

# Beyond Glycemia

Trimestrale a carattere scientifico

[www.beyondglycemia.com](http://www.beyondglycemia.com)

Anno VII - N. 1, 2018  
ISSN 2279-9729



**3** EDITORIALE \_\_\_\_\_ a cura del Board Scientifico

**4** **Empagliflozin Treatment is Associated with Improved Beta Cell Function in T2DM** \_\_\_\_\_ *Al Jobori H, Daniele G, Adams J, Cersosimo E, Solis-Herrera C, Triplitt C, DeFronzo RA, Abdul-Ghani M.*

## SGLT2 inibitori effetto di classe o effetto di molecola

**5** **Efficacia** \_\_\_\_\_ *Andrea Giaccari*

**10** **Effetti avversi** \_\_\_\_\_ *Marta Letizia Hribal*

**16** **Sicurezza Cardiovascolare** \_\_\_\_\_ *Riccardo Candido*

# Beyond Glycemia

---

Anno VII - N. 1, 2018  
Periodico trimestrale a carattere scientifico  
Registrazione Tribunale di Milano n. 383 del 13/07/2011

---

[www.beyondglycemia.com](http://www.beyondglycemia.com)

**Editore** SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche  
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano  
Tel. 02 58118054 - Fax 02 8322004  
E-mail: [redazione@edizionisinergie.com](mailto:redazione@edizionisinergie.com)  
[www.edizionisinergie.com](http://www.edizionisinergie.com)

**Direttore Responsabile** Mauro Rissa

**Board Scientifico** Agostino Consoli  
Paola Fioretto  
Andrea Giaccari  
Edoardo Mannucci  
Gianluca Perseghin  
Giorgio Sesti

**Board Specialisti** Luigi Laviola  
Giuseppe Paolisso  
Paolo Verdecchia

**Redazione Scientifica** Riccardo Candido  
Angelo Cignarelli  
Patrizia Di Fulvio  
Ilaria Dicembrini  
Fabrizio Febo  
Teresa Vanessa Fiorentino  
Marta Letizia Hribal  
Ilaria Malandrucchio  
Gian Pio Sorice

**Redazione** Sinergie S.r.l., Edizioni Scientifiche

**Impaginazione** Sinergie S.r.l., Edizioni Scientifiche

## EDITORIALE

Cari Lettori,

troverete questo primo numero del VII anno di attività della rivista in una veste completamente rinnovata.

Per prima cosa, la rivista non sarà più distribuita in forma cartacea, ma sarà resa immediatamente disponibile online; questa innovazione permetterà di raggiungere tutti i lettori in tempi estremamente rapidi, senza i ritardi e -a volte- i piccoli disguidi associati alla distribuzione postale. Abbandonare la carta in favore della versione digitale ci è inoltre sembrata una scelta rispettosa dell'ambiente, che siamo sicuri dividerete.

Ma le novità non si fermano qui! Da oggi, vi presenteremo infatti numeri monotematici, dedicati all'approfondimento di specifiche problematiche. In questo primo numero, ad esempio, abbiamo provato a chiarire quali effetti dei farmaci SGLT-2 inibitori si possano considerare comuni all'intera classe e quali siano specifici della

singola molecola, prendendo in considerazione sia gli aspetti relativi all'efficacia, nel contributo a firma del prof. Giaccari; che quelli relativi agli effetti avversi, nel commento della prof.ssa Hribal, che quelli relativi alla sicurezza cardiovascolare, nel commento ad opera del dr. Riccardo Candido.

Nel numero è presente inoltre un aggiornamento dalla letteratura, che richiama l'attenzione dei lettori sui risultati di un recente studio clinico che mostra come empaglifozina, un farmaco della classe, sia in grado di migliorare la funzionalità delle beta-cellule pancreatiche. Completa il numero l'ultima novità: un video nel quale il prof. Giaccari commenta l'aggiornamento dalla letteratura ed illustra gli aspetti più interessanti dei tre articoli.

Sperando che queste novità incontrino il vostro gradimento e tengano lontana la "crisi del settimo anno"; vi auguriamo Buona Lettura e Buona Visione!!

*Il Board Scientifico*

# Empagliflozin Treatment is Associated with Improved Beta Cell Function in T2DM.

Al Jobori H, Daniele G, Adams J, Cersosimo E, Solis-Herrera C, Triplitt C, DeFronzo RA, Abdul-Ghani M.  
*J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Jan 12 (in press) doi: 10.1210/jc.2017-01838

## Abstract

**Obiettivo:** Esaminare se la riduzione della glicemia con un inibitore di SGLT-2 (empagliflozin) migliora la funzione delle cellule beta in pazienti con Diabete Mellito di tipo 2.

**Metodi:** 15 pazienti con Diabete Mellito di tipo 2 hanno assunto empagliflozin (25 mg die) per 2 settimane e la funzione delle cellule beta è stata misurata con clamp iperglicemico in 9 fasi (ciascuna fase = +40 mg/dl) prima, 48 ore e 14 giorni dopo l'inizio della terapia con empagliflozin.

**Risultati:** Empagliflozin ha determinato una significativa glicosuria  $101 \pm 10$  g nel giorno 1 e  $117 \pm 11$  g nel giorno 14 con significativa riduzione della glicemia a digiuno ( $-25 \pm 6$  e  $-38 \pm 8$  mg/dl;  $p < 0,05$  per entrambi) nei giorni 1 e 14, rispettivamente. Empagliflozin ha aumentato l'area incrementale sotto la curva di concentrazione del peptide C del  $48 \pm 12\%$  e del  $61 \pm 10\%$  durante il clamp iperglicemico eseguito rispettivamente 48 ore e 14 giorni (entrambi  $p < 0,01$ ), dopo l'inizio di empagliflozin. Empagliflozin ha anche causato un aumento della velocità di infusione di glucosio durante il clamp eseguito nei giorni 3 e 14, rispetto al basale, del 15% e del 16% (entrambi  $p < 0,05$ ). La funzione delle cellule beta, misurata rapporto fra secrezione di insulina e resistenza all'insulina (IS/IR), è aumentata del  $73 \pm 21\%$  e del  $112 \pm 20\%$  (entrambi  $p < 0,01$ ) a 48 ore e 14 giorni dopo l'inizio di empagliflozin. Empagliflozin ha inoltre migliorato la glucose sensitivity delle cellule beta durante il clamp iperglicemico del 42% e del 54% rispettivamente dopo 48 ore e 14 giorni (entrambi  $p < 0,01$ ).

**Conclusioni:** la riduzione della glicemia con empagliflozin nei pazienti con Diabete Mellito di tipo 2: (1) aumenta la glucose sensitivity beta cellulare e (2) migliora la funzione delle cellule beta (indice IS/IR). Questo studio dimostra che l'inibizione dell'assorbimento renale di glucosio con empagliflozin migliora la funzione delle cellule beta misurata con il clamp iperglicemico, tecnica gold standard per la misura di questo parametro.

## Abstract

**Objective:** To examine whether lowering the plasma glucose concentration with empagliflozin (SGLT2 inhibitor) improves beta cell function in T2DM.

**Research Design and Methods:** 15 T2DM patients received empagliflozin (25 mg/day) for 2 weeks, and beta cell function was measured with 9-step hyperglycemic clamp (each step = +40 mg/dl) before and 48 hours and 14 days after empagliflozin.

**Results:** Empagliflozin caused  $101 \pm 10$  and  $117 \pm 11$  grams glucosuria on days 1 and 14 and produced  $25 \pm 6$  and  $38 \pm 8$  mg/dl reduction ( $p < 0.05$  for both) in fasting plasma glucose, respectively. Empagliflozin increased the incremental area under the plasma C-peptide concentration curve by  $48 \pm 12\%$  and  $61 \pm 10\%$  during the stepped hyperglycemic clamp performed 48 hours and 14 days, respectively (both  $p < 0.01$ ), after the start of empagliflozin. Empagliflozin also caused an increase in the glucose infusion rate during the hyperglycemic clamp performed on days 3 and 14 compared to baseline by 15% and 16% (both  $p < 0.05$ ), respectively. Beta cell function, measured as the insulin secretion/insulin resistance (IS/IR) index, increased by  $73 \pm 21\%$  and  $112 \pm 20\%$  (both  $p < 0.01$ ) 48 hours and 14 days after the start of empagliflozin. Empagliflozin also enhanced beta cell glucose sensitivity during the hyperglycemic clamp by 42% and 54% after 48 hours and 14 days, respectively (both  $p < 0.01$ ).

**Conclusion:** Lowering the plasma glucose concentration with empagliflozin in T2DM patients: (1) augments beta cell glucose sensitivity and (2) improves beta cell function (IS/IR index). This study demonstrates that inhibition of renal glucose uptake with empagliflozin improves beta cell function measured with the gold standard technique, the hyperglycemic clamp.

