HbA<sub>1c</sub> dal valore basale rispetto sia a sitagliptin che a pioglitazone. Exenatide a rilascio prolungato 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 exenatide a rilascio prolungato versus sitagliptin e versus pioglitazone in associazione a metformina (campione di pazienti "intent to treat")**

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

**Peso corporeo.** Una riduzione del peso corporeo rispetto al basale è stata osservata in tutti gli studi con exenatide a rilascio prolungato. Questa riduzione del peso corporeo è stata osservata nei pazienti trattati con exenatide a rilascio prolungato 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 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 exenatide a rilascio prolungato 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 exenatide a rilascio prolungato 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 sangue.** Negli studi con exenatide a rilascio prolungato è stata osservata una riduzione della pressione arteriosa sistolica (da 2,9 mmHg a 4,7 mmHg). In uno studio di confronto con exenatide a rilascio immediato a 30 settimane sia exenatide a rilascio prolungato che exenatide a rilascio immediato 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.** Exenatide a rilascio prolungato 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 exenatide a rilascio prolungato 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 exenatide a rilascio prolungato. 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 exenatide a rilascio prolungato 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 l. **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 exenatide a rilascio prolungato, le concentrazioni plasmatiche di exenatide sono scese sotto le concentrazioni minime rilevabili. **Popolazioni speciali. Danno renale.** L'analisi farmacocinetica della popolazione dei pazienti con danno renale che hanno ricevuto 2 mg di exenatide a rilascio prolungato 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 danno renale moderata (N=10) e lieve (N=56) rispetto ai pazienti con funzione renale normale (N=84). **Insufficienza epatica.** Nei pazienti con insufficienza 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. **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 a rilascio immediato 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 a rilascio immediato 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 exenatide a rilascio prolungato 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 a rilascio immediato o exenatide a rilascio prolungato. In uno studio di cancerogenicità di 104 settimane con exenatide a rilascio prolungato 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 exenatide a rilascio prolungato). 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, polisorbitato 20, fosfato sodico diidrogeno monoidrato, fosfato disodico epitaidrato, acqua per preparazioni iniettabili, idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH). **6.2 Incompatibilità.** In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali. **6.3 Periodo di validità.** 3 anni. **Dopo la sospensione.** 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 le penne devono essere usate o gettate via. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Per le condizioni di conservazione dopo la miscelazione del medicinale, vedere paragrafo 6.3. **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 sospensione, 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. Exenatide a rilascio prolungato deve essere iniettato per via sottocutanea immediatamente dopo la miscelazione della polvere con il solvente. Exenatide a rilascio prolungato 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 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**  
Data della prima autorizzazione: 17 giugno 2011  
Data del rinnovo più recente:

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**  
Febbraio 2016

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



# forxiga<sup>®</sup>

(dapagliflozin)

▼ 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 m<sup>2</sup>, 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 tera-

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DI PRODOTTO

pia 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 generale.** 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 m<sup>2</sup>). 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 pie-



lonefrite è stata non comune e si è verificata con una frequenza 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  $\geq 65$  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 l'incremento 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  $\geq 65$  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 secretogogo 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 ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza 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 <sup>b,c</sup> Infezione delle vie urinarie <sup>b,d</sup>	Infezione fungina**
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia (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** <sup>b</sup>
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Prurito vulvovaginale** Prurito genitale**
Esami diagnostici		Aumento dell'ematokrito <sup>g</sup> Riduzione della clearance renale della creatinina <sup>b</sup> Dislipidemia <sup>h</sup>	Aumento del livello ematico di creatinina <sup>**b</sup> Aumento del livello ematico di urea** Riduzione del peso corporeo**

<sup>a</sup> 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. <sup>c</sup> 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. <sup>d</sup> Le infezioni del tratto urinario includono i seguenti termini preferiti elencati secondo la frequenza riportata: infezioni del tratto urinario, cistite, infezioni del tratto urinario da *Escherichia*, infezioni del tratto genitourinario, pielonefrite, trigonite, uretrite, infezioni renali e prostatite. <sup>e</sup> 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>g</sup> Le variazioni medie dal basale dell'ematokrito sono state 2,30% per dapagliflozin 10 mg vs -0,33% per il placebo. Valori dell'ematokrito >55% sono stati riportati nel 1,3% dei soggetti trattati con dapagliflozin 10 mg vs 0,4% dei soggetti trattati con placebo. <sup>h</sup> 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 frequenza 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 glicemipiride, alle settimane 24 e 48 sono stati segnalati episodi minori di ipoglicemia più frequentemente nel gruppo trattato con dapagliflozin 10 mg più glicemipiride (6,0% e 7,9%, rispettivamente), rispetto al gruppo trattato con placebo più glicemipiride (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, rispettivamente 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/1,73 m<sup>2</sup>) 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 m<sup>2</sup> (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 trat-

tamento. **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 all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

**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 frequenza 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 ( $K_i$ : 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 questi 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 per cento (52%) dei soggetti soffriva di compromissione renale lieve ed l'11% di compromissione renale moderata. Il cinquantuno per cento (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 per cento (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
<b>N<sup>b</sup></b>	70	75
<b>HbA1c (%)</b> 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
<b>Soggetti (%) che hanno ottenuto: HbA1c &lt;7%</b> Aggiustato dal basale	50,8 <sup>§</sup>	31,6
<b>Peso corporeo (kg)</b> 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. \*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 inadeguato (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<sup>a</sup>) in uno studio con controllo attivo che ha confrontato dapagliflozin rispetto glipizide come terapia aggiuntiva alla metformina

Parametro	Dapagliflozin + metformina	Glipizide + metformina
<b>N<sup>b</sup></b>	400	401
<b>HbA1c (%)</b> 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
<b>Peso corporeo (kg)</b> 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>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>		Inibitori di DPP-4 (sitagliptin <sup>2</sup> ) ± metformina <sup>1</sup>	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
<b>N<sup>b</sup></b>	135	137	223	224
<b>HbA1c (%)</b> Basale (media) Variazione rispetto al basale <sup>c</sup> Differenza rispetto al placebo <sup>c</sup> (IC 95%)	7,92 -0,84 -0,54* (-0,74; -0,34)	8,11 -0,30	7,90 -0,45 -0,48* (-0,62; -0,34)	7,97 0,04
<b>Soggetti (%) che hanno ottenuto: HbA1c &lt;7%</b> Aggiustato dal basale	40,6**	25,9		
<b>Peso corporeo (kg)</b> Basale (medio) Variazione rispetto al basale <sup>c</sup> Differenza rispetto al placebo <sup>c</sup> (IC 95%)	86,28 -2,86 -1,97* (-2,63; -1,31)	87,74 -0,89	91,02 -2,14 -1,89* (-2,37; -1,40)	89,23 -0,26

<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. \*Valore di p<0,0001 vs placebo + medicinale ipoglicemizzante orale. \*\*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 (glimepiride) <sup>1</sup>		Sulfanilurea + metformina <sup>2</sup>	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
<b>N<sup>a</sup></b>	151	145	108	108
<b>HbA1c (%)<sup>b</sup></b> Basale (media) Variazione rispetto al basale <sup>c</sup> Differenza rispetto al placebo <sup>c</sup> (IC 95%)	8,07 -0,82 -0,68* (-0,86; -0,51)	8,15 -0,13 -0,68* (-0,86; -0,51)	8,08 -0,86 -0,69* (-0,89; -0,49)	8,24 -0,17 -0,68* (-0,86; -0,51)
<b>Soggetti (%) che hanno ottenuto: HbA1c &lt;7%(LOCF)<sup>d</sup></b> Aggiustato dal basale	31,7*	13,0	31,8*	11,1
<b>Peso corporeo (kg) (LOCF)<sup>d</sup></b> Basale (medio) Variazione rispetto al basale <sup>c</sup> Differenza rispetto al placebo <sup>c</sup> (IC 95%)	80,56 -2,26 -1,54* (-2,17; -0,92)	80,94 -0,72 -1,54* (-2,17; -0,92)	88,57 -2,65 -2,07* (-2,79; -1,35)	90,07 -0,58 -2,07* (-2,79; -1,35)

<sup>1</sup> Glimepiride 4 mg/die. <sup>2</sup> Metformina (formulazioni a rilascio immediato 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. <sup>a</sup> Soggetti randomizzati e trattati con una valutazione di efficacia al basale e almeno 1 successiva al basale. <sup>b</sup> Colonne 1 e 2, HbA1c analizzato usando LOCF (vedere nota d); Colonne 3 e 4, HbA1c analizzato usando LRM (vedere nota e). <sup>c</sup> Metodo dei minimi quadrati aggiustato dal basale. <sup>d</sup> LOCF: Ultima osservazione portata avanti (prima della terapia di salvataggio per i pazienti sottoposti a tale trattamento). <sup>e</sup> 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 orali <sup>2</sup>	Placebo + insulina ± farmaci ipoglicemizzanti orali <sup>2</sup>
<b>N<sup>b</sup></b>	194	193
<b>HbA1c (%)</b> Basale (media) Variazione rispetto al basale <sup>c</sup> Differenza rispetto al placebo <sup>c</sup> (IC 95%)	8,58 -0,90 -0,60* (-0,74; -0,45)	8,46 -0,30 -0,60* (-0,74; -0,45)
<b>Peso corporeo (kg)</b> Basale (medio) Variazione rispetto al basale <sup>c</sup> Differenza rispetto al placebo <sup>c</sup> (IC 95%)	94,63 -1,67 -1,68* (-2,19; -1,18)	94,21 0,02 -1,68* (-2,19; -1,18)

Dose giornaliera media di insulina (UI) <sup>1</sup>		
Basale (media)	77,96	73,96
Variazione rispetto al basale <sup>c</sup>	-1,16	5,08
Differenza rispetto 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. <sup>1</sup> 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 glimepiride di -4,65 kg alla settimana 52 (p<0,0001, Tabella 3) che persisteva alle settimane 104 e 208 (-5,06 kg e -4,38 kg, 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

adeguatamente 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  $\geq 30$  a  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). 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 m<sup>2</sup>). 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  $\geq 9\%$ .** In un'analisi predefinita di soggetti con HbA1c al basale  $\geq 9,0\%$  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 ( $C_{max}$ ) di dapagliflozin vengono raggiunte generalmente entro 2 ore dalla somministrazione in condizioni di digiuno. La media geometrica dei valori di  $C_{max}$  e AUC<sub>t</sub> 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  $T_{max}$  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 ( $t_{1/2}$ ) 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 [<sup>14</sup>C]-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% maggiori, 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  $C_{max}$  e AUC di dapagliflozin erano rispettivamente del 40% e del 67% superiori rispetto ai controlli sani appaiati. **Pazienti anziani ( $\geq 65$  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<sub>ss</sub> 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  $\geq 15$  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 pro-

genie 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  $\geq 15$  mg/kg/die (associati ad esposizioni della progenie che sono  $\geq 29$  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 fetto-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 embriofetale 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 30 x 1 e 90 x 1 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

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, successiva Determinazione AIFA del 27 settembre 2006, G.U. n° 227 del 29 settembre 2006.



# xigduo®

(dapagliflozin/  
metformina cloridrato)

▼ 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

Xigduo 5 mg/850 mg compresse rivestite con film.  
Xigduo 5 mg/1000 mg compresse rivestite con film.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Xigduo 5 mg/850 mg: ogni compressa contiene dapagliflozin propanediolo monoidrato equivalente a 5 mg di dapagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato. Xigduo 5 mg/1000 mg: ogni compressa contiene dapagliflozin propanediolo monoidrato equivalente a 5 mg di dapagliflozin e 1000 mg di metformina cloridrato. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Xigduo 5 mg/850 mg: compressa rivestita con film (compressa). Compresse rivestite con film di colore marrone, biconvesse, di forma ovale 9,5 x 20 mm, con "5/850" inciso su un lato e "1067" inciso sull'altro lato. Xigduo 5 mg/1000 mg: compressa rivestita con film (compressa). Compresse rivestite con film di colore giallo, biconvesse, di forma ovale 10,5 x 21,5 mm, con "5/1000" inciso su un lato e "1069" inciso sull'altro lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

**4.1 Indicazioni terapeutiche.** Xigduo è indicato in pazienti adulti, a partire dai 18 anni di età, con diabete mellito di tipo 2 in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico • nei pazienti non adeguatamente controllati con la dose massima tollerata di metformina in monoterapia; • in associazione con altri medicinali ipoglicemizzanti inclusa l'insulina, nei pazienti non adeguatamente controllati con metformina e questi medicinali (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1 per i dati disponibili sulle diverse associazioni); • nei pazienti già trattati con l'associazione dapagliflozin e metformina, assunti in compresse separate.

**4.2 Posologia e modo di somministrazione.** Posologia. *Per i pazienti non adeguatamente controllati con metformina in monoterapia o metformina in associazione con altri medicinali ipoglicemizzanti, compresa l'insulina.* La dose raccomandata è di una compressa due volte al giorno. Ogni compressa contiene una dose fissa di dapagliflozin e metformina (vedere paragrafo 2). I pazienti non adeguatamente controllati con metformina in monoterapia o in associazione con altri medicinali ipoglicemizzanti, compresa l'insulina, devono ricevere una dose giornaliera totale di Xigduo equivalente a dapagliflozin 10 mg, in aggiunta alla dose giornaliera totale di metformina o alla dose terapeuticamente appropriata più vicina, che viene già somministrata. Quando Xigduo 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 di sulfanilurea (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). *Per i pazienti che passano dal trattamento con compresse separate di dapagliflozin e metformina.* I pazienti che passano dal trattamento con compresse separate di dapagliflozin (dose giornaliera totale 10 mg) e metformina a Xigduo, devono ricevere le stesse dosi giornaliere di dapagliflozin e metformina che vengono già somministrate o la dose di metformina terapeuticamente appropriata più vicina. **Popolazioni speciali. Compromissione renale.** Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve. Questo medicinale non deve essere usato 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 m<sup>2</sup>, vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2). **Compromissione epatica.** Questo medicinale non deve essere usato nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2). **Pazienti anziani (≥65 anni).** Poiché metformina viene eliminata in parte dai reni e poiché i pazienti anziani hanno maggiori probabilità di avere una funzione renale ridotta, questo medicinale deve essere usato con cautela con l'avanzare dell'età. Il monitoraggio della funzione renale è necessario per contribuire a prevenire la comparsa di acidosi lattica associata all'impiego di metformina, specialmente nelle persone

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DI PRODOTTO

anziane (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Il rischio di deplezione di volume con dapagliflozin deve essere preso in considerazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Considerata la limitata esperienza terapeutica con dapagliflozin in pazienti con 75 anni di età ed oltre, non è raccomandato iniziare la terapia in questa popolazione. **Popolazione pediatrica.** La sicurezza e l'efficacia di Xigduo nei bambini e adolescenti di età compresa tra 0 e <18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili. **Modo di somministrazione.** Xigduo deve essere assunto due volte al giorno ai pasti, per ridurre le reazioni avverse gastrointestinali associate alla metformina.

**4.3 Controindicazioni.** Xigduo è controindicato nei pazienti con: • ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1; • chetoacidosi diabetica, pre-coma diabetico; • moderata o grave compromissione renale (clearance della creatinina <60 ml/min; eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2); • stati acuti che possono alterare la funzione renale, quali: – disidratazione, – infezione grave, – shock; • malattia acuta o cronica che può causare ipossia tissutale, quale: – insufficienza cardiaca o respiratoria, – recente infarto miocardico, – shock; • compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2); • intossicazione acuta da alcool, alcolismo (vedere paragrafo 4.5).

**4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.** **Descrizione generale.** Xigduo non deve essere usato in pazienti con diabete mellito di tipo 1 o per il trattamento della chetoacidosi diabetica. **Acidosi lattica.** L'acidosi lattica è una complicanza metabolica molto rara ma grave (mortalità elevata in assenza di un trattamento tempestivo), che può verificarsi a causa dell'accumulo di metformina, un componente di questo medicinale. I casi segnalati di acidosi lattica in pazienti in terapia con metformina si sono verificati principalmente in pazienti diabetici con insufficienza renale significativa. L'incidenza di acidosi lattica può e deve essere ridotta valutando gli altri fattori di rischio associati quali diabete scarsamente controllato, chetosi, digiuno prolungato, eccessiva assunzione di alcol, insufficienza epatica e qualsiasi condizione associata ad ipossia. **Diagnosi.** Il rischio di acidosi lattica deve essere preso in considerazione in caso di comparsa di segni specifici quali crampi muscolari in associazione a disturbi digestivi, dolori addominali e grave astenia. L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale e ipotermia, seguiti da coma. I reperti diagnostici di laboratorio sono la riduzione del pH del sangue, livelli plasmatici di lattato superiori a 5 mmol/l, ed un aumento dell'anion-gap e del rapporto lattato/piruvato. Nel caso in cui si sospetti acidosi metabolica, il trattamento con il medicinale deve essere interrotto e il paziente deve essere immediatamente ricoverato in ospedale (vedere paragrafo 4.9). **Impiego nei pazienti con compromissione renale.** L'efficacia di dapagliflozin, un componente di questo medicinale, dipende dalla funzione renale; 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). Inoltre, metformina è escreta dai reni; un'insufficienza renale di entità da moderata a grave aumenta il rischio di acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4). Pertanto, questo medicinale non deve essere usato nei pazienti con compromissione renale da moderata a grave (pazienti con CrCl <60 ml/min o velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; vedere paragrafo 4.3). Il monitoraggio della funzione renale è raccomandato come segue: • prima di iniziare il trattamento e almeno una volta all'anno successivamente (vedere paragrafi 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2); • prima di iniziare il trattamento concomitante con medicinali 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 deve essere interrotto. Nei pazienti anziani la ridotta funzionalità renale è frequente e asintomatica. Deve essere posta particolare attenzione in situazioni nelle quali la funzione renale può andare incontro a deterioramento, per esempio quando si inizia una terapia antipertensiva o diuretica o quando si inizia un trattamento con un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS). **Impiego nei pazienti a rischio di deplezione di volume, ipotensione e/o squilibrio 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 marcata nei pazienti con concentrazioni molto elevate di glucosio nel sangue. Questo medicinale 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 antipertensiva con una storia di ipotensione o pazienti anziani. Per pazienti che assumono questo medicinale, 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 questo medicinale 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 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 frequenza 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 della terapia durante il trattamento della pielonefrite o della sepsi urinaria. **Pazienti anziani (>65 anni).** 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 all'insufficienza renale. La reazione avversa correlata alla funzione renale più comunemente segnalata è stata l'incremento della creatinina sierica, nella maggior parte dei casi transitoria e reversibile (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 in questa popolazione non è raccomandato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). **Insufficienza cardiaca.** L'esperienza nelle classi NYHA I-III 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 causalità tra dapagliflozin e cancro alla vescica (vedere paragrafi 4.8 e 5.3), in misura precauzionale, questo medicinale 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 questo medicinale risulteranno positivi al test del glucosio nelle urine. **Somministrazione di agenti di contrasto iodati.** La somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati per gli esami radiologici può portare a insufficienza renale. Questo può indurre accumulo di metformina, che può aumentare il rischio di acidosi lattica. Pertanto, questo medicinale deve essere interrotto prima o al momento dell'esecuzione 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 nella norma (vedere paragrafo 4.5). **Interventi chirurgici.** Poiché questo medicinale contiene metformina, il trattamento deve essere interrotto 48 ore prima dell'intervento chirurgico con anestesia generale, spinale o epidurale. Il trattamento può essere ripreso non prima di 48 ore dopo l'intervento chirurgico o la ripresa della nutrizione orale e solo se è stata stabilita la normale funzione renale. **Variazione dello stato clinico di pazienti con diabete di tipo 2 precedentemente controllato.** Poiché questo medicinale contiene metformina, un paziente con diabete di tipo 2 precedentemente ben controllato con questo, che sviluppa alterazioni dei parametri di laboratorio o malattia clinica (soprattutto se indeterminata o scarsamente definita), deve essere prontamente valutato per l'evidenza di chetoacidosi o acidosi lattica. Si devono valutare elettroliti e chetoni sierici, glicemia e, se indicato, pH del sangue, livelli ematici di lattato, piruvato e metformina. Qualora si verifici qualsiasi forma di acidosi, il trattamento deve essere immediatamente interrotto e si devono mettere in atto altre appropriate misure correttive.