# SGLT2 inibitori effetto di classe o effetto di molecola: Efficacia

Andrea Giaccari

Il cardine della terapia della terapia del diabete di tipo 2 (forse anche la più efficace) è l'ottimizzazione dello stile di vita, ovvero la triade composta da attività fisica, dieta ed educazione terapeutica. Tuttavia il diabete è una malattia progressiva e non è infrequente che anche i migliori pazienti debbano, con il passare del tempo, aver bisogno di uno o più farmaci per mantenere sotto controllo la glicemia. Gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (Sodium-Glucose coTransporters-2; SGLT-2) rappresentano la più recente classe di agenti farmacologici per il trattamento del diabete di tipo 2. Questi farmaci possiedono un insieme unico di caratteristiche che li rendono una scelta forse prioritaria per il trattamento dell'iperglicemia: hanno un'efficacia (in termini di riduzione dell'HbA<sub>1c</sub>) almeno pari agli altri farmaci orali, riducono il peso corporeo e la pressione sanguigna, non causano ipoglicemia (a meno che non vengano usati in combinazione con insulina o secretagoghi "ciechi", come sulfoniluree e glinidi). Inoltre, recenti dati di sicurezza e

di superiorità cardiovascolare (CV) per due su due dei trial finora pubblicati li rende probabilmente preferibili agli altri farmaci (1, 2). Per meglio comprendere ed utilizzare questa nuova classe di farmaci è importante riepilogare brevemente il loro meccanismo d'azione. In euglicemia i reni di un soggetto normale filtrano circa 180 grammi di glucosio ogni giorno (3). Circa il 90% del glucosio filtrato viene riassorbito nel segmento S1 del tubulo prossimale, principalmente tramite i trasportatori SGLT-2 a bassa affinità e alta capacità. Il restante 10% viene riassorbito nel segmento S3 del tubulo prossimale, principalmente tramite i trasportatori SGLT-1 ad alta affinità e bassa capacità. In circostanze normali, essenzialmente tutto il glucosio filtrato viene riassorbito (4). All'aumentare del carico di glucosio filtrato, più glucosio viene riassorbito fino a raggiungere la soglia renale per il glucosio (RTg) (circa 170-200 mg/dl, ref 5). Una volta che l'RTg viene superato, i trasportatori SGLT-2 sono saturi e ne consegue glicosuria. Nel diabete di tipo 2 l'espressione e dell'attività di SGLT-2 è aumentata (6). Di conseguenza, l'RTg aumenta fino a circa 250 mg/dl, soprattutto in presenza di iperglicemia cronica 14 mmol / L (7). Interferendo con il riassorbimento renale del glucosio, gli inibitori di SGLT-2 riducono la soglia renale del glucosio a 70-90 mg/dl, causando in tal modo glicosuria. L'escrezione urinaria di glucosio è di circa 60-100 grammi al giorno (8). Questo si traduce in una perdita urinaria giornaliera di 240-400 kcal, ed è responsabile della perdita di peso generalmente osservata. Anche la pressione arteriosa è generalmente ridotta, forse a causa della diuresi (almeno inizialmente), della perdita di peso ed altri meccanismi (9). Altra fondamentale peculiarità degli inibitori di SGLT-2 è il meccanismo d'azione totalmente indipendente dall'insulina, nel senso che non si basa sulla secrezione o sull'azione dell'insulina. Pertanto, questi agenti sono efficaci in qualsiasi momento della storia naturale del diabete, purché ovviamente i reni siano in grado di filtrare glucosio (figura 1).

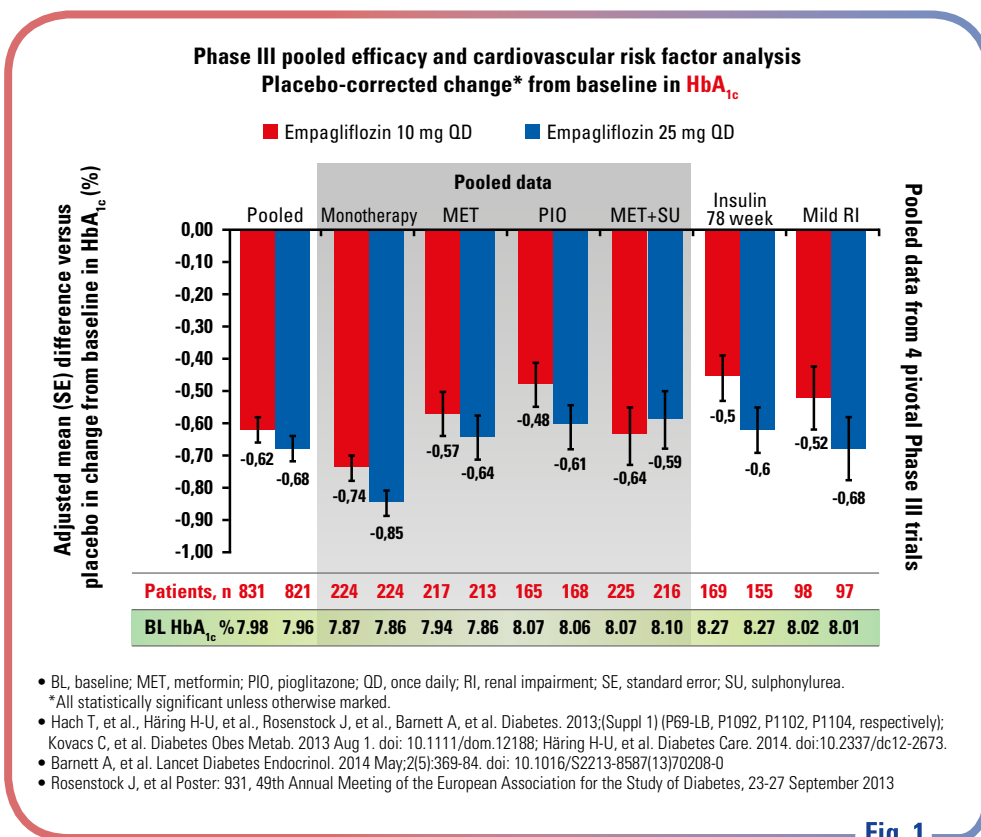


Fig. 1

Attualmente, in Europa sono stati approvati 3 farmaci della classe: empagliflozin, dapagliflozin e canagliflozin, anche in combinazione fissa con metformina (purtroppo solo nella formulazione a rilascio immediato).

In una meta-analisi di 26 studi, gli inibitori di SGLT-2 riducono i livelli di HbA1c di circa 0.77% (IC 95%, 0.86-0.69) (10). Nella maggior parte degli studi la riduzione del livello di HbA1c era compresa tra 0.5% e 1.0%. La riduzione di HbA1c era dose-dipendente, con riduzioni maggiori dallo 0.1% allo 0.2% con le dosi più alte, ma mai significativamente diverse fra loro (per empagliflozin è diverso il numero di pazienti a target). Anche se mancano studi testa a testa tra i singoli inibitori di SGLT-2, i dati di una ulteriore meta-analisi con 38 studi suggeriscono che canagliflozin 300 mg ha ridotto i livelli di HbA1c dello 0.2% in più rispetto a dapagliflozin 10 mg ed empagliflozin 25 mg, anche se le variazioni di peso corporeo erano simili (11). Non è chiaro quale sia il possibile meccanismo che sembra assegnare una maggiore (seppure modesta) potenza alla dose maggiore di canagliflozin, anche se potrebbe essere imputata ad una interferenza con i trasportatori SGLT-1 presenti nell'intestino, con una conseguente riduzione della velocità di assorbimento del glucosio (12); Gli inibitori SGLT-2 riducono la glicemia a digiuno di 15 – 35 mg/dl (13). Va inoltre ricordato che sono state osservate riduzioni più elevate del livello HbA1c in pazienti con livelli più elevati all'arruolamento (14, 15, 16). Data l'escrezione urinaria di glucosio e, quindi, la perdita calorica, gli inibitori SGLT-2 generalmente provocano una significativa perdita di peso, compresa tra 1.5 e 3.5 kg (14, 15, 16). Studi di composizione corporea indicano che circa i due terzi della perdita di peso deriva dalla perdita di grasso corporeo (17).

La riduzione media della pressione arteriosa sistolica con gli inibitori di SGLT-2 è di 4.5 mmHg (18). In genere varia tra 3 e 5 mmHg a seconda degli studi, con riduzioni diastoliche della pressione arteriosa di 2 o 3 mmHg (19). Riduzioni più elevate della pressione arteriosa sono state osservate in quelli con pressioni ematiche basali più elevate (20). Tra i meccanismi proposti per le loro proprietà antiipertensive vi sono la diuresi osmotica, la perdita di peso, la natriuresi lieve (anche se temporanea), la riduzione della rigidità arteriosa e il rimodellamento del nefrone (21, 22).

Il rischio di ipoglicemia con gli inibitori di SGLT-2 è piuttosto basso. Una meta-analisi ha rivelato che il rapporto di probabilità rispetto ad altri agenti anti-iperlipidemicici era di 0.44 (IC 95%, 0.35 – 0.54) (18). Quando si aggiunge un inibitore SGLT-2 all'insulina o un secretagogo "cieco" dell'insulina (sulfoniluree e glinidi), si deve prendere in considerazione una riduzione della dose, almeno inizialmente.

### Confronto con sulfoniluree

Uno studio di 104 settimane che ha confrontato empagliflozin 25 mg con glimepiride (ad una dose media di 2.7 mg) ha dimostrato la superiorità dell'inibitore dell'SGLT-2 sulla sulfonilurea (differenza di HbA1c, -0.11%, IC 95%, -0.21, -0.01) (23, figura 2). Uno studio di 104 settimane che ha confrontato canagliflozin con la stessa glimepiride, la differenza di livello A1C è risultata non inferiore alla dose di canagliflozin 100 mg (-0.09%, IC 95%, -0.20, 0.01) ma superiore alla dose di 300 mg di canagliflozin (-0.18%; IC 95%, -0.29, -0.08) (24). In uno studio di 104 settimane che ha confrontato dapagliflozin (dose media 9.2 mg) a glipizide (dose media 16.4 mg), dapagliflozin è risultata superiore a glipizide (differenza di livello HbA1c, -0.18%, 95% CI -0.33, -0.03; ref 25). In ciascuno di questi 3 studi, il peso è stato ridotto da 3.1 a 3.7 kg nel braccio con SGLT-2 inibitore, mentre è aumentato da 0.8 a 1.3 kg nel braccio con sulfonilurea (23, 24, 25). Inoltre, l'ipoglicemia si è verificata nel 2.5-8.2% dei pazienti

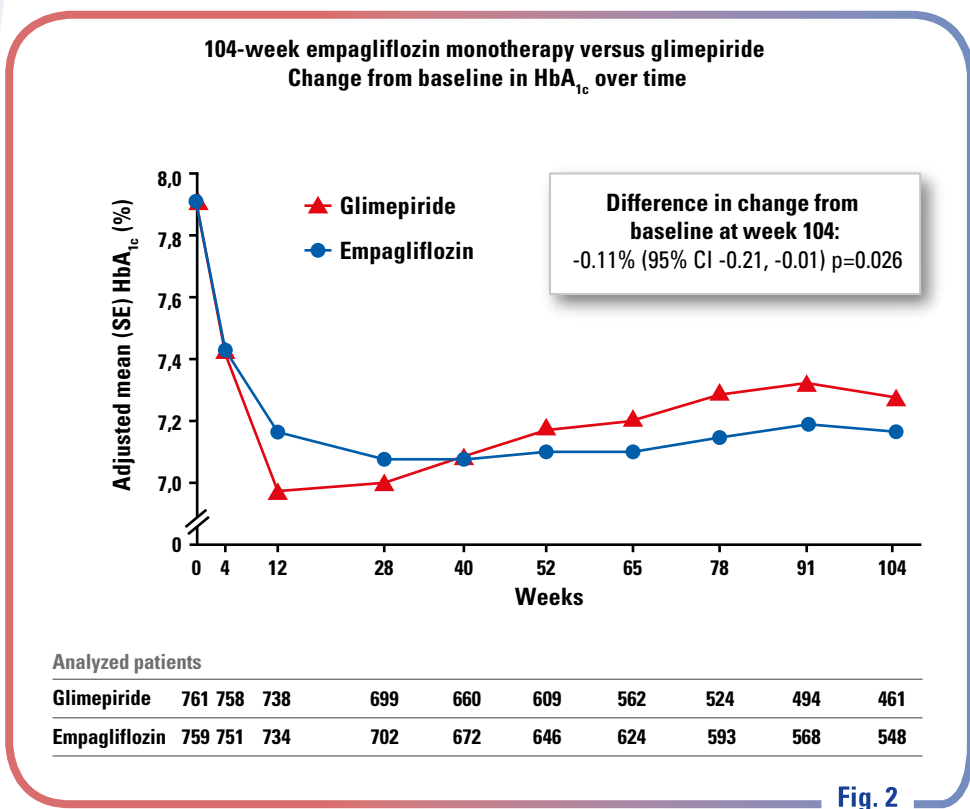


Fig. 2

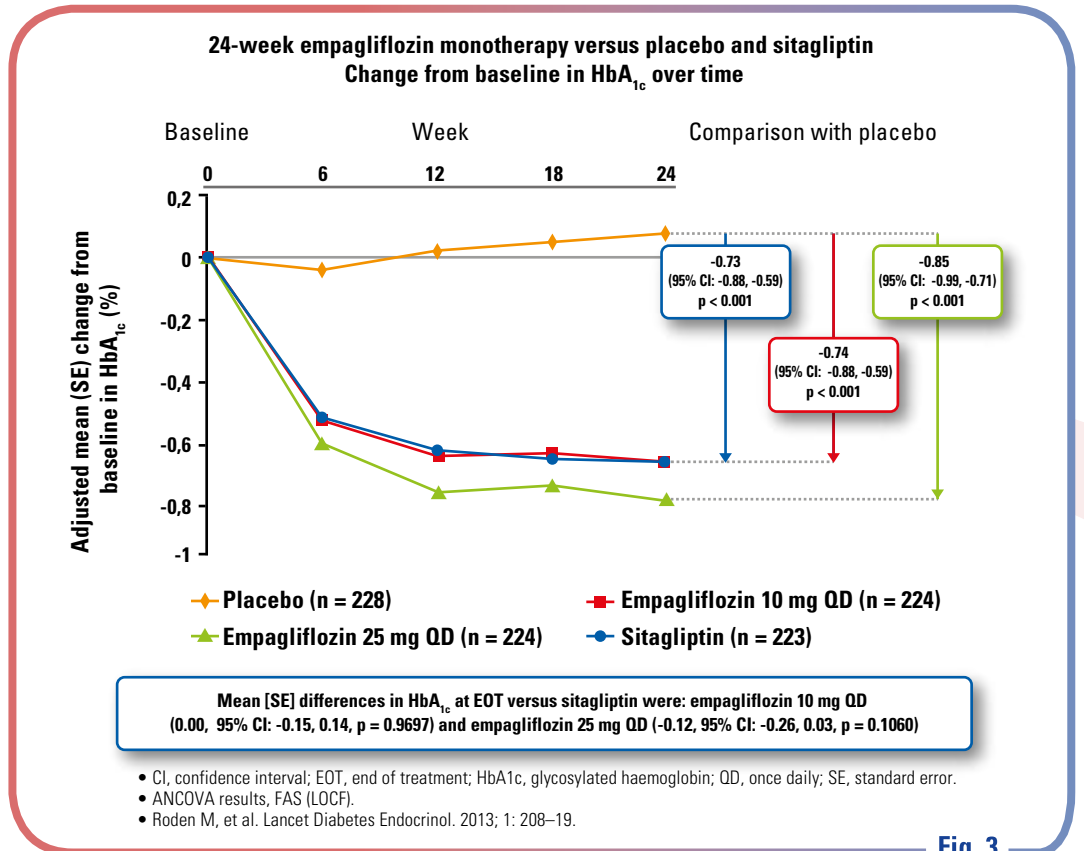
trattati con SGLT-2 inibitore, ben nel 24.2-45.2% nelle loro controparti trattate con sulfoniluree (23, 24, 25).

**Confronto con DPP-4 inibitori**

In una meta-analisi di 5 studi che confrontavano gli inibitori di SGLT-2 con gli inibitori di DPP-4 come add-on a metformina a  $\leq 26$  settimane, non vi era alcuna differenza significativa in termini di riduzione di HbA<sub>1c</sub>, ma 3 studi di durata  $\geq 52$  settimane hanno dimostrato una riduzione minima ma statisticamente significativa (-0.11%) nei pazienti trattati con SGLT-2 inibitori (26). Uno studio ha anche esaminato la potenza di una tripla terapia con empagliflozin e linagliptin come terapia aggiuntiva alla metformina (27). Lo studio aveva anche doppi bracci terapeutici di empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg e linagliptin 5 mg (con metformina), ottenendo riduzioni di HbA<sub>1c</sub> di 0.62%, 0.66% e 0.70%, rispettivamente. Tuttavia, non vi è stato alcun confronto statistico tra i gruppi con doppia terapia. Allo stesso modo, uno studio ha aggiunto dapagliflozin e saxagliptin a metformina rispetto a entrambi gli agenti singolarmente, con riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> dell'1.20% e 0.88%, senza differenze statistiche fra loro (28). Tuttavia, uno studio di confronto fra sitagliptin (un DPP-4 inibitore) ed empagliflozin dimostra la superiorità di quest'ultimo alla dose di 25 mg (29, figura 3).