**4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione.** La co-somministrazione di dosi multiple di dapagliflozin e metformina non altera significativamente la farmacocinetica sia di dapagliflozin che di metformina nei soggetti sani. Non sono stati effettuati studi d'interazione con Xigduo. Quanto segue riflette le informazioni disponibili sulle singole sostanze attive. **Dapagliflozin. Interazioni farmacodinamiche. Diuretici.** Questo medicinale 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 e secretagoghi dell'insulina.** Insulina e medicinali secretagoghi dell'insulina, come le sulfaniluree, causano ipoglicemia. Pertanto, può essere richiesta una dose più bassa di insulina o di un medicinale 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 prin-

cipalmente attraverso la coniugazione con glucuronide mediata dalla UDP glucuronosiltransferasi 1A9 (UGT1A9). In studi *in vitro*, dapagliflozin non ha né inibito 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 questo medicinale 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 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 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 prodotti di origine vegetale e del consumo di alcool sul profilo farmacocinetico di dapagliflozin. **Popolazione pediatrica.** Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti. **Metformina. Associazioni non raccomandate.** Esiste un aumento del rischio di acidosi lattica nell'intossicazione acuta da alcool (specialmente in caso di digiuno, malnutrizione o compromissione epatica) a causa della metformina, principio attivo di questo medicinale (vedere paragrafo 4.4). Si deve evitare l'assunzione di alcool e di medicinali contenenti alcool. Agenti cationici, che sono eliminati tramite secrezione tubulare renale (es. cimetidina), possono interagire con metformina, per competizione con i comuni sistemi di trasporto tubulare renale. Uno studio eseguito su sette volontari sani ha mostrato che la cimetidina, somministrata alla dose di 400 mg due volte al giorno, ha aumentato l'AUC di metformina del 50% e la  $C_{max}$  dell'81%. Pertanto, quando vengono somministrati insieme agenti cationici che sono eliminati tramite secrezione tubulare renale, deve essere effettuato uno stretto monitoraggio del controllo glicemico, un aggiustamento della dose nell'ambito della posologia raccomandata e variazioni della terapia diabetica. La somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati in esami radiologici può portare a insufficienza renale, risultante in accumulo di metformina e rischio di acidosi lattica. Pertanto, questo medicinale deve essere interrotto prima o al momento dell'esecuzione 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 nella norma (vedere paragrafo 4.4). **Associazioni che richiedono precauzione nell'uso.** Glucocorticoidi (somministrati per via sistemica e locale), beta-2 agonisti e diuretici hanno un'intrinseca attività iperglicemica. Il paziente deve essere informato e devono essere effettuati monitoraggi della glicemia più frequenti, specialmente all'inizio del trattamento con tali medicinali. Se necessario, la dose del farmaco ipoglicemizzante deve essere aggiustata durante la terapia con altro farmaco e alla sua interruzione. I diuretici, specialmente quelli dell'ansa, possono aumentare il rischio di acidosi lattica dato il loro potenziale di ridurre la funzione renale. **Insulina e insulino secretagoghi.** L'insulina e i medicinali secretagoghi dell'insulina, come le sulfaniluree, causano ipoglicemia. Quindi, può essere richiesta una dose inferiore di insulina o di un medicinale secretagogo dell'insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia quando usato in combinazione con metformina (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

**4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento.** **Gravidanza.** Non ci sono dati sull'uso di Xigduo o dapagliflozin in donne in gravidanza. Studi su ratti trattati con dapagliflozin hanno mostrato tossicità sullo sviluppo dei reni nel periodo che corrisponde al secondo e al terzo trimestre di gravidanza nell'essere umano (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, l'uso di questo medicinale non è raccomandato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza. Una limitata quantità di dati riguardanti l'uso di metformina in donne in gravidanza non indica un aumento del rischio di malformazioni congenite. Gli studi con metformina su animali non evidenziano effetti dannosi su gravidanza, sviluppo embrionale o fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). Quando la paziente ha in programma una gravidanza e durante la gravidanza, si raccomanda che il diabete non sia trattato con questo medicinale, ma sia utilizzata l'insulina per mantenere i livelli di glucosio nel sangue il più vicino possibile al normale, per ridurre il rischio di malformazioni del feto associato con livelli anormali di glucosio nel sangue. **Allattamento.** Non è noto se questo medicinale o 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 me-

diati nella progenie allattata (vedere paragrafo 5.3). Metformina è escreta nel latte materno umano in minimi quantitativi. Non si può escludere un rischio per i neonati/lattanti. Questo medicinale non deve essere usato durante l'allattamento. **Fertilità.** L'effetto di questo medicinale o 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. Per metformina, gli studi sugli animali non hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

**4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Dapagliflozin o metformina non alterano o alterano in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. I pazienti devono essere avvertiti del rischio di ipoglicemia, quando questo medicinale è usato in associazione con altri medicinali ipoglicemizzanti noti per causare ipoglicemia.

**4.8 Effetti indesiderati.** È stato dimostrato che Xigduo è bioequivalente alla co-somministrazione di dapagliflozin e metformina (vedere paragrafo 5.2). Non sono stati realizzati studi clinici terapeutici con Xigduo compresse. **Dapagliflozin più metformina. Riassunto del profilo di sicurezza.** In un'analisi di 5 studi clinici controllati verso placebo sull'aggiunta di dapagliflozin a metformina, i risultati relativi alla sicurezza erano simili a quanto riscontrato nell'analisi predefinita dei dati accorpati di 12 sperimentazioni cliniche controllate verso placebo sull'impiego di dapagliflozin (vedere il paragrafo sottostante Dapagliflozin, *Riassunto del profilo di sicurezza*). Non sono state identificate ulteriori reazioni avverse per il gruppo di trattamento con dapagliflozin + metformina, in confronto a quelle riportate

per i singoli componenti. Nell'analisi separata dei dati accorpati sull'impiego di dapagliflozin in aggiunta a metformina, 623 soggetti sono stati trattati con 10 mg di dapagliflozin somministrato in aggiunta a metformina e 523 soggetti con placebo + metformina. **Dapagliflozin. 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 l'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 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 placebo-controllati con dapagliflozin più metformina, studi clinici con dapagliflozin, studi clinici con metformina ed esperienze post-marketing. Nessuna è risultata correlata alla dose. Le reazioni avverse segnalate di seguito sono elencate secondo la frequenza e la classificazione per organi e sistemi. Le categorie di frequenza sono definite in base alla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita in base ai dati disponibili).

**Tabella 1.** Reazioni avverse osservate negli studi clinici sull'impiego di dapagliflozin e metformina a rilascio immediato e durante il post-marketing\*

Classificazione per organi e sistemi	Molto comune	Comune	Non comune	Molto raro
Infezioni ed infestazioni		Vulvovaginite, balanite e infezioni genitali correlate <sup>a,b,c</sup> Infezione delle vie urinarie <sup>b,d</sup>	Infezione fungina <sup>**</sup>	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia (quando usato con sulfanilurea o insulina) <sup>b</sup>		Deplezione di volume <sup>b,e</sup> Sete <sup>**</sup>	Acidosi lattica Carenza di vitamina B12 <sup>h</sup>
Patologie del sistema nervoso		Alterazione del gusto <sup>§</sup> Capogiri		
Patologie gastrointestinali	Disturbi gastrointestinali <sup>§</sup>		Costipazione <sup>**</sup> Bocca secca <sup>**</sup>	
Patologie epatobiliari				Disturbi della funzione epatica <sup>§</sup> Epatite <sup>§</sup>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				Orticaria <sup>§</sup> Eritema <sup>§</sup> Prurito <sup>§</sup>
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mal di schiena <sup>*</sup>		
Patologie renali e urinarie		Disuria <sup>*</sup> Poliuria <sup>*f</sup>	Nicturia <sup>**</sup> Compromissione renale <sup>**b</sup>	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Prurito vulvovaginale <sup>**</sup> Prurito genitale <sup>**</sup>	
Esami diagnostici		Aumento dell'ematocrito <sup>g</sup> Riduzione della clearance renale della creatinina <sup>b</sup> Dislipidemia <sup>i</sup>	Aumento del livello ematico di creatinina <sup>**b</sup> Aumento del livello ematico di urea <sup>**</sup> Riduzione del peso corporeo <sup>**</sup>	

\*Nella tabella sono riportate le reazioni avverse identificate in base ai dati raccolti fino alla settimana 24 (a breve termine), a prescindere dalla terapia glicemica di salvataggio, ad eccezione di quelle contrassegnate con §, per le quali le categorie delle reazioni avverse e delle frequenze sono basate sulle informazioni ricavate dall'RCP di metformina disponibile nell'Unione Europea. <sup>b</sup>Per maggiori informazioni vedere la sottosezione corrispondente riportata di seguito. <sup>c</sup>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, accesso vulvare. <sup>d</sup>Le infezioni del tratto urinario includono i seguenti termini preferiti elencati secondo la frequenza riportata: infezioni del tratto urinario, cistite, infezioni del tratto urinario da *Escherichia*, infezioni del tratto genitourinario, pielonefrite, trigonite, uretrite, infezioni renali e prostatite. <sup>e</sup>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>g</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. <sup>h</sup>Il trattamento a lungo termine con metformina è stato associato a una diminuzione dell'assorbimento di vitamina B12 che può causare, in casi molto rari, una carenza clinicamente significativa di vitamina B12 (es. anemia megaloblastica). I sintomi gastrointestinali (fra cui nausea, vomito, diarrea, dolori addominali e perdita dell'appetito) compaiono il più delle volte durante l'inizio della terapia e scompaiono spontaneamente nella maggior parte dei casi. <sup>i</sup>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%. <sup>\*</sup>Segnalata in  $\geq 2\%$  dei soggetti e  $\geq 1\%$  e più e in almeno 3 e più soggetti trattati con dapagliflozin 10 mg rispetto al placebo. <sup>\*\*</sup>Segnalata dallo sperimentatore come possibilmente correlata, probabilmente correlata o correlata al trattamento in studio e riportata in  $\geq 0,2\%$  dei soggetti e in  $\geq 0,1\%$  e più ed in almeno 3 e più soggetti trattati con 10 mg di dapagliflozin rispetto al placebo.

**Descrizione delle reazioni avverse selezionate. Dapagliflozin più metformina. Ipoglicemia.** In studi sull'impiego di dapagliflozin come associazione aggiuntiva a metformina, sono stati segnalati episodi minori di ipoglicemia con frequenze simili nel gruppo trattato con 10 mg di dapagliflozin + metformina (6,9%) e nel gruppo trattato con placebo + metformina (5,5%). Non sono stati registrati eventi maggiori di ipoglicemia. In uno studio di associazione aggiuntiva alla metformina e a una sulfanilurea fino a 24 settimane, sono stati riportati episodi di ipoglicemia minore 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. Non sono stati riportati eventi di ipoglicemia maggiore. **Dapagliflozin. Ipoglicemia.** La frequenza di ipoglicemia dipendeva dal tipo di terapia di base impiegata nel singolo studio clinico. Negli studi di dapagliflozin come associazione aggiuntiva a metformina o come associazione aggiuntiva a sitagliptin (con o senza metformina), la frequenza 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. In uno studio sulla terapia insulinica aggiuntiva, sono stati registrati tassi più alti di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.5). In uno studio di associazione aggiuntiva all'insulina fino a 104 settimane, 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, rispettivamente 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. **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 hanno comportato l'interruzione del trattamento con dapagliflozin. Queste infezioni sono state più frequenti nelle donne (8,4% e 1,2% per dapagliflozin e placebo rispettivamente), mentre 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 in confronto al placebo (4,7% vs 3,5%, rispettivamente; 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 hanno comportato 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  $\geq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) 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  $\geq 30$  e  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (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  $\leq 0,5$  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 ( $\geq 65$  anni).** Nei soggetti di età  $\geq 65$  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  $\geq 65$  anni, le reazioni avverse di deplezione di volume, più comunemente segnalate come ipotensione, sono state segnalate nell'1,7% e 0,8% dei soggetti trattati con dapagliflozin e con placebo, rispettivamente (vedere paragrafo 4.4). **Segnalazione di sospette reazioni avverse.** La segnalazione di sospette reazioni avverse, 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/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/responsabili).

**4.9 Sovradosaggio.** L'eliminazione di dapagliflozin attraverso l'emodialisi non è stata studiata. Il metodo più efficace per eliminare la metformina e il lattato è l'emodialisi. **Dapagliflozin.** 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 frequenza 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. **Metformina.** Un elevato sovradosaggio di metformina o fattori di rischio concomitanti possono portare ad acidosi lattica. L'acidosi lattica è un'emergenza medica e deve essere trattata in ospedale.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

**5.1 Proprietà farmacodinamiche.** Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete. Associazioni di farmaci ipoglicemizzanti orali, codice ATC: A10BD15. **Meccanismo d'azione.** Xigduo è un'associazione di due medicinali anti-iper-glicemici con meccanismi d'azione differenti e complementari per migliorare il controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2: dapagliflozin, un inibitore del co-trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2) e metformina cloridrato, appartenente alla classe delle biguanidi. **Dapagliflozin.** Dapagliflozin è un inibitore molto potente (K<sub>i</sub>: 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 dapagliflozin, 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 principale trasportatore nell'intestino, responsabile dell'assorbimento di glucosio. **Metformina.** Metformina è una biguanide con effetti antiper-glicemici, che abbassa sia i livelli basali che quelli postprandiali del glucosio plasmatico. Non stimola la secrezione di insulina e pertanto non causa l'ipoglicemia. Metformina può agire attraverso tre meccanismi: • riducendo la produzione di glucosio a livello epatico tramite l'inibizione della gluconeogenesi e della glicogenolisi; • aumentando in modo modesto la sensibilità all'insulina, migliorando la captazione periferica di glucosio e la sua utilizzazione nel muscolo; • rallentando l'assorbimento intestinale di glucosio. Metformina stimola la sintesi intracellulare di glicogeno agendo sulla glicogeno sintasi. Metformina aumenta la capacità di trasporto di tipi specifici di trasportatori di membrana del glucosio (GLUT-1 e GLUT-4). **Effetti farmacodinamici. Dapagliflozin.** 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 ad un aumento esiguo e transito-

rio 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 ad 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  $\mu\text{mol/l}$  (da -0,87 a -0,33  $\text{mg/dl}$ ). I parametri farmacodinamici di 5 mg di dapagliflozin assunti due volte al giorno e di 10 mg di dapagliflozin una sola volta al giorno sono stati confrontati in soggetti sani. L'inibizione del riassorbimento renale di glucosio allo stato stazionario e l'entità dell'escrezione urinaria di glucosio nell'arco di 24 ore sono risultate identiche per entrambi i regimi posologici. **Metformina.** Nell'uomo, indipendentemente dalla sua azione svolta sulla glicemia, la metformina esercita effetti favorevoli sul metabolismo lipidico. Questo effetto è stato dimostrato a dosi terapeutiche in studi clinici controllati a medio o lungo termine: metformina riduce i livelli di colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi. Negli studi clinici, l'uso di metformina è stato associato sia con un peso corporeo stabile o con una modesta perdita di peso. **Efficacia e sicurezza clinica.** La co-somministrazione di dapagliflozin e metformina è stata studiata in soggetti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato con metformina in monoterapia o in associazione con un inibitore della DPP-4 (sitagliptin), sulfanilurea o insulina. Il trattamento con dapagliflozin + metformina a tutte le dosi ha determinato miglioramenti clinicamente rilevanti e statisticamente significativi dei livelli di HbA1c e della glicemia a digiuno, in confronto al placebo + metformina. Questi effetti glicemici clinicamente rilevanti sono persistiti in fasi di estensione a lungo termine fino a 104 settimane. Sono state osservate riduzioni di HbA1c in tutti i sottogruppi, fra cui il sesso, l'età, la razza, la durata della malattia e l'indice di massa corporea (BMI) basale. Inoltre, alla settimana 24, miglioramenti clinicamente rilevanti e statisticamente significativi nelle variazioni medie dal basale del peso corporeo, sono stati rilevati con le terapie di associazione a base di dapagliflozin e metformina, in confronto al controllo. Le diminuzioni del peso corporeo sono persistite nelle fasi di estensione a lungo termine fino a 208 settimane. Inoltre, il trattamento con dapagliflozin assunto due volte al giorno in aggiunta a metformina si è rivelato efficace e sicuro nei soggetti con diabete di tipo 2. 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.** In uno studio di non inferiorità con controllo attivo, della durata di 52 settimane (con periodi di estensione di 52 e 104 settimane), dapagliflozin 10 mg è stato valutato come terapia aggiuntiva a metformina, in confronto ad una sulfanilurea (glipizide) come terapia aggiuntiva a metformina, in soggetti con un controllo glicemico inadeguato (HbA1c >6,5% e  $\leq 10\%$ ). I risultati hanno mostrato una riduzione media simile dei livelli di HbA1c dal basale alla settimana 52, rispetto a glipizide, dimostrando così la non inferiorità del trattamento (Tabella 2). Alla settimana 104, la variazione rispetto al basale della media di HbA1c, era -0,32% per dapagliflozin e a -0,14% per glipizide, rispettivamente. Alla settimana 208, la variazione rispetto al basale della media di HbA1c era -0,10% per dapagliflozin e 0,20% per glipizide, rispettivamente. 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, in confronto al gruppo trattato con glipizide (40,8%, 47% e 50,0%, rispettivamente). La percentuale dei soggetti rimanenti nello studio alla settimana 104 e alla settimana 208 era 56,2% e 39,7% per il gruppo trattato con dapagliflozin e al 50,0% e 34,6% per il gruppo trattato con glipizide.