**Efficacia sul rene**

Nei primi giorni di terapia con un SGLT-2 inibitore, a causa del feedback tubuloglomerulare e della vasocostrizione dell'arteriola afferente, si osserva in genere una rapida e lieve riduzione del filtrato glomerulare stimato (eGFR, ref 30, 31). Tuttavia, vi è un ritorno progressivo verso i valori iniziali di filtrato, che anzi sembra essere conservato per un tempo maggiore rispetto ad altre terapie. È stato inoltre dimostrato che gli SGLT-2 inibitori riducono i rapporto albumina/creatinina (32). Inoltre, la riduzione della pressione arteriosa sembra essere conservata nei pazienti con malattia renale cronica, nonostante la



scarsa efficacia sul controllo glicemico (30). Esistono meccanismi plausibili per cui gli inibitori di SGLT-2 possono essere nefroprotettivi. I meccanismi diretti proposti includono la riduzione dell'ipertrofia glomerulare legata al ripristino del feedback tubuloglomerulare, la riduzione dell'ipertrofia tubulare, la ridotta tossicità tubulare del glucosio, i possibili effetti sul sistema renina-angiotensina-aldosterone e la possibile riduzione della nefrolitiasi (33, 34, 35). I meccanismi indiretti proposti comprendono un miglior controllo glicemico, livelli ridotti di insulina, una migliore sensibilità all'insulina, perdita di peso, riduzione della pressione arteriosa e riduzione dei livelli di acido urico (33, 34, 35, 36).

Nello studio EMPA-REG OUTCOME, empagliflozin era associato ad una riduzione del 39% di incidenza o peggioramento della nefropatia (HR 0.61, 95% CI 0.53 – 0.70) (37). Inoltre, nello stesso CVOT trial con empagliflozin è stata osservata una riduzione del 38% nella progressione verso la macroalbuminuria (HR 0.62, 95% CI 0.54 – 0.72), una riduzione del 44% del raddoppio della creatinina sierica accompagnata da eGFR  $\leq 45$  ml/min (HR 0.56, IC 95% 0.39 – 0.79) ed una riduzione del 55% dell'inizio della dialisi (HR 0.45; IC 95% 0.40 – 0.75) (37). La funzione renale deve essere regolarmente monitorata nei pazienti che assumono inibitori di SGLT-2. Le soglie di



### Filtrato (eGFR) in ml/min

Farmaco	> 60	45 - 60	< 45
Empagliflozin	Indicato	Non indicato ma può essere continuato	Non indicato
Canagliflozin	Indicato	Non indicato; ridurre a 100 mg die se in uso dose maggiore	Non indicato
Dapagliflozin	Indicato	Non indicato	Non indicato

Tab. 1

eGFR per poter utilizzare gli inibitori di SGLT-2 sono descritte nella Tabella 1.

Poiché la glicosuria dipende dalla capacità del rene di filtrare il glucosio, si prevede che la riduzione della HbA1c ottenuto con SGLT-2 inibitori nell'insufficienza renale sia inferiore rispetto a quelli con funzionalità renale normale. Ad esempio, uno studio con dapagliflozin a 24 settimane in pazienti con eGFR da 30 a 59 ml/min non ha mostrato differenza rispetto al placebo (30). Tuttavia, uno studio con empagliflozin a 24 settimane in pazienti con eGFR da 30 a <60 ml/min ha rivelato una riduzione di HbA1c dello 0.37% (38). Anche uno studio di 26 settimane con canagliflozin in soggetti con eGFR da 30 a <50 ml/min ha dimostrato una riduzione del livello di HbA1c di solo 0.33% nel gruppo canagliflozin 100 mg e di 0.44% nel gruppo canagliflozin 300 mg (39).

In conclusione, gli inibitori di SGLT-2 sono una classe unica e promettente di agenti anti-iperglicemici che attraverso la glicosuria riducono la glicemia in modo insulino-indipendente. Oltre ai loro effetti benefici sui livelli di glicemia, offrono anche modesta perdita di peso ed una riduzione della pressione arteriosa, senza mai

indurre ipoglicemia. Sebbene siano generalmente ben tollerati, i pazienti devono essere informati sui potenziali effetti avversi e deve essere usata cautela prima di prescrivere questi farmaci a pazienti con scarsa compliance o a rischio di chetoacidosi, come anche a sospendere il farmaco in concomitanza di eventi gravi. Forse anche per l'estrema somiglianza delle molecole, non esistono sostanziali differenze in termini di efficacia sull'HbA1c (salvo un modesto effetto sull'iperglicemia post-prandiale con canagliflozin). I comprovati benefici cardiovascolari di alcuni di essi (empagliflozin in particolare) li rendono fra i farmaci di prima scelta nei pazienti con in anamnesi un pregresso evento cardiovascolare. I recenti dati ARNO Diabete (40), tuttavia, segnalano che nel 2016 (il dato disponibile più recente) solo il 2,3% dei pazienti è in terapia con questa classe, da sola o in combinazione. Dato ancora più significativo, poco più dell'1% è in terapia con empagliflozin. Percentuale decisamente lontana da qualsiasi stima europea e certamente inferiore almeno al numero dei pazienti in prevenzione cardiovascolare secondaria, cui empagliflozin (assieme con liraglutide, anch'essa "ferma" all'1,3%) è farmaco con indicazione di prima scelta.

## BIBLIOGRAFIA

- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):644-657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
- Wright EM. Renal Na(+)-glucose cotransporters. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F10-18.
- Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med* 2007;261:32-43. doi: 10.1111/j.1365-2796.2006.01746.x.
- DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: A new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Jan;14(1):5-14. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01511.x.
- Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes*. 2005 Dec;54(12):3427-34.
- Mogensen CE. Maximum tubular reabsorption capacity for glucose and renal hemodynamics during rapid hypertonic glucose infusion in normal and diabetic subjects. *Scand J Clin Lab Invest* 1971;28:101-9.
- Sha S, Devineni D, Ghosh A, Polidori D, Chien S, Wexler D, Shalayda K, Demarest K, Rothenberg P. Canagliflozin, a novel inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, dose dependently reduces calculated renal threshold for glucose excretion and increases urinary glucose excretion in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab*. 2011 Jul;13(7):669-72. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01406.x.
- Oliva RV, Bakris GL. Blood pressure effects of sodium-glucose co-transport 2 (SGLT2) inhibitors. *J Am Soc Hypertens*. 2014 May;8(5):330-9. doi: 10.1016/j.jash.2014.02.003.
- Berhan A, Barker A. Sodium glucose co-transport 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *BMC Endocr Disord*. 2013 Dec 17;13:58. doi: 10.1186/1472-6823-13-58.



11. Shyangdan DS, Uthman OA, Waugh N. SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2016 Feb 24;6(2):e009417. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009417.
12. Polidori D, Sha S, Mudaliar S, Ciaraldi TP, Ghosh A, Vaccaro N, Farrell K, Rothenberg P, Henry RR. Canagliflozin lowers postprandial glucose and insulin by delaying intestinal glucose absorption in addition to increasing urinary glucose excretion: results of a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2013 Aug;36(8):2154-61. doi: 10.2337/dc12-2391.
13. Whalen K, Miller S, Onge ES. The Role of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes. *Clin Ther*. 2015 Jun 1;37(6):1150-66. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.03.004.
14. Roden M, Weng J, Eilbracht J, Delafont B, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG MONO trial investigators. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013 Nov;1(3):208-19. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70084-6.
15. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care*. 2010 Oct;33(10):2217-24. doi: 10.2337/dc10-0612.
16. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, Alba M, Usiskin K, Tong C, Canovatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Apr;15(4):372-82. doi: 10.1111/dom.12054.
17. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sugg J, Parikh S. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Mar;97(3):1020-31. doi: 10.1210/jc.2011-2260.
18. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, Sarigianni M, Matthews DR, Tsapas A. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013 Aug 20;159(4):262-74. doi: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00007.
19. Tikkanen I, Chilton R, Johansen OE. Potential role of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016 Mar;25(2):81-6. doi: 10.1097/MNH.0000000000000199.
20. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, Green A, Salsali A, Broedl UC, Woerle HJ; EMPA-REG BP Investigators. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care*. 2015 Mar;38(3):420-8. doi: 10.2337/dc14-1096.
21. Majewski C, Bakris GL. Blood pressure reduction: an added benefit of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Mar;38(3):429-30. doi: 10.2337/dc14-1596.
22. Maliha G, Townsend RR. SGLT2 inhibitors: their potential reduction in blood pressure. *J Am Soc Hypertens*. 2015 Jan;9(1):48-53. doi: 10.1016/j.jash.2014.11.001.
23. Ridderstråle M1, Andersen KR2, Zeller C3, Kim G4, Woerle HJ4, Broedl UC4; EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Sep;2(9):691-700. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70120-2.
24. Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Langslet G, Xie J, Balis DA, Millington D, Verucy F, Canovatchel W, Meininger G. Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double-blind, phase 3 study. *Diabetes Care*. 2015 Mar;38(3):355-64. doi: 10.2337/dc13-2762.
25. Nauck MA, Del Prato S, Durán-García S, Rohwedder K, Langkilde AM, Sugg J, Parikh SJ. Durability of glycaemic efficacy over 2 years with dapagliflozin versus glipizide as add-on therapies in patients whose type 2 diabetes mellitus is inadequately controlled with metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2014 Nov;16(11):1111-20. doi: 10.1111/dom.12327.
26. Mishriky BM, Tanenberg RJ, Sewell KA, Cummings DM. Comparing SGLT-2 inhibitors to DPP-4 inhibitors as an add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab*. 2018 Mar;44(2):112-120. doi: 10.1016/j.diabet.2018.01.017.
27. DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, Liu D, Kaste R, Woerle HJ, Broedl UC. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes Care*. 2015 Mar;38(3):384-93. doi: 10.2337/dc14-2364.
28. Rosenstock J, Hansen L, Zee P, Li Y, Cook W, Hirshberg B, Iqbal N. Dual add-on therapy in type 2 diabetes poorly controlled with metformin monotherapy: A randomized double-blind trial of saxagliptin plus dapagliflozin addition versus single addition of saxagliptin or dapagliflozin to metformin. *Diabetes Care*. 2015 Mar;38(3):376-83. doi: 10.2337/dc14-1142.
29. Roden M, Weng J, Eilbracht J, Delafont B, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG MONO trial investigators. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013 Nov;1(3):208-19. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70084-6.
30. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int*. 2014 Apr;85(4):962-71. doi: 10.1038/ki.2013.356.
31. Yamout H, Perkovic V, Davies M, Woo V, de Zeeuw D, Mayer C, Vijapurkar U, Kline I, Usiskin K, Meininger G, Bakris G. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes and stage 3 nephropathy. *Am J Nephrol*. 2014;40(1):64-74. doi: 10.1159/000364909.
32. Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE, Koitka-Weber A, Mattheus M, von Ey-natten M, Wanner C. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Aug;5(8):610-621. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30182-1.
33. Thomas MC. Renal effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2014 Jun;5(3):53-61. doi: 10.1177/2042018814544153.
34. Gemhardt F, Bartaun C, Jarzebska N, Mayoux E, Todorov VT, Hohenstein B, Hugo C. The SGLT2 inhibitor empagliflozin ameliorates early features of diabetic nephropathy in BTBR ob/ob type 2 diabetic mice with and without hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014 Aug 1;307(3):F317-25. doi: 10.1152/ajprenal.00145.2014.
35. Škrtić M, Cherney DZ. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition and the potential for renal protection in diabetic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015 Jan;24(1):96-103. doi: 10.1097/MNH.0000000000000084.
36. Lytvyn Y, Škrtić M, Yang GK, Yip PM, Perkins BA, Cherney DZ. Glycosuria-mediated urinary uric acid excretion in patients with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015 Jan 15;308(2):F77-83. doi: 10.1152/ajprenal.00555.2014.
37. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):323-34. doi: 10.1056/NEJMoa1515920.
38. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG RENAL trial investigators. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 May;2(5):369-84. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70208-0.
39. Yale JF, Bakris G, Cariou B, Nieto J, David-Neto E, Yue D, Wajs E, Figueroa K, Jiang J, Law G, Usiskin K, Meininger G; DIA3004 Study Group. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab*. 2014 Oct;16(10):1016-27. doi: 10.1111/dom.12348.
40. [http://www.siditalia.it/component/jdownloads/send/80-linee-guida-documenti-societari/3626-2017-osservatorio-arno-diabete-il-profilo-assistenziale-della-popolazione-con-diabete;visionato il 12 maggio 2018](http://www.siditalia.it/component/jdownloads/send/80-linee-guida-documenti-societari/3626-2017-osservatorio-arno-diabete-il-profilo-assistenziale-della-popolazione-con-diabete;visionato%20il%2012%20maggio%202018)

# Effetti avversi degli SGLT-2 inibitori

Marta Letizia Hribal

## Introduzione

I vantaggi offerti dai farmaci appartenenti alla classe degli SGLT-2 inibitori comprendono non solo la notevole efficacia sul controllo glicemico e le prerogative uniche in termini di sicurezza cardiovascolare, esaminate in modo esaustivo nei due precedenti contributi, ma anche il ridotto numero di effetti avversi associati con il loro utilizzo. Nei successivi paragrafi prenderemo in considerazione i principali effetti avversi descritti per i farmaci della classe, mettendo in luce, ove opportuno, le differenze esistenti tra le varie molecole che vi appartengono e le possibili accortezze atte a ridurre ulteriormente le -già non elevate- frequenza e gravità.

**I farmaci della classe degli SGLT-2 inibitori sono estremamente sicuri ed il loro utilizzo è associato ad un ridotto numero di effetti avversi**

## Gli SGLT-2 inibitori non aumentano il rischio di ipoglicemia

L'ipoglicemia rappresenta una delle più importanti complicanze del trattamento farmacologico del diabete mellito, in particolare in caso di terapia con farmaci della classe dei secretagoghi o con insulina. Al contrario, il peculiare meccanismo d'azione degli SGLT-2 inibitori, spiegato in dettaglio nel primo contributo di questo numero, fa sì che l'uso dei tali farmaci, che non hanno alcun effetto diretto sulla secrezione insulinica, si associ ad un rischio di ipoglicemia estremamente basso. E' però opportuno tenere presente che qualora un farmaco della classe delle gliflozine venga utilizzato in combinazione con un farmaco, come l'insulina o una sulfanilurea, che causa un aumento del rischio di ipoglicemia, tale rischio potrebbe aumentare ulteriormente, come conseguenza del migliorato controllo glicemico. E' quindi raccomandabile una riduzione della dose di insulina o di secretagogo per limitare tale rischio.

## Gli SGLT-2 inibitori favoriscono il mantenimento della funzionalità renale

Alla luce del fatto che gli SGLT-2 inibitori agiscono inibendo il riassorbimento di glucosio a livello renale e dell'effetto diuretico associato con il loro meccanismo d'azione, sarebbe stato pos-

sibile ipotizzare che tali farmaci potessero presentare qualche rischio da un punto di vista della funzionalità renale. In realtà, fin dai primi studi clinici, si è visto che non solo non si osservava un peggioramento della funzionalità renale nei pazienti in terapia con gliflozine, ma addirittura tali farmaci esercitavano un effetto protettivo. Una recente meta-analisi, nella quale sono stati esaminati i dati di 42 pubblicazioni scientifiche per un totale di quasi 30000 pazienti diabetici ha confermato che nei soggetti diabetici senza danno renale gli SGLT-2 inibitori non causano alcuna variazione della velocità di filtrazione glomerulare. Nei pazienti con una funzionalità renale ridotta, si osserva invece un aumento dei livelli di creatinina urinaria nelle prime settimane di trattamento, seguito da un ritorno ai livelli basali. L'uso degli SGLT-2 inibitori è associato, sia nei pazienti con danno renale sia in coloro che presentavano una funzionalità renale non alterata al momento del reclutamento, ad una riduzione della microalbuminuria, ad un rallentamento della progressione da micro a macroalbuminuria e, globalmente, ad un rallentamento della progressione del danno renale, rispetto al placebo. Questo effetto protettivo era particolarmente evidente per empagliflozina e canagliflozina rispetto all'altra molecola della classe (2). Ad esempio, in una sotto-analisi dello studio EMPA-REG, volta a valutare specificamente la sicurezza renale dell'empagliflozina, su più di 7000 pazienti, con velocità di filtrazione glomerulare non inferiore a 30 ml/min, è stata riportata l'insorgenza di nuove patologie renali, o il peggioramento di una patologia renale preesistente, solo nel 12,7% dei soggetti in trattamento con il farmaco, una percentuale significativamente inferiore a quella del 18,8% osservata nei soggetti in trattamento con placebo (3). L'uso degli SGLT-2 inibitori è quindi assolutamente sicuro da un punto di vista renale, anche in pazienti con malattia renale cronica, sebbene in questi pazienti l'efficacia sul controllo glicemico sia ridotta, come spiegato in dettaglio nel primo contributo di questo numero.