**Tabella 2.** Risultati rilevati alla settimana 52 (LOCF<sup>a</sup>) in uno studio con controllo attivo che ha confrontato dapagliflozin rispetto glipizide come terapia aggiuntiva a metformina

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

<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. <sup>\*</sup>Valore di p < 0,0001.

Dapagliflozin in aggiunta a metformina in monoterapia, metformina in associazione con sitagliptin, sulfanilurea o insulina (con o senza aggiunta di ipoglicemizzanti orali, inclusa metformina), ha prodotto riduzioni medie statisticamente significative di HbA1c alla settimana 24, rispetto a quanto osservato nei soggetti che hanno ricevuto il placebo (p < 0,0001; Tabelle 3, 4 e 5). Dapagliflozin 5 mg due volte al giorno ha prodotto riduzioni statisticamente significative di HbA1c alla settimana 16, rispetto a quanto osservato nei soggetti che hanno ricevuto il placebo (p < 0,0001; Tabella 3). Le riduzioni di HbA1c rilevate alla settimana 24 permanevano negli studi sulla terapia di associazione. 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 dapagliflozin 10 mg e placebo). Alla settimana 48, per metformina più sitagliptin la variazione media aggiustata dal basale per dapagliflozin 10 mg e per il placebo era rispettivamente -0,44% e 0,15%. Alla settimana 104, per insulina (con o senza l'associazione di ipoglicemizzanti orali, inclusa metformina) le riduzioni di HbA1c erano -0,71% e -0,06%, aggiustate per la variazione media dal basale per dapagliflozin 10 mg e placebo, rispettivamente. 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 è stato osservato un incremento 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, rispettivamente. 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. In un'analisi separata dei soggetti trattati con insulina + metformina, sono state osservate riduzioni di HbA1c nei soggetti trattati con dapagliflozin in associazione con insulina + metformina simili a quelle riscontrate nella popolazione totale in studio. Alla settimana 24, la variazione di HbA1c rilevata dal basale nei soggetti trattati con dapagliflozin + insulina in associazione con metformina era pari a -0,93%.

**Tabella 3.** Risultati (LOCF<sup>a</sup>) di studi clinici controllati con placebo fino alla settimana 24 di dapagliflozin in terapia di associazione con metformina o metformina + sitagliptin

	Terapia Add-on					
	Metformina <sup>1</sup>		Metformina <sup>1,b</sup>		Metformina <sup>1</sup> + Sitagliptin <sup>2</sup>	
	Dapagliflozin 10 mg QD	Placebo QD	Dapagliflozin 5 mg BID	Placebo BID	Dapagliflozin 10 mg QD	Placebo QD
<b>N<sup>c</sup></b>	135	137	99	101	113	113
<b>HbA1c (%)</b>						
Basale (media)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
Variazione rispetto al basale <sup>d</sup>	-0,84	-0,30	-0,65	-0,30	-0,43	-0,02
Differenza rispetto al placebo <sup>d</sup> (IC 95%)	-0,54 <sup>*</sup> (-0,74; -0,34)		-0,35 <sup>*</sup> (-0,52; -0,18)		-0,40 <sup>*</sup> (-0,58; -0,23)	
<b>Soggetti (%) che hanno ottenuto: HbA1c &lt;7%</b>						
Aggiustato dal basale	40,6 <sup>**</sup>	25,9	38,2 <sup>**</sup> (N=90)	21,4 (N=87)		
<b>Peso corporeo (kg)</b>						
Basale (medio)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
Variazione rispetto al basale <sup>d</sup>	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
Differenza rispetto al placebo <sup>d</sup> (IC 95%)	-1,97 <sup>*</sup> (-2,63; -1,31)		-1,88 <sup>***</sup> (-2,52; -1,24)		-1,87 <sup>*</sup> (-2,61; -1,13)	

Abbreviazioni: QD: una volta al giorno; BID: due volte al giorno. <sup>1</sup>Metformina  $\geq 1500$  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>Studio della durata di 16 settimane, controllato con placebo. <sup>c</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>d</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. <sup>\*\*\*</sup>La variazione del peso corporeo, espressa in percentuale, è stata analizzata come endpoint secondario principale (p < 0,0001); la variazione assoluta del peso corporeo (in kg) è stata analizzata con un valore p nominale (p < 0,0001).

**Tabella 4.** Risultati rilevati alla settimana 24 in uno studio clinico controllato con placebo riguardante l'impiego di dapagliflozin in associazione con metformina e una sulfanilurea

	Terapia di associazione aggiuntiva	
	Sulfanilurea + Metformina <sup>1</sup>	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N <sup>a</sup>	108	108
<b>HbA1c (%)<sup>b</sup></b>		
Basale (media)	8,08	8,24
Variazione rispetto al basale <sup>c</sup>	-0,86	-0,17
Differenza rispetto al placebo <sup>c</sup> (IC 95%)	-0,69* (-0,89; -0,49)	
<b>Soggetti (%) che hanno ottenuto: HbA1c &lt;7%</b>		
Aggiustato dal basale	31,8*	11,1
<b>Peso corporeo (kg)</b>		
Basale (medio)	88,57	90,07
Variazione rispetto al basale <sup>c</sup>	-2,65	-0,58
Differenza rispetto al placebo <sup>c</sup> (IC 95%)	-2,07* (-2,79; -1,35)	

<sup>1</sup>Metformina (formulazioni a rilascio immediato 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. <sup>a</sup>Soggetti randomizzati e trattati con una valutazione di efficacia al basale e almeno 1 successiva al basale. <sup>b</sup>HbA1c analizzato usando LRM (Analisi longitudinali di misure ripetute). <sup>c</sup>Metodo dei minimi quadrati aggiustato dal basale. \*Valore di p <0,0001 vs placebo + medicinale ipoglicemizzante orale.

**Tabella 5.** Risultati rilevati alla settimana 24 (LOCFa) in uno studio clinico controllato con placebo riguardante l'impiego di dapagliflozin in associazione con insulina (in monoterapia o con farmaci ipoglicemizzanti orali, inclusa metformina)

Parametro	Dapagliflozin 10 mg + insulina ± farmaci ipoglicemizzanti orali <sup>2</sup>	Placebo + insulina ± farmaci ipoglicemizzanti orali <sup>2</sup>
N <sup>b</sup>	194	193
<b>HbA1c (%)</b>		
Basale (media)	8,58	8,46
Variazione rispetto al basale <sup>c</sup>	-0,90	-0,30
Differenza rispetto al placebo <sup>c</sup> (IC 95%)	-0,60* (-0,74; -0,45)	
<b>Peso corporeo (kg)</b>		
Basale (media)	94,63	94,21
Variazione rispetto al basale <sup>c</sup>	-1,67	0,02
Differenza rispetto al placebo <sup>c</sup> (IC 95%)	-1,68* (-2,19; -1,18)	
<b>Dose giornaliera media di insulina (UI)<sup>1</sup></b>		
Basale (media)	77,96	73,96
Variazione rispetto al basale <sup>c</sup>	-1,16	5,08
Differenza rispetto 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>Media dei minimi quadrati aggiustata 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.

<sup>1</sup>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 in terapia con metformina in monoterapia, il 12% con l'associazione metformina + sulfanilurea e la percentuale restante dei soggetti assumeva altri farmaci ipoglicemizzanti orali.

**Glicemia a digiuno.** Il trattamento con dapagliflozin come terapia aggiuntiva a metformina in monoterapia (dapagliflozin 10 mg QD o dapagliflozin 5 mg BID) o a metformina più sitagliptin, sulfanilurea 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 -0,58 a 0,18 mmol/l [da -10,4 a 3,3 mg/dl]) alla Settimana 16 (5 mg BID) o alla Settimana 24. 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 sitagliptin più 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 come terapia di associazione aggiuntiva a metformina in monoterapia o metformina più sitagliptin, sulfanilurea o insulina (con o senza l'aggiunta di farmaci ipoglicemizzanti orali, inclusa metformina), ha prodotto una diminuzione statisticamente significativa del peso corporeo alla settimana 24 (p <0,0001; Tabelle 3, 4 e 5). Questi effetti erano persistenti negli studi clinici a lungo termine. A 48 settimane la differenza per dapagliflozin in associazione a metformina più sitagliptin rispetto al placebo era -2,07 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 variazione statisticamente significativa del peso corporeo rispetto a glipizide di -4,65 kg a 52 settimane (p <0,0001; Tabella 2) che persisteva alle settimane 104 e 208 (-5,06 kg e -4,38 kg 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 dapagliflozin 10 mg più metformina ha mostrato 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 adeguatamente 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'azard ratio tra dapagliflozin e il farmaco di confronto era di 0,79 (IC al 95%: 0,58; 1,07), indicando che in questa analisi il trattamento con dapagliflozin 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 HbA1c al basale ≥9%.** In un'analisi predefinita di soggetti con HbA1c al basale ≥9,0%, il trattamento con dapagliflozin 10 mg ha portato a riduzioni statisticamente significative di HbA1c alla settimana 24 in associazione aggiuntiva a metformina (variazione media aggiustata dal basale: -1,32% e -0,53% per dapagliflozin e placebo, rispettivamente). **Metformina.** Lo studio prospettico randomizzato (UKPDS) ha dimostrato il beneficio a lungo termine di un controllo intensivo della glicemia nel diabete di tipo 2. L'analisi dei risultati effettuata in pazienti in sovrappeso trattati con metformina dopo il fallimento della dieta da sola ha mostrato: • una riduzione significativa del rischio assoluto di qualsiasi complicanza correlata con il diabete nel gruppo di trattamento con metformina (29,8 eventi/1000 pazienti-anno), versus la dieta da sola (43,3 eventi/1000 pazienti-anno), p=0,0023, e versus i gruppi combinati sulfanilurea e insulina in monoterapia (40,1 eventi/1000 pazienti-anno), p=0,0034; • una riduzione significativa del rischio assoluto di qualsiasi tipo di morte correlata con il diabete: metformina 7,5 eventi/1000 pazienti-anno, dieta da sola 12,7 eventi/1000 pazienti-anno, p=0,017; • una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità totale: metformina 13,5 eventi/1000 pazienti-anno, versus la dieta da sola 20,6 eventi/1000 pazienti-anno (p=0,011), e versus i gruppi combinati sulfanilurea e insulina in ionoterapia 18,9 eventi/1000 pazienti-anno (p=0,021); • una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto del miocardio: metformina 11 eventi/1000 pazienti-anno, dieta da sola 18 eventi/1000 pazienti-anno, (p=0,01). **Popolazione pediatrica.** L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di pre-

sentare i risultati degli studi con Xigduo in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per diabete mellito di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

**5.2 Proprietà farmacocinetiche.** Xigduo compresse di associazione sono considerate bioequivalenti alla co-somministrazione di dosi corrispondenti di dapagliflozin e metformina cloridrato assunte insieme come compresse singole. I parametri farmacocinetici di 5 mg di dapagliflozin due volte al giorno e di 10 mg di dapagliflozin una sola volta al giorno sono stati confrontati in soggetti sani. La somministrazione di 5 mg di dapagliflozin due volte al giorno, ha prodotto esposizioni complessive ( $AUC_{0-24}$ ) nell'arco di 24 ore simili a quelle ottenute con 10 mg di dapagliflozin somministrato una sola volta al giorno. Come previsto, la somministrazione di 5 mg di dapagliflozin due volte al giorno, in confronto a 10 mg di dapagliflozin una sola volta al giorno, ha prodotto un picco più basso di concentrazione plasmatica di dapagliflozin ( $C_{max}$ ) e una concentrazione plasmatica a valle più alta di dapagliflozin ( $C_{min}$ ). **Interazione con il cibo.** La somministrazione di questo medicinale in volontari sani dopo un pasto ad alto contenuto di grassi, in confronto a quanto rilevato a digiuno, ha prodotto lo stesso grado di esposizione per dapagliflozin e metformina. Il pasto ha determinato un ritardo di 1-2 ore nel raggiungimento del picco di concentrazione e una diminuzione della concentrazione plasmatica massima del 29% per dapagliflozin e del 17% per metformina. Queste alterazioni non sono considerate clinicamente significative. **Popolazione pediatrica.** Il profilo farmacocinetico non è stato studiato nei pazienti pediatrici. Le seguenti dichiarazioni rispecchiano le proprietà farmacocinetiche dei singoli principi attivi di questo medicinale. **Dapagliflozin. Assorbimento.** Dapagliflozin è assorbito in modo rapido ed efficace dopo somministrazione orale. Le concentrazioni plasmatiche massime ( $C_{max}$ ) di dapagliflozin vengono raggiunte generalmente entro 2 ore dalla somministrazione in condizioni di digiuno. La media geometrica dei valori di  $C_{max}$  e  $AUC_{0-24}$  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 del 78%. **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 ( $t_{1/2}$ ) 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 [ $^{14}C$ ]-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), i valori medi di  $C_{max}$  e  $AUC_{0-24}$  di dapagliflozin erano rispettivamente fino al 12% e 36% maggiori, 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  $C_{max}$  e  $AUC_{0-24}$  di dapagliflozin erano rispettivamente del 40% e del 67% superiori rispetto ai controlli sani appaiati. **Pazienti anziani (≥65 anni).** Non è stato osservato 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. **Sesso.** L' $AUC_{0-24}$  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, mentre i soggetti con un peso corporeo elevato possono talvolta avere un'esposizione ridotta. Tuttavia, le differenze relative all'esposizione non sono state considerate clinicamente significative. **Popolazione pediatrica.** Il profilo farmacocinetico non è stato studiato nei pazienti pediatrici. **Metformina. Assorbimento.** Dopo una dose orale di metformina, il  $t_{max}$  viene raggiunto in 2,5 ore. In soggetti sani, la biodisponibilità assoluta di metformina da 500 mg o 850 mg compresse è di circa 50-60%. Dopo una dose orale, la frazione non assorbita recuperata nelle feci è stata del 20-30%. Dopo somministrazione orale, l'assorbimento di metformina è saturabile e incompleto. Si assume che la farmacocinetica dell'assorbimento di metformina è non lineare. Alle dosi usuali di metformina e agli usuali schemi posologici, le concentrazioni plasmatiche allo steady-state sono raggiunte entro 24-48 ore e sono generalmente inferiori a 1 µg/ml. In studi clinici controllati, i livelli plasmatici massimi di metformina ( $C_{max}$ ) non hanno superato i 5 µg/ml, anche alle massime dosi. **Distribuzione.** Il legame con le proteine plasmatiche è trascurabile. Metformina si ripartisce negli eritrociti. Il picco ematico è inferiore rispetto al picco plasmatico e si raggiunge approssimativamente nello stesso momento. I globuli molto probabilmente rappresentano un compartimento secondario di distribuzione. Il  $V_d$  medio oscilla tra 63-276 l. **Biotrasformazione.** Metformina è escreta immodificata nelle urine. Nell'uomo non sono stati identificati metaboliti. **Eliminazione.** La clearance renale di metformina è >400 ml/min; ciò indica che metformina è eliminata attraverso filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. In seguito ad una dose orale, l'emivita terminale di eliminazione è di circa 6,5 ore. **Popolazioni speciali. Compromissione renale.** Nei pazienti con una funzione renale ridotta (basata sulla valutazione della clearance della creatinina), l'emivita plasmatica ed ematica di metformina è prolungata e la clearance renale diminuisce in proporzione alla riduzione della clearance della creatinina, con conseguente aumento dei livelli di metformina nel plasma. **5.3 Dati preclinici di sicurezza. Somministrazione concomitante di dapagliflozin e metformina.** I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute. Le seguenti dichiarazioni rispecchiano i dati preclinici di sicurezza dei singoli principi attivi di Xigduo. **Dapagliflozin.** 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 ad 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 di dapagliflozin associate a madri e progenie 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-correlate 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-embriale 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 ad un'esposizione sistemica multipla di circa 1.191 volte la dose massima raccomandata nell'uomo. Nei ratti, dapagliflozin non è risultato embriofetale né teratogeno ad esposizioni fino a 1.441 volte la dose massima raccomandata nell'uomo. **Metformina.** Dati preclinici non rivelano alcun pericolo particolare per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva e dello sviluppo.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

**6.1 Elenco degli eccipienti.** Xigduo 5 mg/850 mg: Nucleo della compressa: Idrossi-propilcellulosa (E463); Cellulosa microcristallina (E460(ii)); Magnesio stearato (E470b); Sodio amido glicolato tipo A. **Rivestimento della compressa:** Polivinil alcol (E1203); Macrogol 3350 (E1520(iii)); Talco (E553b); Titanio diossido (E171); Ossido di ferro giallo (E172); Ossido di ferro rosso (E172). Xigduo 5 mg/1000 mg: **Nucleo della compressa:** Idrossi-propilcellulosa (E463); Cellulosa microcristallina (E460(i)); Magnesio stearato (E470b); Sodio amido glicolato tipo A. **Rivestimento della compressa:** Polivinil alcol (E1203); Macrogol 3350 (E1520(iii)); Talco (E553b); Titanio diossido (E171); Ossido di ferro 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 in PVC/PCTFE/Alu. Confezioni: 14, 28, 56 e 60 compresse rivestite con film, in blister non perforati. 60 x 1 compresse rivestite con film in blister monodose perforati. Confezioni multiple contenenti 196 (2 confezioni da 98) compresse rivestite con film in blister non perforati. 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

Xigduo 5 mg/850 mg:  
EU/1/13/900/001 Xigduo 5 mg/850 mg 14 compresse  
EU/1/13/900/002 Xigduo 5 mg/850 mg 28 compresse  
EU/1/13/900/003 Xigduo 5 mg/850 mg 56 compresse  
EU/1/13/900/004 Xigduo 5 mg/850 mg 60 compresse  
EU/1/13/900/005 Xigduo 5 mg/850 mg 60 x 1 compressa (monodose)  
EU/1/13/900/006 Xigduo 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) compresse (confezioni multiple)

Xigduo 5 mg/1000 mg:  
EU/1/13/900/007 Xigduo 5 mg/1000 mg 14 compresse  
EU/1/13/900/008 Xigduo 5 mg/1000 mg 28 compresse  
EU/1/13/900/009 Xigduo 5 mg/1000 mg 56 compresse  
EU/1/13/900/010 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 compresse  
EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 x 1 compressa (monodose)  
EU/1/13/900/012 Xigduo 5 mg/1000 mg 196 (2 x 98) compresse (confezioni multiple)

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

16 gennaio 2014

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Dicembre 2014

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

Xigduo 5 mg/850 mg – Classe A (PT/PHT) € 53,30\* – Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – Internista – Endocrinologo – Geriatra (RRL).