## La terapia con SGLT-2 inibitori è associata ad un lieve aumento del rischio di eventi correlati alla deplezione di volume

Anche questo possibile effetto avverso è strettamente legato al meccanismo d'azione degli SGLT-2 inibitori, che esercitano azione diuretica. I risultati degli studi clinici ed il monitoraggio dei pazienti in trattamento con questi farmaci hanno confermato che un minimo rischio di eventi correlati alla deplezione di volume,

tra cui disidratazione, vertigine posturale, ipotensione, shock, sincope, oliguria, è in effetti associato alla loro assunzione ed i pazienti in trattamento con farmaci appartenenti alla classe delle gliflozine devono essere sempre istruiti a mantenere un adeguato apporto di liquidi. È interessante sottolineare che potrebbe esserci un effetto specifico per le diverse molecole della classe per quanto concerne questo effetto avverso; infatti è stata riportata un'incidenza di 0,6-1,2% casi nei soggetti che assumevano rispettivamente 2,5 e 10 mg di dapaglifozina e un'incidenza di 2,3 e 3,4 % per soggetti in trattamento con canaglifozina 100 e 300 mg, rispettivamente; mentre l'analisi di una serie di trials clinici di Fase I,II,III per un totale di 11000 pazienti diabetici in trattamento con empaglifozina non ha riscontrato alcun aumento di casi di deplezione di volume tra i pazienti in terapia con questa gliflozina rispetto al gruppo di controllo. Non è ovviamente possibile determinare se la differenza di incidenza fra i diversi farmaci della classe sia dovuto ad un effetto specifico della molecola o, più probabilmente, alle popolazioni arruolate. Nonostante la bassa incidenza dei casi ed il fatto che non per tutte le gliflozine il livello di rischio sembra essere uguale, è comunque suggerita una particolare attenzione nei pazienti che si trovano in condizioni di aumentato rischio per la deplezione di volume, come pazienti che assumono diuretici dell'ansa, farmaci che potrebbero avere un effetto additivo a quello degli inibitori di SGLT-2, e pazienti anziani fragili.

#### **La terapia con SGLT-2 inibitori è associata ad un aumento della frequenza, ma non della gravità, delle infezioni genitali, in particolare in pazienti di sesso femminile con anamnesi positiva per tale disturbo**

Poiché gli SGLT-2 inibitori agiscono aumentando la quantità di glucosio escreto nelle urine è stato, fin dai primi studi che ne valutavano la potenzialità quali farmaci per il trattamento del diabete mellito di tipo 2, ipotizzato che il loro impiego potesse essere associato con un'aumentata incidenza di infezioni genito-urinarie. In realtà la maggioranza dei trials non ha riscontrato alcun aumento delle infezioni urinarie e, in una recente meta-analisi che includeva quasi 30.000 pazienti in trattamento con questi farmaci, è stata riscontrata un'incidenza di infezioni urinarie paragonabile a quella osservata nel gruppo di controllo (risk ratio (RR) 1,05, intervallo di confidenza (CI) 95% 0,98- 1,12). La medesima meta-analisi ha invece riscontrato un significativo aumento delle infezioni genitali (RR 3,30, 95% CI 2,74-3,99) (5). In tutti gli studi nei quali è stato riscontrato un aumento delle infezioni genitali si trattava comunque sempre di un aumento modesto; i casi inoltre riguardavano quasi esclusivamente le pazienti di sesso femminile; rispondevano in genere in modo soddisfacente ai trattamenti topici e mostravano una scarsa tendenza a recidivare (6). Nonostante i dati degli studi clinici e delle meta-analisi ab-

biano descritto solo casi di infezioni facilmente controllabili, nel 2015 l'agenzia regolatoria del farmaco statunitense (FDA, Food and Drug Administration) ha diramato un avvertimento contro il possibile rischio di gravi complicanze (pielonefriti e urosepsi) conseguenti ad infezioni urinarie, in seguito al riscontro di 19 casi nella banca dati FEARS che registra tutte le segnalazioni di eventi avversi associate a trattamenti farmacologici negli Stati Uniti. Un tempestivo riconoscimento e trattamento delle infezioni nei pazienti in trattamento con SGLT-2 inibitori è quindi necessario per evitare che queste possano evolvere a condizioni di molto maggiore gravità clinica. È inoltre da sottolineare che benché le infezioni genitali, se tempestivamente riconosciute e trattate, rappresentino principalmente un fastidio, più che un reale rischio per la salute, esse potrebbero essere mal tollerate e ridurre l'aderenza alla terapia. È quindi fondamentale, rassicurare i pazienti, in particolare le pazienti di sesso femminile, con precedente storia clinica di infezioni genitali, sulla natura benigna e di facile risoluzione delle infezioni, incoraggiandoli a dedicare particolare attenzione all'igiene personale e a seguire con scrupolo tutte le norme comportamentali volte a ridurre il rischio di andare incontro ad episodi infettivi a livello genitale ed urinario.

#### **Il rispetto scrupoloso delle indicazioni di appropriatezza prescrittiva e la corretta informazione di medico e paziente minimizzano il rischio che pazienti in terapia con SGLT-2 inibitori possano andare incontro a chetoacidosi diabetica**

Nel 2015, le agenzie regolatorie FDA ed EMA (European Medicines Agencies) hanno diramato un avviso di sicurezza che metteva in guardia sulla possibile associazione tra l'uso di inibitori di SGLT-2 e lo sviluppo di chetoacidosi diabetica (CAD) (7,8). La CAD è una complicanza acuta, con alto rischio di pericolo di vita, causata dalla mancanza, assoluta o relativa di insulina, e da un aumento degli ormoni controregolatori. Si manifesta più comunemente nei pazienti con diabete di tipo 1, ma può presentarsi anche in soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2, soprattutto in seguito ad eventi stressanti che aumentino il fabbisogno di insulina. La carenza di insulina impedisce che il glucosio venga metabolizzato dai tessuti; contestualmente gli ormoni controregolatori favoriscono l'attivazione di vie metaboliche alternative, promuovendo la produzione epatica di glucosio (gluconeogenesi e glicogenolisi) ed il rilascio di acidi grassi dal tessuto adiposo (lipolisi). L'eccesso di acidi grassi liberi non può essere metabolizzato correttamente dal fegato e viene utilizzato per la formazione di corpi chetonici (acido β-idrossibutirrico, acetone e acido acetoacetico), con conseguente abbassamento del pH plasmatico (acidosi metabolica). La persistente iperglicemia, a sua volta, causa diuresi osmotica con disidratazione e perdita di elettroliti, peggiorate dall'eventuale presenza di vomito e/o diarrea (9). A differenza della CAD classica, caratterizzata dalla presenza di iperglicemia (glucosio plasmatico

Rappresentazione schematica dei meccanismi tramite i quali gli SGLT-2 inibitori potrebbero favorire l'insorgenza della CAD

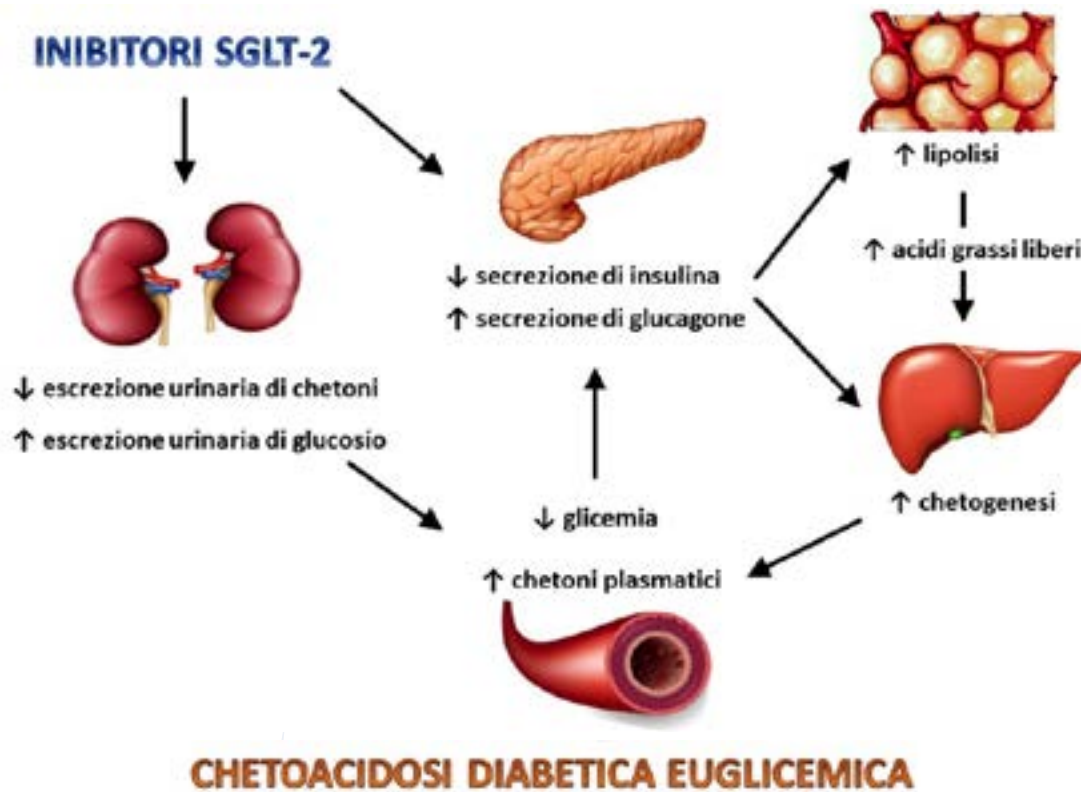


Fig. 1

superiore a 300 mg/dl), la CAD euglicemica insorge in presenza di livelli di glucosio circolante nel range di normalità (<200 mg/dl). I meccanismi con i quali gli SGLT-2 inibitori potrebbero causare CAD euglicemica sono molteplici (Fig.1): per prima cosa, la stessa riduzione della glicemia plasmatica provoca fisiologicamente una riduzione della secrezione endogena di insulina e/o una riduzione del dosaggio nei pazienti in terapia insulinica. La quantità di insulina presente in circolo è quindi ridotta nei pazienti in trattamento con SGLT2 inibitori, anche se, normalmente, sufficiente per controllare efficacemente la lipogenesi. Gli SGLT-2 inibitori potrebbero inoltre promuovere il riassorbimento tubulare dei corpi chetonici. Questo meccanismo è stato dimostrato sperimentalmente, più di 50 anni fa, in cani trattati con florizina, un inibitore non selettivo degli SGLT1/2 e potrebbe essere secondario all'inibizione del riassorbimento di sodio, molecola con carica positiva, che aumenterebbe il gradiente elettrochimico, favorendo il riassorbimento dei corpi chetonici, che possiedono carica negativa. Inoltre, è stato dimostrato che le gliflozine sono in grado, attraverso meccanismi non completamente noti, che probabilmente coinvolgono un'azione diretta sulle alfa cellule pancreatiche, di aumentare i livelli di

glucagone. Gli aumentati livelli di questo ormone controregolatore si riflettono naturalmente in un aumento della chetogenesi epatica (10). Le segnalazioni del FDA e dell'EMA si basavano sul riscontro nella banca dati FEARS di 20 casi di chetoacidosi diabetica o chetosi, uno stadio meno avanzato e meno pericoloso della medesima complicanza, in pazienti in trattamento con inibitori di SGLT-2 tra marzo 2013 e il 6 giugno del 2014; seguiti da ulteriori segnalazioni nei mesi successivi. Tutti i casi avevano richiesto ospedalizzazione o visite al Pronto Soccorso per il trattamento della chetoacidosi e soltanto la metà di essi pareva essere associata ad un fattore precipitante identificabile (quale una concomitante patologie infettiva, una riduzione dell'introito calorico od una riduzione del dosaggio di insulina); anche se una successiva analisi ha rivelato che in alcuni casi i fattori precipitanti esistevano, ma non erano stati immediatamente riconosciuti. Successivamente sono stati esaminati, sia dal Comitato di vigilanza e valutazione del rischio dell'EMA (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee-PRAC) che da un pannello indipendente di esperti canadesi, tutti i dati disponibili su episodi di chetoacidosi in pazienti in trattamento con SGLT-2 inibitori (11,12). E' emerso che nei trials randomizzati la frequenza di casi di



**L'effetto avverso più pericoloso, associato, anche se con frequenza molto bassa, alla terapia con gli SGLT-2 inibitori è la chetoacidosi diabetica euglicemica. La sua insorgenza può essere prevenuta rispettando scrupolosamente le indicazioni prescrittive e facendo attenzione a situazioni di rischio, che dovrebbero comunque essere monitorate con attenzione in tutti i pazienti diabetici, indipendentemente dal tipo di terapia assunta**

CAD era rispettivamente pari a 0,2 e 0,4 per 1000 soggetti trattati per empaglifozina ai due dosaggi di 10 e 25 mg, 0,16/1000 pazienti per dapaglifozina, 0,13 e 0,38 per i due dosaggi (100 mg e 300 mg) di canaglifozina. La maggiore percentuale dei casi riscontrati si era verificata in soggetti con diabete di tipo 1, ai quali i farmaci erano stati prescritti off-label, e/o a causa di fattori precipitanti quali il digiuno, la disidratazione, una brusca riduzione delle unità di insulina o un'umentata necessità di insulina, dovuta a malattie intercorrenti o a interventi chirurgici o in soggetti che facevano abuso di alcol. Queste osservazioni suggeriscono che possa essere prudente sospendere la terapia con SGLT-2 inibitori per qualche giorno in pazienti ricoverati per gravi patologie o che devono essere sottoposti ad interventi chirurgici. E' inoltre opportuno evitare tutte le situazioni, come l'improvvisa sospensione o riduzione delle dosi d'insulina od il digiuno prolungato, che, indipendentemente dalla terapia farmacologica utilizzata, metterebbero il paziente diabetico a rischio di CAD. E' anche estremamente importante identificare pazienti che potrebbero essere affetti da forme di diabete diverse, come ad esempio LADA, erroneamente diagnosticate come tipo 2, e che potrebbero quindi avere una riduzione della produzione endogena di insulina. Al fine di ridurre il rischio che un episodio di CAD possa avere gravi conseguenze è infine fondamentale che tutti i medici, in particolare coloro che lavorano nelle strutture di pronto soccorso e i medici di medicina generale, siano consapevoli della possibilità di questa complicanza in modo da poterla sospettare, anche in assenza di riscontro di elevati livelli di glicemia, e quindi diagnosticarla e trattarla tempestivamente.

#### **La terapia con canaglifozina potrebbe essere associata ad un aumento del rischio di amputazione degli arti inferiori**

Il diabete mellito di tipo 2 è la principale causa non traumatica di amputazione degli arti inferiori, con un'incidenza annuale di circa 3,3 casi per 1000 pazienti. I dati dello studio CANVAS mostrano un raddoppio dei casi nei pazienti trattati con canaglifozina rispetto al braccio placebo (6,3 vs 3,4 casi su 1000 pazienti/anno HR 1.97; 95% CI 1.41-2.75); nei 3/4 dei casi si trattava di amputazioni digitali o metatarsali. Risultati simili sono stati riportati anche dal CAN-

VAS-R, un successivo studio specificamente disegnato per valutare la sicurezza cardiovascolare e renale della canaglifozina, nel quale i casi di amputazione nei pazienti in trattamento con il farmaco sono stati 7,5/1000 contro i 4,2/1000 del gruppo trattato con placebo; anche in questo caso la maggioranza delle amputazioni erano a livello digitale o metatarsale, ma alcuni casi riguardavano anche amputazioni a livello del ginocchio (13). In seguito a queste osservazioni, l'FDA ha emesso un avvertimento e il possibile effetto avverso associato con l'assunzione di canaglifozina è stato inserito nel foglietto informativo del farmaco. Se l'aumento di amputazioni in soggetti che assumono canaglifozina fosse confermato da ulteriori studi si potrebbe quindi trattare di una complicanza associata in modo specifico con questa molecola e non di un effetto di classe, comune a tutti i farmaci della famiglia delle gliflozine. Infatti nello studio EMPAREG, nonostante una percentuale di soggetti teoricamente a rischio per l'insorgenza di questa complicanza paragonabile a quello dello studio CANVAS, non si è riscontrato alcun aumento del numero di amputazioni (14). Questa ipotesi sembrerebbe essere confermata da una recente analisi dei dati del FEARS che riporta un aumento di amputazioni nei soggetti trattati con canaglifozina, se paragonati ai pazienti in trattamento con le altre due molecole della classe (15). Riesce però difficile immaginare il meccanismo fisiopatologico con il quale canaglifozina potrebbe aumentare il rischio di amputazioni; per questo motivo, sembra ragionevole ipotizzare che il riscontro dell'aumentato numero di amputazioni sia specifico dello studio CANVAS. La questione dovrà comunque essere approfondita e bisognerà valutare la possibilità che si possa trattare di un effetto di molecola della canaglifozina piuttosto che di un effetto di classe.