Xigduo 5 mg/1000 mg – Classe A (PT/PHT) € 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 successiva Determinazione AIFA del 27 settembre 2006, G.U. n° 227 del 29 settembre 2006.



# abasaglar®

## insulina glargine

▼ 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

ABASAGLAR 100 unità/ml soluzione iniettabile in una penna preriempita

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 100 unità di insulina glargine\* (equivalenti a 3,64 mg). Ogni penna contiene 3 ml di soluzione iniettabile, equivalenti a 300 unità.

\*L'insulina glargine è prodotta con la tecnica del DNA ricombinante in *Escherichia coli*.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile. KwikPen (Iniezione).

Soluzione limpida ed incolore.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del diabete mellito in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

**Posologia** ABASAGLAR contiene insulina glargine, un analogo dell'insulina, e ha una durata d'azione prolungata. ABASAGLAR deve essere somministrato una volta al giorno, a qualsiasi ora del giorno ma sempre alla stessa ora ogni giorno. Il regime posologico di ABASAGLAR (dose e tempi della somministrazione) deve essere aggiustato individualmente. Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2, ABASAGLAR può anche essere somministrato insieme a medicinali antidiabetici attivi per via orale. La potenza di questo medicinale è espressa in unità. Queste unità sono riferite solo a insulina glargine e non corrispondono alle UI né alle unità utilizzate per esprimere la potenza di altri analoghi dell'insulina (vedere paragrafo 5.1).

**Popolazioni particolari** **Popolazione anziana (≥ 65 anni)** Negli anziani, il deterioramento progressivo della funzione renale può causare una diminuzione costante della domanda di insulina. **Compromissione renale** In pazienti affetti da compromissione renale la richiesta di insulina può diminuire a causa del ridotto metabolismo insulinico. **Compromissione epatica** È possibile che in pazienti affetti da compromissione epatica la richiesta di insulina diminuisca a causa della capacità ridotta di gluconeogenesi e del ridotto metabolismo insulinico. **Popolazione pediatrica** L'efficacia e la sicurezza di insulina glargine sono state dimostrate negli adolescenti e nei bambini a partire dai 2 anni di età. I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2. L'efficacia e la sicurezza di insulina glargine non sono state dimostrate in bambini di età inferiore ai 2 anni. Non esistono dati disponibili al riguardo. **Passaggio da altre insuline a ABASAGLAR** Quando si sostituisce un regime terapeutico a base di insulina ad azione intermedia o prolungata con un regime con ABASAGLAR, può essere richiesto un cambiamento della dose di insulina basale ed è possibile che debba essere aggiustato il trattamento antidiabetico concomitante (la dose ed i tempi della somministrazione addizionale di insulina umana regolare o analoghi dell'insulina ad azione rapida o la dose dei medicinali antidiabetici orali). Per ridurre il rischio di ipoglicemia notturna e mattutina, i pazienti che cambieranno il loro regime insulinico basale da insulina NPH due volte al giorno a ABASAGLAR una volta al giorno dovranno ridurre la loro dose giornaliera di insulina basale del 20-30 % durante le prime settimane di trattamento. Durante le prime settimane tale diminuzione deve, almeno in parte, essere compensata da un incremento di insulina prima dei pasti; dopo tale periodo il regime dovrà essere aggiustato individualmente. Come nel caso di altri analoghi dell'insulina, i pazienti trattati con dosi elevate di insulina a causa della presenza di anticorpi anti-insulina umana possono mostrare un miglioramento della risposta all'insulina se sottoposti alla terapia con ABASAGLAR. Si raccomanda di attuare controlli metabolici frequenti nel periodo di passaggio da un tipo di insulina ad un altro e nelle prime settimane successive. Può verificarsi che in seguito al miglioramento del controllo metabolico ed al conseguente aumento della sensibilità all'insulina sia necessario effettuare un ulteriore aggiustamento della dose. L'aggiustamento della dose può essere necessario anche se, ad esempio, cambiano il peso del paziente o il suo stile di vita, l'ora della somministrazione o si verificano altre circostanze che possono causare un'aumentata sensibilità all'ipo- o iperglicemia (vedere paragrafo 4.4). **Modo di somministrazione** ABASAGLAR viene somministrato per via sottocutanea. ABASAGLAR non deve essere somministrato per via endovenosa. La durata d'azione prolungata di insulina glargine dipende dalla sua iniezione nel tessuto sottocutaneo. La somministrazione per

via endovenosa della dose che è di solito usata per via sottocutanea può provocare una grave ipoglicemia. Non ci sono differenze clinicamente rilevanti nei livelli sierici di insulina o di glucosio dopo somministrazione di insulina glargine nella parete addominale, nel muscolo deltoide o nella coscia. È necessario ruotare i siti di iniezione all'interno dell'area prescelta tra un'iniezione e la successiva. ABASAGLAR non deve essere miscelato con nessun altro tipo di insulina o diluito. Miscelandolo o diluendolo si può modificare il profilo di durata/azione e la miscelazione può provocarne la precipitazione. Per ulteriori dettagli sull'utilizzo, vedere paragrafo 6.6. Prima di utilizzare ABASAGLAR KwikPen è necessario leggere attentamente le Istruzioni per l'uso inserite nel foglio illustrativo (vedere paragrafo 6.6).

#### 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

ABASAGLAR non è l'insulina di prima scelta nel trattamento della chetoacidosi diabetica. In tali casi si raccomanda invece l'insulina regolare somministrata per via endovenosa. Se il controllo glicemico non è ottimale o se il paziente mostra una tendenza ad episodi iperglicemici o ipoglicemici, si devono rivedere l'aderenza del paziente al regime di trattamento prescritto, i siti e le tecniche di iniezione, e tutti gli altri fattori rilevanti prima di considerare un aggiustamento della dose. Il passaggio di un paziente ad altro tipo o marca di insulina deve essere fatto sotto stretto controllo medico. Modifiche di concentrazione, marca (produttore), tipo (regolare, NPH, lenta, a lunga durata ecc.), origine (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o metodo di preparazione possono rendere necessario un aggiustamento della dose. La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina. In rari casi la presenza di tali anticorpi anti-insulina può richiedere un aggiustamento della dose di insulina al fine di correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia (vedere paragrafo 4.8). **Ipoipoglicemia** Il momento in cui si verificano gli eventi ipoglicemici dipende dal profilo di azione dei vari tipi di insulina usati e può quindi cambiare quando viene modificato il regime di trattamento. A causa di un maggiore apporto di insulina basale con insulina glargine, potrebbe verificarsi ipoglicemia con minor frequenza durante la notte ed una maggior frequenza di prima mattina. Si devono prendere precauzioni particolari e si consiglia di effettuare un monitoraggio più frequente del glucosio ematico nei pazienti nei quali gli episodi ipoglicemici possono essere di particolare rilevanza clinica, ad esempio in pazienti con stenosi significative delle arterie coronariche o dei vasi sanguigni che irrora il cervello (rischio di complicanze cardiache o cerebrali dell'ipoglicemia), così come in pazienti con retinopatia proliferativa, in particolare se non sono trattati con fotocoagulazione (rischio di amaroosi transitoria conseguente all'ipoglicemia). I pazienti devono saper riconoscere le circostanze in cui i sintomi premonitori dell'ipoglicemia sono diminuiti. I sintomi premonitori dell'ipoglicemia possono cambiare, risultare meno evidenti o assenti in certi gruppi a rischio.

Questi includono pazienti:

- con marcato miglioramento del controllo glicemico,
- nei quali l'ipoglicemia si sviluppa gradualmente,
- anziani,
- che sono passati da un'insulina animale a un'insulina umana,
- con neuropatia autonoma,
- che soffrono di disturbi psichiatrici,
- che ricevono contemporaneamente un trattamento con alcuni altri medicinali (vedere paragrafo 4.5).

Tali situazioni possono provocare ipoglicemia grave (e possibile perdita di coscienza) prima che il paziente ne sia consapevole. Gli effetti prolungati della somministrazione sottocutanea di insulina glargine possono ritardare la normalizzazione di una ipoglicemia. Se si osservano valori di emoglobina glicosilata normali o diminuiti si deve considerare la possibilità che si siano verificati episodi ricorrenti, non riconosciuti (specialmente notturni) di ipoglicemia. L'aderenza del paziente alla dose e al regime dietetico, una corretta somministrazione di insulina ed il riconoscimento dei sintomi dell'ipoglicemia sono essenziali per ridurre il rischio di ipoglicemia. I fattori che aumentano la suscettibilità all'ipoglicemia richiedono un monitoraggio particolarmente attento e potrebbe essere necessario aggiustare la dose. Tali fattori includono:

- variazione dell'area di iniezione,
- miglioramento della sensibilità all'insulina (ad esempio, eliminando i fattori di stress),
- esercizio fisico non abituale, aumentato o prolungato,
- disturbi intercorrenti (ad esempio vomito, diarrea),
- assunzione inadeguata di cibo,



- omissione di pasti,
- consumo di alcool,
- disturbi non compensati del sistema endocrino (ad esempio, nell'ipotiroidismo e nella compromissione corticosteroidica e dell'ipofisi anteriore),
- trattamento concomitante con alcuni altri medicinali.

**Malattie intercorrenti** Le malattie intercorrenti richiedono un monitoraggio metabolico intensificato. In molti casi è consigliabile eseguire i test delle urine per i chetoni e spesso è necessario aggiustare la dose di insulina. La domanda di insulina di solito aumenta. I pazienti con diabete di tipo 1 devono mantenere un apporto regolare di carboidrati, se pure in piccole quantità, anche se mangiano poco o non sono in grado di mangiare, oppure vomitano, ecc. e non devono mai omettere completamente la somministrazione di insulina. **Errori di somministrazione del medicinale** Sono stati riportati errori di somministrazione del medicinale in cui altre insuline, in particolare insuline rapide, sono state accidentalmente somministrate al posto dell'insulina glargine. Si deve sempre controllare l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione per evitare errori di somministrazione del medicinale fra ABASAGLAR e altre insuline. **Associazione di ABASAGLAR con pioglitazone** Sono stati riportati casi di scompenso cardiaco quando pioglitazone era usato in associazione con insulina, specialmente in pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di scompenso cardiaco. Ciò va tenuto in considerazione se si imposta il trattamento con l'associazione di pioglitazone e ABASAGLAR. Se viene utilizzata l'associazione, i pazienti devono essere osservati per segni e sintomi di scompenso cardiaco, aumento di peso e edema. Pioglitazone deve essere interrotto se si verifica un qualsiasi deterioramento nei sintomi cardiaci. **Eccipienti** Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente privo di sodio.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La somministrazione concomitante di alcune sostanze influenza il metabolismo del glucosio e può richiedere un aggiustamento della dose di insulina glargine. Le sostanze che possono aumentare l'effetto ipoglicemizzante e la suscettibilità all'ipoglicemia includono medicinali antidiabetici orali, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), disopiramide, fibrati, fluoxetina, inibitori della monoamino-ossidasi (MAO), pentossifillina, propoxifene, salicilati, analoghi della somatostatina e antibiotici sulfonamidi. Le sostanze che possono ridurre l'effetto ipoglicemizzante includono corticosteroidi, danazolo, diazossido, diuretici, glucagone, isoniazide, estrogeni, progestinici, derivati della fenotiazina, somatotropina, medicinali simpaticomimetici (ad esempio epinefrina [adrenalina], salbutamolo, terbutalina), ormoni tiroidei, medicinali antipsicotici atipici (ad esempio clozapina e olanzapina) e inibitori della proteasi. Beta-bloccanti, clonidina, sali di litio o alcool possono potenziare o ridurre l'effetto ipoglicemizzante dell'insulina. La pentamidina può causare ipoglicemia, che talvolta può essere seguita da iperglicemia. Inoltre, sotto l'effetto di medicinali simpaticolitici come beta-bloccanti, clonidina, guanetidina e reserpina, i segni di contro-regolazione adrenergica possono

essere ridotti o assenti.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

**Gravidanza** Per insulina glargine non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte nel corso di studi clinici controllati. Una grande quantità di dati su donne in gravidanza (oltre 1000 esiti di gravidanza) indicano che non vi è alcun specifico effetto avverso di insulina glargine sulla gravidanza né alcuna specifica malformazione o tossicità a carico del feto o del neonato. Dati sugli animali non indicano tossicità riproduttiva. Durante la gravidanza può essere preso in considerazione l'utilizzo di ABASAGLAR, se necessario. È essenziale che le pazienti con diabete preesistente o gestazionale mantengano un controllo metabolico soddisfacente durante tutto il corso della gravidanza per prevenire esiti avversi associati all'iperglicemia. La richiesta di insulina può diminuire durante il primo trimestre e generalmente aumenta durante il secondo e terzo trimestre. Immediatamente dopo il parto, la quantità di insulina necessaria diminuisce rapidamente (aumenta il rischio di ipoglicemia). Un attento controllo della glicemia è quindi essenziale. **Allattamento** Non è noto se insulina glargine sia escreta nel latte umano. Non si prevedono effetti metabolici dell'ingestione di insulina glargine nel neonato / bambino allattato con latte materno dato che insulina glargine in quanto peptide è digerita nei singoli aminoacidi nel tratto gastrointestinale umano. Le donne che allattano con latte materno possono richiedere un aggiustamento della dose di insulina e della dieta. **Fertilità** Studi negli animali non indicano effetti dannosi diretti sulla fertilità.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La capacità del paziente di concentrarsi e di reagire può risultare compromessa dall'ipoglicemia o dall'iperglicemia o, ad esempio, come conseguenza dell'alterazione visiva. Questo può tradursi in una situazione di rischio laddove la suddetta capacità risulti di particolare importanza (ad esempio alla guida di veicoli o nell'uso di macchinari). Si deve consigliare ai pazienti di adottare le precauzioni necessarie ad evitare l'ipoglicemia mentre guidano. Questa attenzione è particolarmente importante per coloro nei quali risulta ridotta o del tutto assente la percezione dei segni premonitori dell'insorgenza di uno stato ipoglicemico o che sono soggetti a frequenti episodi ipoglicemici. È quindi necessario considerare se in tali circostanze sia opportuno mettersi alla guida o utilizzare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

**Riassunto del profilo di sicurezza** L'ipoglicemia, che generalmente è la reazione avversa più frequente della terapia insulinica, può essere causata da una dose di insulina troppo elevata rispetto a quella richiesta. **Tabella delle reazioni avverse** Le seguenti reazioni avverse correlate provenienti dagli studi clinici sono riportate di seguito suddivise secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e in base all'incidenza decrescente (molto comune:  $\geq 1/10$ ; comune: da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; non comune: da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ; raro: da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ; molto raro:  $< 1/10.000$ ).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per Sistemi e Organi MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>					
Reazioni allergiche				✓	
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>					
Ipoglicemia	✓				
<b>Patologie del sistema nervoso</b>					
Disgeusia					✓
<b>Patologie dell'occhio</b>					
Alterazioni della vista				✓	
Retinopatia				✓	
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>					
Lipoipertrofia		✓			
Lipoatrofia			✓		
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>					
Mialgia					✓
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>					
Reazioni nel sito d'iniezione		✓			
Edema				✓	

**Descrizione di reazioni avverse selezionate Disturbi del metabolismo e della nutrizione** Gli attacchi ipoglicemici gravi, soprattutto se ricorrenti, possono causare danni neurologici. Gli episodi ipoglicemici prolungati o severi possono costituire una minaccia per la vita. In molti pazienti i segni ed i sintomi di neuroglicopenia sono preceduti da segni di contro-regolazione adrenergica. Generalmente, più elevato e più rapido è l'abbassamento dei livelli di glucosio ematico, tanto più marcati si presentano i fenomeni di contro-regolazione e i relativi sintomi. **Disturbi del sistema immunitario** Le reazioni allergiche all'insulina di tipo immediato sono rare. Tali reazioni all'insulina (compresa l'insulina glargine) o agli eccipienti possono essere associate, ad esempio, a reazioni cutanee generalizzate, angioedema, broncospasmo, ipotensione e shock e possono rappresentare una minaccia per la vita. La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina. In alcuni studi clinici gli anticorpi che mostravano reazioni crociate con l'insulina umana e con l'insulina glargine sono stati osservati con la stessa frequenza nei gruppi trattati con insulina NPH e in quelli trattati con insulina glargine. In rari casi la presenza di tali anticorpi anti-insulina può richiedere un aggiustamento della dose di insulina al fine di correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia. **Patologie dell'occhio** Una variazione marcata del controllo glicemico può causare una compromissione temporanea della vista, dovuta ad una temporanea alterazione della imbibizione e dell'indice di rifrazione del cristallino. Il miglioramento a lungo termine del controllo glicemico diminuisce il rischio di progressione di retinopatia diabetica. L'intensificazione della terapia insulinica e il conseguente repentino miglioramento del controllo glicemico possono tuttavia essere associati ad un peggioramento temporaneo della retinopatia diabetica. Nei pazienti affetti da retinopatia proliferativa, in particolare in quelli non trattati con la fotocoagulazione, episodi ipoglicemici gravi possono causare amaurosi transitoria. **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo** Come in tutte le terapie insuliniche, si può verificare una lipodistrofia nel sito di iniezione che rallenta l'assorbimento locale di insulina. La rotazione continua del sito di iniezione all'interno dell'area di iniezione prescelta può contribuire a ridurre o a prevenire queste reazioni. **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione** Reazioni nel sito d'iniezione comprendono arrossamento, dolore, prurito, orticaria, edema o infiammazione. La maggior parte delle reazioni minori alle insuline nel sito d'iniezione di solito si risolvono nel giro di alcuni giorni o settimane. Raramente l'insulina può causare ritenzione di sodio ed edema, particolarmente se uno scarso controllo metabolico precedente è stato migliorato con una terapia insulinica intensiva. **Popolazione pediatrica** In generale il profilo di sicurezza nei bambini e adolescenti (età ≤ 18 anni) è simile a quello osservato negli adulti. Le reazioni avverse riportate dopo la commercializzazione del medicinale comprendono reazioni nel sito di iniezione (dolore nel sito di iniezione, reazione nel sito di iniezione) e reazioni cutanee (rash, orticaria) relativamente più frequenti in bambini e adolescenti (età ≤ 18 anni) rispetto agli adulti. Non sono disponibili dati clinici sulla sicurezza in bambini di età inferiore a 2 anni. **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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>).

#### 4.9 Sovradosaggio

**Sintomi** Un sovradosaggio di insulina può determinare una ipoglicemia grave, talvolta a lungo termine, e pericolosa per la vita. **Trattamento** Gli episodi di lieve ipoglicemia possono solitamente essere trattati con carboidrati per via orale. Può essere necessario aggiustare la dose del medicinale e modificare il regime alimentare o l'esercizio fisico. Episodi più severi accompagnati da coma, attacchi epilettici, o disturbi neurologici possono essere trattati con somministrazione di glucagone per via intramuscolare/sottocutanea o di glucosio concentrato per via endovenosa. Può inoltre essere necessario assicurare un apporto di carboidrati ad azione prolungata e tenere sotto osservazione il paziente poiché l'ipoglicemia può ripresentarsi anche dopo un iniziale recupero.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

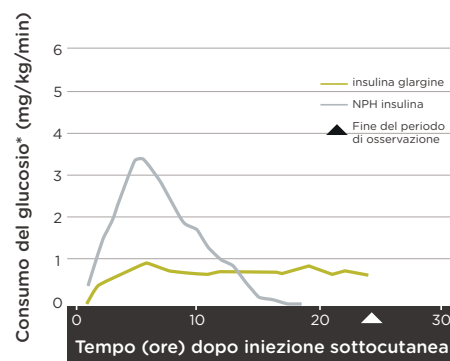
#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, insuline ed analoghi per iniezione, ad azione lenta. Codice ATC: A10AE04. ABASAGLAR è un medicinale biosimilare. Informazioni dettagliate sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>. **Meccanismo d'azione** L'insulina glargine è un analogo dell'insulina umana con bassa solubilità a pH neutro. È completamente solubile al pH acido (pH 4) della soluzione iniettabile di ABASAGLAR. Dopo essere stata iniettata nel tessuto sottocutaneo, la soluzione acida viene neutralizzata e dà luogo alla formazione di microprecipitati dai quali sono continuamente liberate piccole quantità di insulina glargine. Questo processo assicura un profilo di concentrazione/durata uniforme, senza picchi, prevedibile e con una durata di azione prolungata. L'insulina glargine è metabolizzata in 2 metaboliti attivi M1 e M2 (vedere paragrafo 5.2). **Legame ai recettori insulinici** Studi in vitro indicano che l'affinità dell'insulina glargine e dei suoi metaboliti M1 e M2 per il recettore umano dell'insulina è simile a quella dell'insulina umana. Legame al recettore IGF-1: l'affinità dell'insulina glargine per il recettore IGF-1 umano è circa 5-8 volte maggiore rispetto a quella dell'insulina umana (ma circa 70-80 volte inferiore a quella dell'IGF-1), mentre M1 e M2 si legano al recettore IGF-1 con un'affinità leggermente inferiore rispetto all'insulina umana. La concentrazione totale di insulina (insulina glargine e i suoi metaboliti) riscontrata in pazienti con diabete di tipo 1 era

marcatamente inferiore a quella che sarebbe richiesta per una occupazione del recettore IGF-1 tale da avere un effetto semimassimale e la conseguente attivazione della via mitogenica-proliferativa da parte del recettore IGF-1. Concentrazioni fisiologiche di IGF-1 endogeno possono attivare la via mitogenica-proliferativa; tuttavia le concentrazioni terapeutiche trovate durante la terapia insulinica, inclusa la terapia con Lantus, sono notevolmente inferiori alle concentrazioni farmacologiche richieste per attivare la via dell'IGF-1. **Effetti farmacodinamici** L'attività principale dell'insulina, inclusa l'insulina glargine, è la regolazione del metabolismo del glucosio. L'insulina ed i suoi analoghi abbassano i livelli di glucosio ematico mediante stimolazione dell'assunzione periferica di glucosio, specialmente dai muscoli scheletrici e dal tessuto adiposo e mediante inibizione della produzione di glucosio epatico. L'insulina inibisce la lipolisi negli adipociti e la proteolisi e aumenta la sintesi proteica. Gli studi di farmacologia clinica hanno dimostrato che l'insulina glargine per via endovenosa e l'insulina umana sono equipotenti quando vengono somministrate alle stesse dosi. Come in tutti i trattamenti insulinici, la durata d'azione dell'insulina glargine può essere influenzata dall'esercizio fisico e da altre variabili. In studi con clamp euglicemico in soggetti sani o in pazienti affetti da diabete di tipo 1, l'inizio dell'attività dell'insulina glargine somministrata per via sottocutanea era più lento di quello dell'insulina NPH umana, inoltre, il suo effetto era uniforme e senza alcun picco e la durata del suo effetto era prolungata.

Il grafico seguente mostra i risultati ottenuti da uno studio su pazienti:

**Grafico 1: profilo d'azione in pazienti con diabete di tipo 1**



\*determinata come quantità di glucosio infusa per mantenere costanti i livelli di glucosio plasmatico (valori medi per ora).

La durata d'azione più lunga dell'insulina glargine sottocutanea è direttamente correlata con la sua più lenta velocità di assorbimento e giustifica la somministrazione di una sola dose giornaliera. Il profilo temporale dell'azione dell'insulina e dei suoi analoghi quali l'insulina glargine può variare in maniera considerevole in individui diversi o in uno stesso individuo. In uno studio clinico i sintomi dell'ipoglicemia o le risposte all'ormone contro-regolatore sono risultati simili dopo somministrazione endovenosa di insulina glargine e insulina umana sia in volontari sani che in pazienti con diabete di tipo 1. **Efficacia e sicurezza clinica** Gli effetti di insulina glargine (una volta al giorno) sulla retinopatia diabetica sono stati valutati in uno studio in aperto di 5 anni controllato con NPH (NPH somministrata 2 volte al giorno) in 1024 pazienti con diabete di tipo II in cui la progressione della retinopatia di 3 o più step nella scala dell'Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) è stata valutata con fotografia del fundus. Non sono state viste differenze significative nella progressione della retinopatia diabetica con insulina glargine rispetto a insulina NPH. Lo studio Origin (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention) è uno studio multicentrico, randomizzato, con disegno fattoriale 2x2 condotto in 12.537 soggetti ad alto rischio cardiovascolare (CV) con alterata glicemia a digiuno (IGF) o ridotta tolleranza al glucosio (IGT) (12% dei partecipanti) o diabete mellito di tipo 2 trattato con ≤ 1 agente antidiabetico orale (88% dei partecipanti). I soggetti sono stati randomizzati (1:1) al trattamento con insulina glargine (n=6264), titolata per raggiungere una glicemia a digiuno (FPG) ≤ 95 mg/dL (5,3 mM/L), o a terapia standard (n=6273). Il primo outcome co-primario di efficacia era il tempo alla prima occorrenza di morte CV, infarto miocardico non fatale (IM), o ictus non fatale, e il secondo outcome co-primario di efficacia era il tempo alla prima occorrenza di uno qualsiasi degli eventi primari, o una procedura di rivascolarizzazione (coronarica, carotidea o periferica), o una ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Gli end-point secondari includevano mortalità per tutte le cause e un risultato composito microvascolare. Insulina glargine non ha modificato il rischio relativo di malattia CV e mortalità CV rispetto alla terapia standard. Non si sono evidenziate differenze fra insulina glargine e terapia standard per quanto riguarda i due outcome co-primari; per ogni end point componente, ivi inclusi i suddetti outcome; per mortalità per tutte le cause; o per l'outcome composito microvascolare. La dose media di insulina glargine alla fine dello studio era di 0,42 U/kg. All'ingresso nello studio, i soggetti avevano un valore mediano di HbA1c di 6,4% e valori mediani di HbA1c durante il trattamento compresi fra 5,9 e 6,4% nel gruppo insulina glargine, e compresi fra 6,2% e 6,6% nel gruppo terapia standard durante tutto il periodo di follow-up. I tassi di ipoglicemia grave (soggetti interessati dall'evento per 100 anni-persona di esposizione) erano 1,05 nel gruppo

insulina glargine e 0,30 nel gruppo terapia standard, e i tassi di ipoglicemia non grave confermata erano 7,71 nel gruppo insulina glargine e 2,44 nel gruppo terapia standard. Durante questo studio durato 6 anni, il 42% dei soggetti nel gruppo insulina glargine non ha manifestato alcun episodio ipoglicemico. All'ultima visita durante il trattamento si è rilevato, rispetto al basale, un aumento medio del peso corporeo di 1,4 kg nel gruppo insulina glargine e una diminuzione media di 0,8 kg nel gruppo terapia standard.

**Popolazione pediatrica** In uno studio clinico randomizzato controllato, pazienti pediatrici (età da 6 a 15 anni) con diabete di tipo I (n = 349) sono stati trattati per 28 settimane con un regime insulinico bolo-basale in cui prima di ogni pasto veniva usata insulina umana regolare. Insulina glargine è stata somministrata una volta al giorno prima di andare a letto e l'insulina umana NPH è stata somministrata una o due volte al giorno. In entrambi i gruppi di trattamento sono stati osservati effetti simili sull'emoglobina glicata e sull'incidenza di ipoglicemia sintomatica; tuttavia la glicemia a digiuno è diminuita maggiormente rispetto alla baseline nel gruppo insulina glargine rispetto al gruppo NPH. Inoltre si sono verificati meno episodi di ipoglicemia severa nel gruppo insulina glargine. 143 pazienti trattati con insulina glargine nello studio hanno continuato il trattamento con insulina glargine in uno studio di estensione non controllato con una durata media di follow-up di 2 anni. Non sono stati visti segnali di allerta riguardanti la sicurezza durante questo trattamento esteso con insulina glargine. È stato anche condotto uno studio crossover di confronto fra insulina glargine più insulina lispro verso NPH più insulina umana regolare (ciascun trattamento somministrato per 16 settimane in ordine casuale) in 26 adolescenti con diabete di tipo I di età fra 12 e 18 anni. Come nello studio pediatrico descritto sopra, la riduzione della glicemia a digiuno rispetto al basale è stata maggiore nel gruppo insulina glargine rispetto al gruppo insulina NPH. I cambiamenti di HbA1c rispetto al basale sono stati simili nei due gruppi di trattamento; tuttavia i valori di glicemia registrati durante la notte sono stati significativamente maggiori nel gruppo insulina glargine / lispro che nel gruppo NPH / insulina regolare, con un nadir medio di 5,4 mM rispetto a 4,1 mM. Corrispondentemente, l'incidenza di ipoglicemia notturna è stata del 32 % nel gruppo insulina glargine / lispro rispetto al 52 % nel gruppo NPH / insulina regolare. È stato condotto uno studio di 24 settimane, a gruppi paralleli, in 125 bambini con diabete mellito di tipo I di età compresa fra 2 e 6 anni, di confronto fra insulina glargine somministrata 1 volta al giorno al mattino verso NPH somministrata una o due volte al giorno come insulina basale. Entrambi i gruppi hanno ricevuto un bolo di insulina prima dei pasti. L'obiettivo primario di dimostrare la non inferiorità di insulina glargine rispetto a NPH in tutte le ipoglicemie non è stato raggiunto e vi è stata una tendenza ad un aumento di eventi ipoglicemici con insulina glargine [rapporto di frequenza insulina glargine: NPH (I.C. 95%) = 1,18 (0,97-1,44)]. L'emoglobina glicata e la variabilità della glicemia erano paragonabili nei due gruppi. In questo studio non sono stati osservati nuovi segnali relativi alla sicurezza.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

**Assorbimento** Nei soggetti sani e nei pazienti diabetici le concentrazioni sieriche di insulina indicavano un assorbimento più lento e molto più prolungato e mostravano la mancanza di un picco dopo iniezione sottocutanea di insulina glargine rispetto all'insulina umana NPH. Le concentrazioni erano quindi conformi al profilo temporale dell'attività farmacodinamica dell'insulina glargine. Il grafico 1 sopra riportato mostra i profili temporali dell'attività dell'insulina glargine e dell'insulina NPH. Insulina glargine somministrata per via iniettiva una volta al giorno raggiungerà i livelli di steady state in 2-4 giorni dopo la prima dose.

**Biotrasformazione** Dopo iniezione sottocutanea di Lantus in pazienti diabetici, l'insulina glargine è metabolizzata rapidamente al terminale carbossilico della catena Beta, con formazione dei due metaboliti attivi M1 (21A-Gly-insulina) e M2 (21A-Gly-des-3OB-Thr-insulina). Nel plasma, il principale composto circolante è il metabolita M1. L'esposizione a M1 aumenta all'aumentare della dose di insulina glargine somministrata. I dati di farmacocinetica e farmacodinamica indicano che l'effetto dell'iniezione sottocutanea di insulina glargine è dovuto principalmente all'esposizione a M1. L'insulina glargine e il metabolita M2 non erano misurabili nella grande maggioranza dei soggetti e, quando misurabili, la loro concentrazione era indipendente dalla dose di insulina glargine somministrata.

**Eliminazione** Se somministrate per via endovenosa, l'emivita di eliminazione dell'insulina glargine e dell'insulina umana sono risultate comparabili.

**Popolazione speciale** Negli studi clinici l'analisi dei sottogruppi in base all'età ed al sesso non ha mostrato alcuna differenza nella sicurezza ed efficacia nei pazienti trattati con insulina glargine rispetto all'intera popolazione dello studio.

**Popolazione pediatrica** La farmacocinetica nei bambini di età compresa fra 2 e 6 anni con diabete mellito di tipo I è stata valutata in uno studio clinico (vedere paragrafo 5.1). Le concentrazioni plasmatiche minime di insulina glargine e dei suoi principali metaboliti M1 e M2 sono state misurate nei bambini trattati con insulina glargine, e hanno mostrato un andamento delle concentrazioni plasmatiche simile agli adulti, senza evidenza di accumulo di insulina glargine o dei suoi metaboliti con la somministrazione cronica.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici rivelano assenza di rischi per gli esseri umani sulla

base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Zinco ossido, m-cresolo, Glicerolo, Acido cloridrico e sodio idrossido possono essere usati per aggiustare il pH, Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni. **Validità dopo il primo utilizzo** Il medicinale può essere conservato per un massimo di 28 giorni ad una temperatura non superiore a 30°C e lontano dal calore diretto o dalla luce diretta. Le penne in uso non devono essere conservate in frigorifero. Il cappuccio della penna deve essere riposizionato sulla penna dopo ogni iniezione per proteggere il medicinale dalla luce.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

**Prima dell'utilizzo** Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare. Non mettere ABASAGLAR nel congelatore o a diretto contatto con buste refrigeranti. Conservare la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce. **Durante l'utilizzo** Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

3 ml di soluzione in una cartuccia (vetro incolore di tipo 1) con uno stantuffo (gomma clorobutilica) e un sigillo a disco (gomma bromobutilica con lamina di poliisoprene) con sigillo in alluminio. La cartuccia è sigillata in un dispositivo a penna per iniezione. Sono disponibili confezioni da 1, 2, 5 e confezioni multiple da 10 (2 confezioni da 5) penne. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. Gli aghi non sono inclusi nella confezione.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

ABASAGLAR non deve essere miscelato con altre insuline o diluito. La miscelazione o la diluizione può modificare il tempo/profilo d'azione e la miscelazione può causare la precipitazione. **ABASAGLAR KwikPen** Controllare la cartuccia prima dell'uso. Usare solo se la soluzione è limpida, incolore, senza particelle solide visibili e se ha una consistenza acquosa. Poiché ABASAGLAR è una soluzione, non richiede risospensione prima dell'uso. ABASAGLAR non deve essere miscelato con altre insuline o diluito. La miscelazione o la diluizione può modificare il tempo/profilo d'azione e la miscelazione può causare la precipitazione. Le penne vuote non devono essere mai riutilizzate e devono essere correttamente eliminate. Per prevenire la possibile trasmissione di malattie, ciascuna penna deve essere utilizzata da un solo paziente. Si deve sempre controllare l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione per evitare errori di somministrazione del medicinale fra insulina glargine e altre insuline (vedere paragrafo 4.4).

**Manipolazione della penna** Si deve consigliare al paziente di leggere attentamente le Istruzioni per l'uso inserite nel Foglio Illustrativo prima di utilizzare ABASAGLAR KwikPen.

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

Eli Lilly Regional Operations GmbH., Kölblgasse 8-10, 1030, Vienna, Austria.

## 8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/944/005

EU/1/14/944/006

EU/1/14/944/007

EU/1/14/944/008

EU/1/14/944/010

EU/1/14/944/011

EU/1/14/944/012

EU/1/14/944/013

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

Data della prima autorizzazione: 9 Settembre 2014

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

21 Maggio 2015

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

**Classe di rimborsabilità:** A, RR - Classe A in vigore dal 9/02/16

**Prezzo al pubblico:** € 67,24

## 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

Trulicity 0,75 mg soluzione iniettabile in penna preriempita. Trulicity 1,5 mg soluzione iniettabile in penna preriempita.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Trulicity 0,75 mg soluzione iniettabile. Ogni penna preriempita contiene 0,75 mg di dulaglutide\* in 0,5 ml di soluzione. Trulicity 1,5 mg soluzione iniettabile. Ogni penna preriempita contiene 1,5 mg di dulaglutide\* in 0,5 ml di soluzione. (\*Prodotto in cellule CHO con la tecnica del DNA ricombinante.) Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione). Soluzione limpida ed incolore.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

**4.1 Indicazioni terapeutiche** Trulicity è indicato per il trattamento di adulti affetti da diabete mellito tipo 2 per migliorare il controllo glicemico in: **Monoterapia** Quando dieta ed esercizio fisico da soli non forniscono un adeguato controllo glicemico in pazienti per i quali l'utilizzo di metformina è considerato inappropriato a causa di intolleranza o controindicazioni. **Terapia di associazione** In combinazione con altri medicinali ipoglicemizzanti compresa l'insulina, quando questi, in associazione a dieta ed esercizio fisico, non forniscono un adeguato controllo glicemico (vedere paragrafo 5.1 per i dati disponibili per quanto riguarda le diverse combinazioni). **4.2 Posologia e modo di somministrazione** **Posologia Monoterapia** La dose raccomandata è di 0,75 mg una volta alla settimana. **Terapia di associazione** La dose raccomandata è di 1,5 mg una volta alla settimana. Per popolazioni potenzialmente vulnerabili, come pazienti di età  $\geq 75$  anni, può essere presa in considerazione una dose iniziale di 0,75 mg una volta alla settimana. Quando Trulicity viene aggiunto a una terapia preesistente con metformina e/o pioglitazone, la dose di metformina e/o pioglitazone può essere mantenuta senza variazioni. Quando esso viene aggiunto alla terapia in corso con una sulfanilurea o con un'insulina prandiale, è opportuno valutare una riduzione della dose di sulfanilurea o di insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Non è necessario automonitorare la glicemia per l'impiego clinico di Trulicity. L'automonitoraggio della glicemia può essere necessario per correggere la dose di sulfanilurea o di insulina prandiale. **Anziani** Non è necessario alcun aggiustamento della dose in relazione all'età (vedere paragrafo 5.2). Comunque, l'esperienza terapeutica in pazienti di età  $\geq 75$  anni è molto limitata (vedere paragrafo 5.1), ed in questi pazienti può essere presa in considerazione una dose iniziale di 0,75 mg una volta alla settimana. **Compromissione renale** Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti affetti da compromissione renale da lieve a moderata. L'esperienza in pazienti con compromissione renale grave (eGFR [secondo CKD-EPI]  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o con malattia renale allo stadio terminale è molto limitata, perciò l'uso di Trulicity non è raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2). **Compromissione epatica** Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione della funzione epatica. **Popolazione pediatrica** La sicurezza e l'efficacia di dulaglutide in bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili. **Modo di somministrazione** Trulicity deve essere iniettato per via sottocutanea nell'addome, nella coscia o nella parte superiore del braccio. Esso non deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare. La dose può essere somministrata in qualsiasi momento della giornata, indipendentemente dai pasti. Se il paziente dimentica di assumere una dose, questa deve essere somministrata il prima possibile se vi sono almeno 3 giorni (72 ore) fino alla successiva dose programmata. Se rimangono meno di 3 giorni (72 ore) prima della successiva dose programmata, la dose che il paziente ha dimenticato di assumere deve essere saltata e la dose successiva deve essere somministrata il giorno regolarmente programmato. In ogni caso, i pazienti possono riprendere in seguito la loro regolare programmazione una volta alla settimana. Il giorno della somministrazione settimanale può essere cambiato, se necessario, fintanto che l'ultima dose sia stata somministrata 3 o più giorni (72 ore) prima. **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** Dulaglutide non deve essere usato nei pazienti affetti da diabete mellito tipo 1 o per il trattamento della chetoacidosi diabetica. L'uso di agonisti recettoriali del GLP-1 può essere associato a reazioni avverse gastrointestinali. Questo deve essere preso in considerazione nel trattamento di pazienti con compromissione renale poiché questi eventi, quali nausea, vomito, e/o diarrea, possono causare disidratazione che può causare a sua volta un deterioramento della funzionalità renale. Dulaglutide non è stato studiato in pazienti affetti da patologia gastrointestinale severa, compresa gastroparesi severa, e il suo uso non è pertanto raccomandato in questi pazienti. **Pancreatite acuta** L'uso di agonisti recettoriali del GLP-1 è stato associato al rischio di sviluppare pancreatite acuta. Nel corso di studi clinici, la pancreatite acuta è stata riportata in associazione a dulaglutide (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere informati dei sintomi caratteristici della pancreatite acuta. In caso di sospetto di pancreatite, la somministrazione di dulaglutide deve essere interrotta. Se la pancreatite è confermata, il trattamento con dulaglutide non deve essere ripreso. In assenza di altri segni e sintomi di pancreatite acuta, incrementi dei soli enzimi pancreatici non sono predittivi di pancreatite acuta (vedere paragrafo 4.8). **Ipoglicemia** I pazienti trattati con dulaglutide in combinazione con una sulfanilurea o con un'insulina potrebbero essere soggetti ad un rischio maggiore di ipoglicemia. Il rischio di ipoglicemia può essere ridotto diminuendo la dose di sulfanilurea o di insulina (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). **Popolazioni non studiate** L'esperienza clinica nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia è limitata. **Contenuto di sodio** Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per una dose da 1,5 mg, quindi è essenzialmente privo di sodio. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione** Dulaglutide ritarda lo svuotamento gastrico ed è potenzialmente in grado di influenzare il tasso di assorbimento di prodotti medicinali orali assunti in concomitanza. Dulaglutide deve essere usato con cautela nei pazienti in trattamento con farmaci per via orale che richiedono un rapido assorbimento gastrointestinale. Per alcune

formulazioni a rilascio prolungato, un aumento del rilascio a causa di un tempo più esteso di permanenza nello stomaco può aumentare leggermente l'esposizione al farmaco. **Paracetamolo** A seguito di una prima dose di 1 e 3 mg di dulaglutide, la C<sub>max</sub> del paracetamolo è diminuita del 36% e 50%, rispettivamente, e il t<sub>max</sub> medio è stato ritardato (3 e 4 ore, rispettivamente). Dopo la co-somministrazione con un massimo di 3 mg di dulaglutide allo steady state, non vi erano differenze statisticamente significative sulla AUC<sub>(0-12h)</sub>, C<sub>max</sub> o t<sub>max</sub> del paracetamolo. Non è necessaria una correzione della dose di paracetamolo quando somministrato con dulaglutide. **Atorvastatina** La somministrazione concomitante di dulaglutide con atorvastatina ha diminuito la C<sub>max</sub> e l'AUC<sub>(0-24h)</sub> fino al 70% e 21%, rispettivamente, per atorvastatina e il suo principale metabolita o-idrossiatorvastatina. La t<sub>1/2</sub> media di atorvastatina e o-idrossiatorvastatina erano aumentate del 17% e 41%, rispettivamente, dopo somministrazione di dulaglutide. Queste osservazioni non sono clinicamente rilevanti. Nessun aggiustamento della dose di atorvastatina si è reso necessario quando somministrato con dulaglutide. **Digossina** Dopo la somministrazione concomitante di digossina allo steady state con 2 dosi consecutive di dulaglutide, l'esposizione complessiva (AUC<sub>0-24h</sub>) e il t<sub>max</sub> di digossina sono rimasti invariati; la C<sub>max</sub> è diminuita fino al 22%. Questo cambiamento non dovrebbe comportare conseguenze cliniche. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di digossina quando somministrato con dulaglutide. **Anti-ipertensivi** La somministrazione concomitante di dosi multiple di dulaglutide con lisinopril allo steady state non ha causato variazioni clinicamente rilevanti nella AUC o C<sub>max</sub> di lisinopril. Ritardi statisticamente significativi nel t<sub>max</sub> di lisinopril di circa 1 ora sono stati osservati nei giorni 3 e 24 dello studio. Quando una singola dose di dulaglutide e metoprololo è stata co-somministrata, l'AUC e la C<sub>max</sub> del metoprololo sono aumentati del 19% e 32%, rispettivamente. Sebbene il t<sub>max</sub> di metoprololo sia stato ritardato di 1 ora, questo cambiamento non era statisticamente significativo. Questi cambiamenti non erano clinicamente rilevanti; quindi, nessun aggiustamento della dose di lisinopril o metoprololo è necessaria quando somministrati con dulaglutide. **Warfarin** A seguito di somministrazione concomitante di dulaglutide, l'esposizione di S- e R-warfarin e la C<sub>max</sub> di R-warfarin sono rimasti invariati, mentre la C<sub>max</sub> di S-warfarin è diminuita del 22%. L'AUC<sub>INR</sub> è aumentato del 2%, che è improbabile che sia clinicamente significativo, e non vi è stato alcun effetto sulla risposta del massimo rapporto internazionale normalizzato (INR<sub>max</sub>). Il tempo di risposta del massimo rapporto internazionale normalizzato (tINR<sub>max</sub>) era ritardato di 6 ore, in linea con i ritardi nella t<sub>max</sub> di circa 4 e 6 ore per l'S e l'R warfarin, rispettivamente. Queste variazioni non sono clinicamente rilevanti. Nessun aggiustamento della dose di warfarin è necessaria quando somministrato insieme a dulaglutide. **Contraccettivi orali** La somministrazione concomitante di dulaglutide con un contraccettivo orale (norgestimato 0,18 mg / etinilestradiolo 0,025 mg) non ha influenzato l'esposizione complessiva di norelgestromina ed etinilestradiolo. Riduzioni statisticamente significative nella C<sub>max</sub> del 26% e del 13% e ritardi nel t<sub>max</sub> di 2 e 0,30 ore sono stati osservati per norelgestromina ed etinilestradiolo rispettivamente. Queste osservazioni non sono clinicamente rilevanti. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di contraccettivi orali quando somministrati insieme a dulaglutide. **Metformina** A seguito di somministrazione concomitante di una dose multipla di dulaglutide con metformina allo steady state (formula a rilascio immediato [IR]), l'AUC<sub>0-24h</sub> di metformina è aumentato fino al 15% e la C<sub>max</sub> è diminuita fino al 12%, rispettivamente, senza cambiamenti nel t<sub>max</sub>. Questi cambiamenti sono in linea con il ritardo dello svuotamento gastrico indotto da dulaglutide e all'interno della variabilità della farmacocinetica di metformina e quindi non sono clinicamente rilevanti. Nessun aggiustamento della dose di metformina IR è consigliato quando somministrato con dulaglutide. **Sitagliptin** L'esposizione a Sitagliptin non è stata influenzata quando co-somministrato con una singola dose di dulaglutide. A seguito di somministrazione concomitante con 2 dosi consecutive di dulaglutide, l'AUC<sub>(0-24h)</sub> e la C<sub>max</sub> di sitagliptin sono diminuite di circa il 7,4% e il 23,1% rispettivamente. Il t<sub>max</sub> di sitagliptin è aumentato di circa 0,5 ore dopo la somministrazione concomitante con dulaglutide rispetto alla sola sitagliptin. Sitagliptin può produrre fino all'80% di inibizione della DPP-4 per un periodo di 24 ore. La somministrazione concomitante di dulaglutide con sitagliptin ha aumentato l'esposizione e la C<sub>max</sub> di dulaglutide di circa il 38% e il 27%, rispettivamente, e il t<sub>max</sub> medio è aumentato di circa 24 ore. Pertanto, dulaglutide ha un elevato grado di protezione contro l'inattivazione della DPP-4 (vedere paragrafo 5.1). La maggiore esposizione può aumentare gli effetti di dulaglutide sui livelli di glucosio nel sangue. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento** **Gravidanza** Non ci sono o vi sono limitate quantità di dati sull'uso di dulaglutide in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, l'uso di dulaglutide non è raccomandato durante la gravidanza. **Allattamento al seno** Non è noto se dulaglutide venga escreto nel latte umano. Non può essere escluso un rischio per i neonati/lattanti. Dulaglutide non deve essere usato durante l'allattamento. **Fertilità** L'effetto di dulaglutide sulla fertilità nell'uomo non è noto. Nel ratto, non vi è stato alcun effetto diretto sull'accoppiamento o sulla fertilità in seguito al trattamento con dulaglutide (vedere paragrafo 5.3). **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Trulicity non ha alcuna influenza od ha una influenza trascurabile sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Quando esso viene usato in combinazione con una sulfanilurea o insulina prandiale, i pazienti devono essere informati al fine di prendere precauzioni per evitare ipoglicemia durante la guida e l'utilizzo di macchinari (vedere paragrafo 4.4). **4.8 Effetti indesiderati** **Riassunto del profilo di sicurezza** Negli studi di fase II e di fase III condotti, 4.006 pazienti sono stati esposti a dulaglutide da solo o in combinazione con altri medicinali ipoglicemizzanti. Le reazioni avverse riportate più frequentemente negli studi clinici sono state quelle gastrointestinali, tra cui nausea, vomito e diarrea. In generale, queste reazioni erano di grado lieve o moderato e di natura transitoria. **Tabella delle reazioni avverse** Le seguenti reazioni avverse sono state individuate sulla base della valutazione dell'intera durata degli studi clinici di fase II e di fase III e sono elencate nella Tabella 1 secondo la terminologia MedDRA sulla base della classificazione per sistemi ed organi e in ordine di incidenza decrescente (molto comune:  $\geq 1/10$ ; comune:  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ; non comune:  $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ; raro:  $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ , molto raro:  $<1/10.000$  e non nota: non può essere stimata dai dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di incidenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di frequenza.

Tabella 1: Frequenza delle reazioni avverse di dulaglutide

Classificazione per Sistemi e Organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia* (quando usato in combinazione con insulina prandiale, metformina† o metformina più glicemipiride)	Ipoglicemia* (quando usato in monoterapia o in combinazione con metformina e pioglitazone)		
Patologie gastrointestinali	Nausea, diarrea, vomito†, dolore addominale†	Diminuzione dell'appetito, dispepsia, stipsi, flatulenza, distensione addominale, malattia da reflusso gastroesofageo, eruttazione		Pancreatite acuta

Classificazione per Sistemi e Organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento	Reazioni al sito di iniezione	
Esami diagnostici		Tachicardia sinusale, blocco atrioventricolare di primo grado (AVB)		

\* Ipoglicemia sintomatica documentata e glicemia  $\leq 3,9$  mmol/L

† Soltanto per la dose di dulaglutide 1,5 mg. Per dulaglutide 0,75 mg, la reazione avversa ha presentato una frequenza pari al gruppo successivo a frequenza più bassa.

**Descrizione di reazioni avverse selezionate Ipoglicemia** Quando dulaglutide 0,75 mg e 1,5 mg sono state utilizzate in monoterapia o in combinazione con la sola metformina o con metformina e pioglitazone, le incidenze di ipoglicemia sintomatica documentata sono state dal 5,9% al 10,9%, i tassi sono stati di 0,14-0,62 eventi / paziente / anno, e non è stato segnalato nessun episodio di ipoglicemia severa. Le incidenze di ipoglicemia sintomatica documentata quando dulaglutide 0,75 mg e 1,5 mg, rispettivamente, sono state utilizzate in combinazione con una sulfonilurea (più metformina) sono state pari a 39,0% e 40,3% e i tassi sono risultati di 1,67 e 1,67 eventi / paziente / anno. Le incidenze di eventi di ipoglicemia severa sono state di 0% e 0,7%, e i tassi sono stati 0,00 e 0,01 eventi / paziente / anno. Le incidenze quando dulaglutide 0,75 mg e 1,5 mg, rispettivamente, sono state utilizzate in combinazione con insulina prandiale sono state di 85,3% e 80,0% e i tassi sono stati di 35,66 e 31,06 eventi / paziente / anno. Le incidenze di eventi di ipoglicemia severa sono stati di 2,4% e 3,4%, e i tassi sono stati di 0,05 e 0,06 eventi / paziente / anno. **Reazioni avverse gastroentericali** La segnalazione cumulativa di eventi gastroentericali a seguito di terapia fino a 104 settimane con dulaglutide 0,75 mg e 1,5 mg, rispettivamente, ha incluso nausea (12,9% e 21,2%), diarrea (10,7% e 13,7%) e vomito (6,9% e 11,5%). Questi eventi erano generalmente di severità lieve o moderata, mostravano un picco durante le prime 2 settimane di trattamento, e diminuivano rapidamente nelle seguenti 4 settimane, dopo di che la loro frequenza rimaneva relativamente costante. Negli studi di farmacologia clinica condotti in pazienti con diabete mellito di tipo 2 fino a 6 settimane, la maggior parte degli eventi gastroentericali sono stati segnalati durante i primi 2-3 giorni dopo la dose iniziale e sono diminuiti con le dosi successive. **Pancreatite acuta** L'incidenza di pancreatite acuta in studi clinici di fase II e III è stata 0,07% per dulaglutide rispetto a 0,14% per il placebo e 0,19% per comparatori con o senza ulteriore terapia antidiabetica di base. **Enzimi pancreatici** Dulaglutide è associata con aumenti medi rispetto al valore basale degli enzimi pancreatici (lipasi e / o amilasi pancreatica) dall'11% al 21% (vedere paragrafo 4.4). In assenza di altri segni e sintomi di pancreatite acuta, aumenti isolati degli enzimi pancreatici non sono predittivi di pancreatite acuta. **Aumento della frequenza cardiaca** Piccoli incrementi medi della frequenza cardiaca di 2-4 battiti al minuto (bpm) e una incidenza dell'1,3% e 1,4% di tachicardia sinusale, con un concomitante aumento dal basale  $\geq 15$  bpm, sono stati osservati con dulaglutide 0,75 mg e 1,5 mg, rispettivamente. **Blocco AV di primo grado/prolungamento dell'intervallo PR**

Piccoli aumenti medi rispetto al valore basale dell'intervallo PR da 2 a 3 msec ed una incidenza dell'1,5% e del 2,4% del blocco AV di primo grado sono stati osservati con dulaglutide 0,75 mg e 1,5 mg, rispettivamente. **Immunogenicità** Negli studi clinici, il trattamento con dulaglutide era associato con una incidenza dell'1,6% di comparsa, in corso di trattamento, di anticorpi anti-farmaco, indicando che le modifiche strutturali nel GLP-1 e nelle parti modificate della IgG4 nella molecola di dulaglutide, insieme con l'elevata omologia con GLP-1 e IgG4 nativi, minimizza il rischio di risposta immunitaria contro dulaglutide. I pazienti con anticorpi anti-farmaco avevano generalmente titoli bassi, e anche se il numero di pazienti che sviluppano anticorpi anti-farmaco era basso, l'esame dei dati di fase III non ha rivelato un evidente impatto di anticorpi anti-farmaco sui cambiamenti dell'HbA1c. **Ipersensibilità** Negli studi clinici di fase II e di fase III, eventi di ipersensibilità sistemica (ad esempio, orticaria, edema) sono stati riportati nello 0,5% dei pazienti trattati con dulaglutide. Nessuno dei pazienti con ipersensibilità sistemica ha sviluppato anticorpi anti-dulaglutide. **Reazioni al sito di iniezione** Eventi avversi nel sito di iniezione sono stati riportati nell'1,9% dei pazienti trattati con dulaglutide. Eventi avversi nel sito di iniezione potenzialmente immuno-mediati (ad esempio, eruzione cutanea, eritema) sono stati riportati nello 0,7% dei pazienti e sono risultati generalmente lievi. **Interruzione (discontinuation) a causa di un evento avverso** Negli studi della durata di 26 settimane, l'incidenza di interruzione a causa di eventi avversi è stata del 2,6% (0,75 mg) e 6,1% (1,5 mg) per dulaglutide contro il 3,7% per il placebo. Attraverso l'intera durata dello studio (fino a 104 settimane), l'incidenza di interruzione di dulaglutide a causa di eventi avversi è stata del 5,1% (0,75 mg) e dell'8,4% (1,5 mg). Le reazioni avverse che più frequentemente hanno portato alla sospensione di dulaglutide 0,75 mg e 1,5 mg rispettivamente, sono state nausea (1,0%, 1,9%), diarrea (0,5%, 0,6%) e vomito (0,4%, 0,6%), e sono state generalmente segnalate entro le prime 4-6 settimane. **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** Gli effetti di sovradosaggio con dulaglutide osservati negli studi clinici hanno incluso disturbi gastroentericali e ipoglicemia. In caso di sovradosaggio, un appropriato trattamento di supporto deve essere iniziato a seconda dei segni e sintomi clinici presentati dal paziente.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

**5.1 Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: medicinali usati nel diabete, altri ipoglicemizzanti, escluse le insuline, codice ATC: A10BX14 **Meccanismo d'azione** Dulaglutide è un agonista recettoriale a lunga durata d'azione del peptide glucagone simile 1 (glucagon like peptide 1, GLP-1). La molecola consiste di 2 catene identiche legate da ponti disolfuro, ciascuna delle quali contiene una sequenza modificata di analogo del GLP-1 umano legata covalentemente da un piccolo peptide linker ad un frammento (Fc) modificato della catena pesante delle immunoglobuline umane G4 (IgG4). La porzione di analogo del GLP-1 di dulaglutide ha un'omologia di circa il 90% con il GLP-1 umano nativo (7-37). Il GLP-1 nativo ha un'emivita di 1,5-2 minuti a causa della degradazione da parte della DPP-4 e della clearance renale. Al contrario del GLP-1 nativo, dulaglutide è resistente alla degradazione da parte della DPP-4, ed ha grandi dimensioni che ne rallentano l'assorbimento e ne riducono la clearance renale. Questi aspetti ingegneristici portano ad una formulazione solubile ed un'emivita prolungata di 4,7 giorni, che rendono la molecola adatta ad una somministrazione sottocutanea una volta a settimana. Inoltre, la molecola di dulaglutide è stata ingegnerizzata per prevenire la risposta immunitaria dipendente dal recettore Fcγ e per ridurre il potenziale immunogenico. Dulaglutide esercita diverse azioni anti-iperglicemiche del GLP-1. In presenza di concentrazioni glicemiche elevate, dulaglutide aumenta l'AMP ciclico intracellulare (cAMP) nelle cellule beta pancreatiche determinando il rilascio di insulina. Dulaglutide sopprime la secrezione di glucagone, che è noto essere inappropriatamente elevato nei pazienti con diabete di tipo 2. Concentrazioni più basse di glucagone determinano una riduzione dell'output epatico di glucosio. Dulaglutide rallenta, inoltre, lo svuotamento gastrico. **Effetti farmacodinamici** Dulaglutide migliora il controllo glicemico attraverso un effetto sostenuto di riduzione delle concentrazioni glicemiche a digiuno, pre-pasto e postprandiali in pazienti con diabete di tipo 2 a cominciare dalla prima somministrazione e con un effetto mantenuto durante tutto l'intervallo di somministrazione una volta a settimana. Uno studio farmacodinamico con dulaglutide ha dimostrato, in pazienti con diabete di tipo 2, un ripristino della prima fase di secrezione insulinica ad un livello superiore a quello osservato in soggetti sani trattati con placebo, ed un miglioramento della seconda fase di secrezione insulinica in risposta ad un bolo endovenoso di glucosio. Nello stesso studio, una singola dose di 1,5 mg di dulaglutide ha mostrato di aumentare la secrezione insulinica massimale dalle cellule β, e di stimolare la funzione delle cellule β in soggetti con diabete mellito di tipo 2 rispetto al placebo. In linea con il profilo farmacocinetico, dulaglutide ha un profilo farmacodinamico adatto ad una somministrazione una volta a settimana (vedi sezione 5.2). **Efficacia e sicurezza clinica** **Controllo glicemico** La sicurezza e l'efficacia di dulaglutide sono state valutate in sei studi clinici di Fase 3, randomizzati, controllati, che hanno coinvolto 5,171 pazienti con diabete di tipo 2. Di questi, 958 avevano un'età  $\geq 65$  anni, e tra questi ultimi 93 avevano un'età  $\geq 75$  anni. Gli studi hanno incluso 3,136 pazienti trattati con dulaglutide, tra i quali 1,719 sono stati trattati con Trulicity 1,5 mg ogni settimana e 1,417 sono stati trattati con Trulicity 0,75 mg ogni settimana. In tutti gli studi, dulaglutide ha determinato un miglioramento clinicamente significativo del controllo glicemico, come misurato dall'emoglobina glicosilata A1c (HbA1c). **Monoterapia** Dulaglutide è stata studiata in uno studio in monoterapia della durata di 52 settimane, controllato con comparatore attivo, a confronto con metformina. Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg sono risultate superiori alla metformina (1500-2000 mg/die) nella riduzione dell'HbA1c ed una proporzione significativamente maggiore di pazienti ha raggiunto un target di HbA1c  $< 7,0\%$  e  $\leq 6,5\%$  con Trulicity 1,5 mg e Trulicity 0,75 mg rispetto a metformina a 26 settimane.

**Tabella 2: Risultati di uno studio in monoterapia della durata di 52 settimane, controllato con comparatore attivo, con 2 dosi di dulaglutide confrontate con metformina.**

	HbA1c al basale	Variazione media dell'HbA1c	Pazienti che raggiungono il target di HbA1c		Variazione del FBG	Variazione del peso corporeo
			$< 7,0\%$ (%)	$\leq 6,5\%$ (%)		
	(%)	(%)			(mmol/L)	(kg)
<b>26 settimane</b>						
Dulaglutide 1,5 mg una volta a settimana (n=269)	7,63	-0,78 <sup>††</sup>	61,5*	46,0 <sup>##</sup>	-1,61	-2,29
Dulaglutide 0,75 mg una volta a settimana (n=270)	7,58	-0,71 <sup>††</sup>	62,6*	40,0*	-1,46	-1,36*
Metformina 1500-2000 mg/die (n=268)	7,60	-0,56	53,6	29,8	-1,34	-2,22
<b>52 settimane</b>						
Dulaglutide 1,5 mg una volta a settimana (n=269)	7,63	-0,70 <sup>††</sup>	60,0*	42,3 <sup>##</sup>	-1,56*	-1,93
Dulaglutide 0,75 mg una volta a settimana (n=270)	7,58	-0,55 <sup>†</sup>	53,2	34,7	-1,00	-1,09*
Metformina 1500-2000 mg/die (n=268)	7,60	-0,51	48,3	28,3	-1,15	-2,20

† valore di p ad una coda  $< 0,025$ , aggiustato per molteplicità, per la non-inferiorità; †† valore di p ad una coda  $< 0,025$ , aggiustato per molteplicità, per la superiorità di dulaglutide rispetto a metformina, valutata soltanto per l'HbA1c # p  $< 0,05$ , ## p  $< 0,001$  gruppo di trattamento con dulaglutide confrontato con metformina

Il tasso di ipoglicemia sintomatica documentata con Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg, e con metformina è stato, rispettivamente, di 0,62, 0,15, e 0,09 episodi/paziente/anno. Nessun caso di ipoglicemia severa è stato osservato. **Terapia di associazione con metformina** La sicurezza e l'efficacia di dulaglutide è stata valutata in uno studio della durata di 104 settimane, controllato con placebo e con comparatore attivo (sitagliptin 100 mg al giorno), in associazione a metformina. Il

trattamento con Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg ha determinato una riduzione dell'HbA1c superiore a sitagliptin a 52 settimane, accompagnata da una proporzione significativamente maggiore di pazienti che hanno raggiunto i target di HbA1c  $< 7,0\%$  e  $\leq 6,5\%$ . Questi effetti si sono mantenuti fino al termine dello studio (104 settimane).

**Tabella 3: Risultati di uno studio della durata di 104 settimane, controllato con placebo e con comparatore attivo, con due dosi di dulaglutide confrontate con sitagliptin**

	HbA1c al basale	Variazione media dell'HbA1c	Pazienti che raggiungono il target di HbA1c		Variazione del FBG	Variazione del peso corporeo
			$< 7,0\%$ (%)	$\leq 6,5\%$ (%)		
	(%)	(%)			(mmol/L)	(kg)
<b>26 settimane</b>						
Dulaglutide 1,5 mg una volta a settimana (n=304)	8,12	-1,22 <sup>††,##</sup>	60,9 <sup>††,##</sup>	46,7 <sup>††,##</sup>	-2,38 <sup>††,##</sup>	-3,18 <sup>††,##</sup>
Dulaglutide 0,75 mg una volta a settimana (n=302)	8,19	-1,01 <sup>††,##</sup>	55,2 <sup>††,##</sup>	31,0 <sup>††,##</sup>	-1,97 <sup>††,##</sup>	-2,63 <sup>††,##</sup>
Placebo (n= 177)	8,10	0,03	21,0	12,5	-0,49	-1,47

**Tabella 3: Risultati di uno studio della durata di 104 settimane, controllato con placebo e con comparatore attivo, con due dosi di dulaglutide confrontate con sitagliptin**

	HbA1c al basale	Variazione media dell'HbA1c	Pazienti che raggiungono il target di HbA1c		Variazione del FBG	Variazione del peso corporeo
	(%)	(%)	<7,0% (%)	≤6,5% (%)	(mmol/L)	(kg)
<b>26 settimane</b>						
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno (n=315)	8,09	-0,61	37,8	21,8	-0,97	-1,46
<b>52 settimane</b>						
Dulaglutide 1,5 mg una volta a settimana (n=304)	8,12	-1,10 <sup>††</sup>	57,6 <sup>*</sup>	41,7 <sup>**</sup>	-2,38 <sup>**</sup>	-3,03 <sup>**</sup>
Dulaglutide 0,75 mg una volta a settimana (n=302)	8,19	-0,87 <sup>††</sup>	48,8 <sup>**</sup>	29,0 <sup>**</sup>	-1,63 <sup>**</sup>	-2,60 <sup>**</sup>
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno (n=315)	8,09	-0,39	33,0	19,2	-0,90	-1,53
<b>104 settimane</b>						
Dulaglutide 1,5 mg una volta a settimana (n=304)	8,12	-0,99 <sup>††</sup>	54,3 <sup>**</sup>	39,1 <sup>**</sup>	-1,99 <sup>**</sup>	-2,88 <sup>**</sup>
Dulaglutide 0,75 mg una volta a settimana (n=302)	8,19	-0,71 <sup>††</sup>	44,8 <sup>**</sup>	24,2 <sup>**</sup>	-1,39 <sup>**</sup>	-2,39
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno (n=315)	8,09	-0,32	31,1	14,1	-0,47	-1,75

†† valore di p ad una coda <0,025, aggiustato per molteplicità, per superiorità di dulaglutide rispetto a sitagliptin, valutata soltanto per l'HbA1c a 52 e 104 settimane

‡‡ valore di p ad una coda <0,001, aggiustato per molteplicità, per superiorità di dulaglutide rispetto a placebo, valutata soltanto per l'HbA1c

\*\* p < 0,001 gruppo di trattamento con dulaglutide confrontato con placebo

## p < 0,001 gruppo di trattamento con dulaglutide confrontato con sitagliptin

Il tasso di ipoglicemia sintomatica documentata con Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg, e con sitagliptin è stato, rispettivamente, di 0,19, 0,18, e 0,17 episodi/paziente/anno. Non sono stati osservati casi di ipoglicemia severa con dulaglutide. La sicurezza e l'efficacia di dulaglutide è stata valutata anche in uno studio della durata di 26 settimane, controllato con comparatore

attivo (liraglutide 1,8 mg al giorno), entrambi in combinazione con metformina. Il trattamento con Trulicity 1,5 mg ha determinato una riduzione simile dell'HbA1c ed una simile proporzione di pazienti che raggiungono i target di HbA1c targets di < 7,0% e ≤ 6,5% rispetto a liraglutide.

**Tabella 4: Risultati di uno studio della durata di 26 settimane, controllato con comparatore attivo, con una dose di dulaglutide confrontata con liraglutide**

	HbA1c al basale	Variazione media dell'HbA1c	Pazienti che raggiungono il target di HbA1c		Variazione del FBG	Variazione del peso corporeo
	(%)	(%)	<7,0% (%)	≤6,5% (%)	(mmol/L)	(kg)
<b>26 settimane</b>						
Dulaglutide 1,5 mg una volta a settimana (n=299)	8,06	-1,42 <sup>‡</sup>	68,3	54,6	-1,93	-2,90 <sup>‡</sup>
Liraglutide+ 1,8 mg una volta al giorno (n=300)	8,05	-1,36	67,9	50,9	-1,90	-3,61

‡ valore di p ad una coda < 0,001, per la non inferiorità di dulaglutide a confronto con liraglutide, valutata soltanto per l'HbA1c.

# p < 0,05, ## p < 0,001, gruppo di trattamento con dulaglutide confrontato con liraglutide.

+ I pazienti randomizzati a liraglutide hanno iniziato il trattamento con una dose di 0,6 mg/die. Dopo la prima settimana, i pazienti sono andati incontro ad un aumento della dose a 1,2 mg/die e, poi, alla seconda settimana, ad un aumento alla dose di 1,8 mg/die.

Il tasso di ipoglicemia sintomatica documentata con dulaglutide 1,5 mg è stato di 0,12 episodi/paziente/anno e con liraglutide di 0,29 episodi/paziente/anno. Non sono stati osservati casi di ipoglicemia severa. Terapia di associazione con metformina e sulfonilurea In uno studio della durata di 78 settimane, controllato con comparatore attivo, dulaglutide è stata confrontata con insulina glargine, entrambi in associazione a metformina e ad una sulfonilurea.

A 52 settimane, Trulicity 1,5 mg ha dimostrato una riduzione superiore dell'HbA1c rispetto ad insulina glargine che è stata mantenuta per 78 settimane; invece la riduzione dell'HbA1c con Trulicity 0,75 mg è risultata non-inferiore ad insulina glargine. Con Trulicity 1,5 mg una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha raggiunto un target di HbA1c < 7,0% o ≤ 6,5% a 52 e 78 settimane rispetto ad insulina glargine.

**Tabella 5: Risultati di uno studio della durata di 78 settimane, controllato con comparatore attivo, con due dosi di dulaglutide confrontate con insulina glargine**

	HbA1c al basale	Variazione media dell'HbA1c	Pazienti che raggiungono il target di HbA1c		Variazione del FBG	Variazione del peso corporeo
	(%)	(%)	<7,0% (%)	≤6,5% (%)	(mmol/L)	(kg)
<b>52 settimane</b>						
Dulaglutide 1,5 mg una volta a settimana (n=273)	8,18	-1,08 <sup>††</sup>	53,2 <sup>**</sup>	27,0 <sup>**</sup>	-1,50	-1,87 <sup>**</sup>
Dulaglutide 0,75 mg una volta a settimana (n=272)	8,13	-0,76 <sup>†</sup>	37,1	22,5 <sup>‡</sup>	-0,87 <sup>**</sup>	-1,33 <sup>**</sup>
Insulina glargine+ una volta al giorno (n=262)	8,10	-0,63	30,9	13,5	-1,76	1,44
<b>78 settimane</b>						
Dulaglutide 1,5 mg una volta a settimana (n=273)	8,18	-0,90 <sup>††</sup>	49,0 <sup>**</sup>	28,1 <sup>**</sup>	-1,10 <sup>‡</sup>	-1,96 <sup>**</sup>
Dulaglutide 0,75 mg una volta a settimana (n=272)	8,13	-0,62 <sup>†</sup>	34,1	22,1	-0,58 <sup>**</sup>	-1,54 <sup>**</sup>
Insulina glargine+ una volta al giorno (n=262)	8,10	-0,59	30,5	16,6	-1,58	1,28

† valore di p ad una coda <0,025, aggiustato per molteplicità, per la non inferiorità; †† valore di p ad una coda <0,025, aggiustato per molteplicità, per superiorità di dulaglutide rispetto ad insulina glargine, valutata soltanto per l'HbA1c

# p < 0,05, ## p < 0,001, gruppo di trattamento con dulaglutide confrontato con insulina glargine

+ Le dosi di Insulina glargine sono state titolate utilizzando un algoritmo con un target di glicemia a digiuno < 5,6 mmol/L

Il tasso di ipoglicemia sintomatica documentata con Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg, e con insulina glargine è stato, rispettivamente, di 1,67, 1,67, e 3,02 episodi/paziente/anno. Due casi di ipoglicemia severa sono stati osservati con Trulicity 1,5mg e due casi con insulina glargine. Terapia di associazione con metformina e pioglitazone In uno studio controllato con

placebo e comparatore attivo (exenatide due volte al giorno), entrambi in combinazione con metformina e pioglitazone, Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg hanno dimostrato superiorità nella riduzione dell'HbA1c rispetto a placebo ed exenatide, accompagnata da una percentuale significativamente maggiore di pazienti che raggiungono i target di HbA1c < 7,0% o ≤ 6,5%.

**Tabella 6: Risultati di uno studio della durata di 52 settimane controllato con comparatore attivo, con due dosi di Trulicity a confronto con exenatide**

	HbA1c al basale	Variazione media dell'HbA1c	Pazienti che raggiungono il target di HbA1c		Variazione del FBG	Variazione del peso corporeo
	(%)	(%)	<7,0% (%)	≤6,5% (%)	(mmol/L)	(kg)
<b>26 settimane</b>						
Dulaglutide 1,5 mg una volta a settimana (n=279)	8,10	-1,51 <sup>††,††</sup>	78,2 <sup>**</sup>	62,7 <sup>**</sup>	-2,36 <sup>**</sup>	-1,30 <sup>**</sup>
Dulaglutide 0,75 mg una volta a settimana (n=280)	8,05	-1,30 <sup>††,††</sup>	65,8 <sup>**</sup>	53,2 <sup>**</sup>	-1,90 <sup>**</sup>	0,20 <sup>**</sup>
Placebo (n=141)	8,06	-0,46	42,9	24,4	-0,26	1,24
Exenatide+ 10 mcg due volte al giorno (n=276)	8,07	-0,99	52,3	38,0	-1,35	-1,07

	HbA1c al basale	Variazione media dell'HbA1c	Pazienti che raggiungono il target di HbA1c		Variazione del FBG	Variazione del peso corporeo
	(%)	(%)	<7,0% (%)	≤6,5% (%)	(mmol/L)	(kg)
<b>52 settimane</b>						
Dulaglutide 1,5 mg una volta a settimana (n=279)	8,10	-1,36 <sup>††</sup>	70,8 <sup>**</sup>	57,2 <sup>**</sup>	-2,04 <sup>**</sup>	-1,10
Dulaglutide 0,75 mg una volta a settimana (n=280)	8,05	-1,07 <sup>††</sup>	59,1 <sup>*</sup>	48,3 <sup>**</sup>	-1,58 <sup>*</sup>	0,44 <sup>*</sup>
Exenatide+ 10 mcg due volte al giorno (n=276)	8,07	-0,80	49,2	34,6	-1,03	-0,80

†† valore di p ad una coda <0,025, aggiustato per molteplicità, per la superiorità di dulaglutide rispetto ad exenatide, valutata soltanto per l'HbA1c

‡‡ valore di p ad una coda <0,001, aggiustato per molteplicità, per la superiorità di dulaglutide rispetto al placebo, valutata soltanto per l'HbA1c

\* p < 0,05, \*\* p < 0,001, gruppo di trattamento con dulaglutide rispetto a placebo

# p < 0,05, ## p < 0,001, gruppo di trattamento con dulaglutide rispetto ad exenatide

+ La dose di Exenatide è stata di 5 mcg due volte al giorno per le prime 4 settimane e 10 mcg due volte al giorno successivamente.

Il tasso di ipoglicemia sintomatica documentata con Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg, e con exenatide due volte al giorno è stato, rispettivamente, di 0,19, 0,14, e 0,75 episodi/paziente/anno. Non sono stati osservati casi di ipoglicemia severa con Trulicity, mentre sono stati rilevati due casi di ipoglicemia severa con exenatide due volte al giorno. **Terapia di associazione con insulina prandiale con o senza metformina** In questo studio, pazienti in trattamento con 1 o 2 iniezioni al giorno di insulina prima dell'ingresso nello studio, hanno sospeso il loro regime insulinico pre-

studio e sono stati randomizzati a dulaglutide una volta a settimana o ad insulina glargine una volta al giorno, entrambi in associazione con insulina prandiale Lispro 3 volte al giorno, con o senza metformina. A 26 settimane, sia Trulicity 1,5 mg che 0,75 mg sono risultate superiori ad insulina glargine nel ridurre l'HbA1c e questo effetto è stato mantenuto a 52 settimane. Una percentuale maggiore di pazienti ha raggiunto i target di HbA1c < 7,0% o ≤ 6,5% a 26 settimane e < 7,0% a 52 settimane rispetto ad insulina glargine.

**Tabella 7: Risultati di uno studio della durata di 52 settimane, controllato con comparatore attivo, con due dosi di dulaglutide a confronto con insulina glargine**

	HbA1c al basale	Variazione media dell'HbA1c	Pazienti che raggiungono il target di HbA1c		Variazione del FBG	Variazione del peso corporeo
	(%)	(%)	<7,0% (%)	≤6,5% (%)	(mmol/L)	(kg)
<b>26 settimane</b>						
Dulaglutide 1,5 mg una volta a settimana (n=295)	8,46	-1,64 <sup>††</sup>	67,6 <sup>*</sup>	48,0 <sup>*</sup>	-0,27 <sup>**</sup>	-0,87 <sup>**</sup>
Dulaglutide 0,75 mg una volta a settimana (n=293)	8,40	-1,59 <sup>††</sup>	69,0 <sup>*</sup>	43,0	0,22 <sup>**</sup>	-0,18 <sup>**</sup>
Insulin glargine+ una volta al giorno (n=296)	8,53	-1,41	56,8	37,5	-1,58	2,33
<b>52 settimane</b>						
Dulaglutide 1,5 mg una volta a settimana (n=295)	8,46	-1,48 <sup>††</sup>	58,5 <sup>*</sup>	36,7	0,08 <sup>**</sup>	-0,35 <sup>**</sup>
Dulaglutide 0,75 mg una volta a settimana (n=293)	8,40	-1,42 <sup>††</sup>	56,3	34,7	0,41 <sup>**</sup>	0,86 <sup>**</sup>
Insulin glargine+ una volta al giorno (n=296)	8,53	-1,23	49,3	30,4	-1,01	2,89

†† valore di p ad una coda <0,025, aggiustato per molteplicità, per superiorità di dulaglutide rispetto ad insulina glargine, valutata soltanto per l'HbA1c

# p < 0,05, ## p < 0,001, gruppo di trattamento con dulaglutide rispetto ad insulina glargine

+ Le dosi di Insulina glargine sono state aggiustate utilizzando un algoritmo con un target di glicemia a digiuno < 5,6 mmol/L.

Il tasso di ipoglicemia sintomatica documentata con Trulicity 1,5 mg ed 0,75 mg, e con insulina glargine è stato, rispettivamente, di 31,06, 35,66, and 40,95 episodi/paziente/anno. Dieci pazienti hanno riportato ipoglicemia severa con Trulicity 1,5 mg, sette con Trulicity 0,75 mg, e quindici con insulina glargine. **Glicemia a digiuno** Il trattamento con dulaglutide ha determinato una significativa riduzione della glicemia a digiuno dal basale. La maggior parte dell'effetto sulla glicemia a digiuno si verifica entro 2 settimane. Il miglioramento della glicemia a digiuno è mantenuto per tutta la durata dello studio di maggiore durata di 104 settimane. **Glicemia postprandiale** Il trattamento con dulaglutide ha mostrato riduzioni significative della glicemia postprandiale media dal basale (variazioni dal basale all'endpoint primario da 1,95 mmol/L a 4,23 mmol/L). **Funzione delle cellule beta** Studi clinici con dulaglutide hanno evidenziato un potenziamento della funzione delle cellule beta, come misurato dall'homeostasis model assessment (HOMA2-%B). La persistenza dell'effetto sulla funzione beta-cellulare è stata mantenuta nel corsodello studio di maggiore durata di 104 settimane. **Peso corporeo** Trulicity 1,5 mg è risultato associato ad una riduzione sostenuta del peso corporeo lungo tutta la durata degli studi (dal basale al momento di osservazione finale da 0,35 kg a -2,90 kg). Il range di variazione del peso corporeo con Trulicity 0,75 mg è andato da 0,86 kg a -2,63 kg. La riduzione del peso corporeo è stata osservata nei pazienti trattati con dulaglutide indipendentemente dalla presenza di nausea, sebbene la riduzione sia stata numericamente più ampia nel gruppo con la nausea. **Esiti riferiti dal paziente (Patient reported outcomes)** Dulaglutide ha significativamente migliorato la soddisfazione totale al trattamento rispetto ad exenatide due volte al giorno. Inoltre, è stata osservata una frequenza di percezione di iperglicemia e di ipoglicemia significativamente minore rispetto ad exenatide due volte al giorno. **Pressione arteriosa** L'effetto di dulaglutide sulla pressione arteriosa è stata valutata tramite il Monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa in uno studio su 755 pazienti con diabete di tipo 2. La terapia con dulaglutide ha determinato una riduzione della pressione arteriosa sistolica (SBP) (differenza di 2,8 mmHg rispetto al placebo) a 16 settimane. Non è stata osservata alcuna differenza nella pressione arteriosa diastolica (DBP). Risultati simili sulla SBP e DBP sono stati dimostrati alla valutazione finale dello studio a 26 settimane. **Valutazione cardiovascolare** In una meta-analisi degli studi di Fase 2 e 3, un totale di 51 pazienti (dulaglutide: 26 [N = 3,885]; tutti i comparatori: 25 [N = 2,125]) hanno presentato almeno un evento cardiovascolare (CV) (morte per cause CV, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale, oppure ospedalizzazione per angina instabile). I risultati hanno evidenziato che non è presente un aumento del rischio CV con dulaglutide rispetto alle terapie di controllo (HR: 0,57; CI: [0,30, 1,10]). **Popolazione pediatrica** L'Agenzia Europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Trulicity in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). **5.2 Proprietà farmacocinetiche Assorbimento** A seguito della somministrazione sottocutanea in pazienti con diabete di tipo 2, dulaglutide raggiunge il picco di concentrazione plasmatica in 48 ore. Le esposizioni medie di picco (C<sub>max</sub>) e totale (AUC) sono state di circa 114 ng/ml e 14,000 ng·h/ml, rispettivamente, dopo somministrazioni sottocutanee multiple delle dosi di dulaglutide 1,5 mg in pazienti con diabete di tipo 2. Le concentrazioni plasmatiche allo steady state sono state raggiunte tra 2 e 4 settimane di somministrazione una volta a settimana di dulaglutide (1,5 mg). Le esposizioni dopo somministrazione sottocutanea di dosi singole di dulaglutide (1,5 mg) nell'addome, coscia, o parte superiore del braccio sono risultate comparabili. La biodisponibilità assoluta media di dulaglutide dopo somministrazione sottocutanea di una singola dose di 1,5 mg e 0,75 mg è stata rispettivamente del 47% e 65%. **Distribuzione** Il volume medio di distribuzione dopo somministrazione sottocutanea di dulaglutide 0,75 mg e 1,5 mg allo steady state in pazienti con diabete mellito di tipo 2 è stato rispettivamente di circa 19,2 L e 17,4 L. **Biotrasformazione** Si presume che Dulaglutide sia degradata nelle sue componenti aminoacidiche dalle vie generali di catabolismo proteico. **Eliminazione** La clearance apparente media di dulaglutide 0,75 mg e 1,5 mg allo steady state è stata di 0,111 L/h e 0,107 L/h con un'emivita di eliminazione di 4,5 e 4,7 giorni, rispettivamente. **Popolazioni speciali Anziani** L'età non ha un effetto clinicamente rilevante sulle proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche di dulaglutide. **Genere e razza** Il genere e la razza non hanno un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di dulaglutide. **Peso corporeo o indice di massa corporea** Analisi farmacocinetiche hanno mostrato una relazione inversa statisticamente significativa tra il peso corporeo o il body mass index (BMI) e l'esposizione a dulaglutide, sebbene non vi sia stato un impatto clinicamente rilevante del peso o del BMI sul controllo glicemico. **Compromissione renale** Le proprietà farmacocinetiche di dulaglutide sono state valutate in uno studio di farmacologia clinica e sono risultate generalmente simili tra i soggetti sani e i pazienti con compromissione della funzione renale da lieve a severa (CrCl < 30

ml/min), inclusa la malattia renale in fase terminale (che richiede dialisi). Negli studi clinici, il profilo di sicurezza di dulaglutide in pazienti con compromissione renale moderata è stato simile alla popolazione T2DM generale. Questi studi non hanno incluso pazienti con compromissione renale severa o in fase terminale. **Compromissione epatica** Le proprietà farmacocinetiche di dulaglutide sono state valutate in uno studio di farmacologia clinica, in cui soggetti con compromissione epatica hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa dell'esposizione a dulaglutide fino al 30% e al 33% della C<sub>max</sub> e AUC, rispettivamente, rispetto ai soggetti di controllo sani. È stato osservato in generale un aumento della t<sub>max</sub> di dulaglutide con l'aumentare della compromissione epatica. Tuttavia, nessun trend nell'esposizione a dulaglutide è stata osservata in relazione al grado di compromissione epatica. Questi effetti non sono stati considerati clinicamente rilevanti. **Popolazione pediatrica** Non sono stati condotti studi che abbiano caratterizzato le proprietà farmacocinetiche di dulaglutide in pazienti pediatrici. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology o tossicità a dosi ripetute. In uno studio di carcinogenicità in topi transgenici della durata di 6 mesi, non è stata osservata alcuna risposta cancerogena. In uno studio di carcinogenicità in ratti della durata di 2 anni, ad un livello di esposizione ≥ 7 volte l'esposizione clinica nell'uomo dopo l'assunzione di dulaglutide 1,5 mg una volta a settimana, dulaglutide ha provocato un aumento statisticamente significativo, dose-correlato, dell'incidenza di tumori tiroidei a cellule C (adenomi e carcinomi combinati). La rilevanza clinica di questi dati è attualmente sconosciuta. Durante gli studi di fertilità, una riduzione del numero dei corpi lutei ed un prolungamento del ciclo estrale è stato osservato ad un livello di dosaggio associato a ridotto introito di cibo e incremento di peso corporeo in animali in età fertile; tuttavia, non è stato osservato nessun effetto su indici di fertilità e concepimento o di sviluppo embrionale. Negli studi di tossicologia riproduttiva, sono stati rilevati effetti sullo scheletro ed una riduzione della crescita fetale in ratti e conigli ad esposizioni di dulaglutide da 11- a 44- volte più alte di quelle ottenute con le dosi proposte per l'uso clinico, senza che sia stata osservata alcuna malformazione fetale. Il trattamento di ratti durante la gravidanza e l'allattamento ha provocato deficit di memoria nei nati di sesso femminile ad esposizione 16- volte maggiori di quelle ottenute con le dosi proposte per l'uso clinico. La somministrazione di dulaglutide in giovani ratti maschi e femmine non ha causato deficit di memoria con un'esposizione pari a 91 volte quella nell'uomo.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

**6.1 Elenco degli eccipienti** Citrato di sodio, Acido citrico, anidride Mannitolo, Polisorbato 80, Acqua per preparazioni iniettabili **6.2 Incompatibilità** Non essendo stati eseguiti di studi di compatibilità questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali. **6.3 Periodo di validità** 2 anni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. **Durante l'uso:** Trulicity può essere conservato non refrigerato fino a 14 giorni ad una temperatura non superiore a 30°C **6.5 Natura e contenuto del contenitore** Siringa di vetro (tipo I) inclusa in una penna usa e getta Ogni penna pre riempita contiene 0,5 ml di soluzione. Confezioni da 2 e 4 penne preriempite e confezioni multiple da 12 (3 confezioni da 4) penne pre riempite. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione** Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. **Istruzioni per l'impiego** La penna pre riempita è solo per un unico utilizzo. Le istruzioni per l'utilizzo della penna, incluse nel foglio illustrativo, devono essere attentamente seguite Trulicity non deve essere utilizzato se si osservano particelle o se la soluzione appare torbida e/o colorata. Trulicity non deve essere utilizzato se è stato congelato.

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

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Paesi Bassi.

## 8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/956/001 - EU/1/14/956/002 - EU/1/14/956/003 - EU/1/14/956/006 - EU/1/14/956/007 EU/1/14/956/008

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

Data della prima autorizzazione: 21 Novembre 2014

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

**Trulicity 1,5 mg e Trulicity 0,75 mg**

prezzo al pubblico € 170,06 - Classe A/RRL - Classe e prezzo in vigore dal 25/02/2016

**Lilly**

# MEDIA

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

**www.diabete-rivistamedia.it**



**SIMG**

SOCIETÀ ITALIANA DI  
MEDICINA GENERALE  
E DELLE CURE PRIMARIE



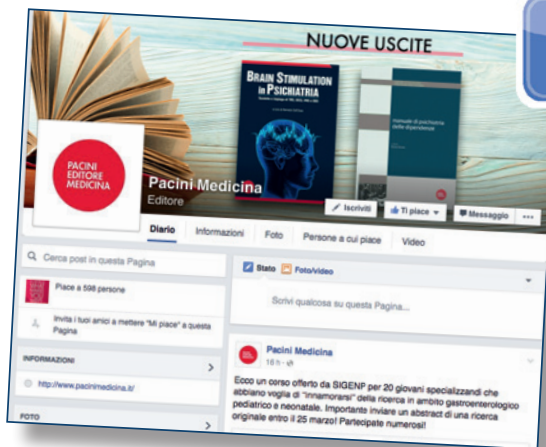
**Videogallery  
Documenti ufficiali  
Report Convegni**



**Tutto open access**



**Iscriviti alla e-newsletter**



seguici su

**www.facebook.com/pacinimedicina**

*disponibile la APP gratuita*



**PACINI  
EDITORE  
MEDICINA**

*Dal 2001 accanto ai Medici che curano il diabete*