#### **La terapia con canaglifozina potrebbe essere associata ad un aumento del rischio di fratture ossee**

I pazienti con diabete mellito di tipo 2 presentano un significativo aumento del rischio di fratture ossee, rispetto alla popolazione non diabetica. Tale aumento del rischio pare essere legato non soltanto ad una riduzione della massa ossea, ma anche ad un peggioramento della qualità della stessa nei soggetti diabetici (16). E' noto che i farmaci appartenenti alla classe dei tiazolidinedioni (TZD) aumentano l'incidenza delle fratture ossee, causando una deplezione della massa ossea (17); al contrario per un'altra classe di farmaci anti diabetici, gli analoghi del GLP-1, è stato proposto un ruolo protettivo nei confronti delle fratture ossee, anche se manca una conferma di questi risultati a livello clinico (18). Il meccanismo d'azione degli inibitori degli SGLT-2 suggerisce la possibilità che tali molecole possano causare un aumento del rischio di fratture. L'inibizione dei trasportatori SGLT-2 è associata infatti ad un lieve aumento dei livelli sierici di fosfato, che potrebbe portare ad aumentata secrezione di paratormone e FGF-23 (fattore di crescita dei fibroblasti 23). FGF-23 potrebbe a sua volta causare una riduzione dei livelli di vi-

**Principali effetti avversi descritti per le molecole della classe degli SGLT-2 inibitori**

Effetto Avverso	Molecole della classe interessate	Frequenza
Infezioni genito-urinarie	Tutte	Comune (soprattutto le infezioni genitali in donne con anamnesi positiva)
Chetoacidosi	Tutte	Rara/molto rara
Deplezione di volume	Canagliflozina, Dapagliflozina	Non comune
Amputazioni	Canagliflozina	Da confermare
Fratture ossee	Canagliflozina	Da confermare

Tab. 1

tamina D e quindi un ridotto assorbimento intestinale e un diminuito riassorbimento renale di calcio. La riduzione dei livelli di calcio, associata ai ridotti livelli di paratormone, si potrebbe riflettere in una riduzione della massa ossea e quindi in un aumentato rischio di fratture. Un effettivo aumento è stato anche in questo caso osservato nella popolazione dello studio CANVAS; nel quale l'incidenza delle fratture era di 15,4 casi su 1000 partecipanti anno nei pazienti che assumevano canagliflozina rispetto a 11,9 casi per 1000 partecipanti nel braccio di controllo (13). L'aumento dei casi di frattura ossea non è stato però confermato dalla successiva analisi dei dati combinati di una popolazione che includeva soggetti trattati con canagliflozina, non inclusi nello studio CANVAS (19). Nonostante questo, la segnalazione emessa dalla FDA nel Settembre 2015 relativa ad un aumentato rischio di fratture ossee associato all'uso di canagliflozina è ancora attivo (20). Non è invece mai stato riscontrata un'aumentata incidenza di fratture in corso di trattamento con le altre glifozine; potremmo quindi, anche in questo caso, essere di fronte ad un effetto specifico per la canagliflozina.

**Conclusioni**

In conclusione, risulta evidente come i farmaci della classe degli SGLT-2 inibitori siano associati ad un numero di effetti avversi veramente ridotto (Tabella 1) (21). Il più grave di essi è sicuramente

**Sembra esserci una specificità di molecola per quanto riguarda gli effetti avversi; tra le molecole della classe l'empagliflozina è quella per cui ne è stato descritto il minor numero**

il rischio di chetoacidosi euglicemica, una complicanza che pone a rischio la sopravvivenza del paziente, ma, come spiegato in dettaglio nel paragrafo dedicato, non solo l'incidenza di questa complicanza è bassa, ma essa può essere in larga misura evitata facendo attenzione a situazioni di rischio, che dovrebbero comunque essere monitorate con attenzione in tutti i pazienti diabetici, indipendentemente dal tipo di terapia che assumono. Per quanto riguarda le altre complicanze, l'effettivo aumento del rischio di fratture o di amputazione degli arti inferiori dovrebbe essere confermato da ulteriori studi e sembrerebbe in ogni caso riguardare la sola canagliflozina. In attesa di ulteriori dati dagli studi a lungo termine, è sicuramente doveroso seguire le raccomandazioni delle agenzie regolatorie, tenendo presenti le indicazioni per ridurre il rischio di complicanze, ma con la ragionevole sicurezza che gli SGLT-2 inibitori sono farmaci con un ottimo profilo di sicurezza e per tale ragione dovrebbero sempre essere presi in considerazione quale possibile opzione per il trattamento del paziente diabetico.

**BIBLIOGRAFIA**

- Hershon KS. Options for empagliflozin in combination therapy in type 2 diabetes mellitus. *Int J Gen Med.* 9:155-72, 2016.
- Seidu S, Kunutsor SK, Cos X, Gillani S, Khunti K. For and on behalf of Primary Care Diabetes Europe. SGLT2 inhibitors and renal outcomes in type 2 diabetes with or without renal impairment: A systematic review and meta-analysis *Prim Care Diabetes.*: S1751-9918(18)30010-X, 2018.
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Matthews M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 28;375(4):323-34, 2016.
- Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des. Devel. Ther.*8:1335-1351, 2014.
- Liu J, Li L, Li S, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on UTIs and genital infections in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.*7:1-11, 2017.
- Larkin AT, Hoffman C, Stevens A, et al. Determinants of adherence to diabetes treatment. *J. Diabetes.* 2015;7:864-871.
- Administration F and D. FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes

- may result in a serious condition of too much acid in the blood, 2015
8. European Medicines Agency. Risk of diabetic ketoacidosis to be examined; 12 June 2015 EMA/390062/2015.
  9. Chiasson J-L, Aris-Jilwan N, Bélanger R, et al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *CMAJ* 168:859–866, 2003.
  10. Ogawa W, Sakaguchi K. Euglycemic diabetic ketoacidosis induced by SGLT2 inhibitors: possible mechanism and contributing factors. *J. Diabetes Investig.* 7:135–138, 2016.
  11. European Medicines Agency. SGLT2 inhibitors: PRAC makes recommendations to minimise risk of diabetic ketoacidosis 2016.
  12. Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AYY, et al. SGLT2 Inhibitor–associated Diabetic Ketoacidosis: Clinical Review and Recommendations for Prevention and Diagnosis. *Clin. Ther.* 38:2654–2664.e, 2016.
  13. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 377:644–657, 2017.
  14. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 373:2117–2128, 2015.
  15. Fadini GP, Avogaro A, Schmidt C, et al. SGLT2 inhibitors and amputations in the US FDA Adverse Event Reporting System. *Lancet. Diabetes Endocrinol.* 5:680–681, 2017.
  16. Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, et al. Diabetes and risk of fracture: The Blue Mountains Eye Study. *Diabetes Care* 24:1198–1203, 2001.
  17. Grey A, Bolland M, Gamble G, et al. The Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\gamma$  Agonist Rosiglitazone Decreases Bone Formation and Bone Mineral Density in Healthy Postmenopausal Women: A Randomized, Controlled Trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92:1305–1310, 2007.
  18. Luo G, Liu H, Lu H. Glucagon-like peptide-1(GLP-1) receptor agonists: potential to reduce fracture risk in diabetic patients? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 3;81:78–88, 2016.
  19. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, et al. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 101:157–166, 2016.
  20. FDA revises label of diabetes drug canagliflozin (Invokana, Invokamet) to include updates on bone fracture risk and new information on decreased bone mineral density. 2016.
  21. Consoli A, Formoso G, Baldassarre MPA, Febo F. A Comparative Safety Review between GLP-1 Receptor Agonists and SGLT2 Inhibitors for Diabetes Treatment. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2018.



# SGLT2 inibitori effetto di classe o effetto di molecola

## Sicurezza Cardiovascolare

Riccardo **Candido**

### Introduzione

Le malattie cardiovascolari (MCV) rappresentano la principale causa di morbilità e mortalità fra le persone con diabete mellito (DM) (1,2). Nonostante i dati sul controllo dei fattori di rischio e sui profili assistenziali mostrino incoraggianti trend di miglioramento, a livello mondiale, una morte su 5 (21%) per cardiopatia ischemica e una su 8 (13%) per ictus è attribuibile ad elevati livelli glicemici (3). Le complicanze macrovascolari continuano, quindi, a rappresentare non solo la prima causa di mortalità ma anche quella di maggior consumo di risorse fra le persone con diabete. A tal proposito la comunità diabetologica si è interrogata per anni, sin dalla pubblicazione dello UKPDS (4), se il controllo glicemico si potesse associare ad una riduzione del rischio cardiovascolare così come osservato per la riduzione del colesterolo LDL e del controllo della pressione arteriosa. Se lo UKPDS aveva indicato che nei pazienti con DM tipo 2 di nuova insorgenza, uno stretto controllo glicemico era in grado di ridurre le complicanze macrovascolari anche se nel lungo termine (5), grande senso di frustrazione avevano, invece, determinato i risultati degli studi ACCORD (6), ADVANCE (7) e VADT (8). In questi studi uno stretto controllo glicemico (indipendentemente dallo strumento utilizzato per ottenere questo risultato) non si associava ad un miglioramento degli outcome cardiovascolari. I risultati negativi di questi trial sono stati probabilmente determinati dal fatto che la terapia ipoglicemizzante intensiva messa in atto poteva avere effetti deleteri sulla mortalità di soggetti con lunga durata di malattia e particolarmente fragili, tali da attenuare i benefici CV (9,10). Grandi aspettative erano poi state generate, anche sulla base delle evidenze sperimentali animali, dalla pubblicazione dei primi trial di sicurezza CV che dal 2008, dopo la dimostrazione che il trattamento con il rosiglitazone si poteva associare ad un maggior rischio di infarto miocardico, la Food and Drug Administration (FDA) ha richiesto per tutti i nuovi farmaci antidiabetici. In realtà i primi studi con gli inibitori della DPP4 (11-13) e con il GLP-1 agonista recettoriale lixisenatide (14) avevano raggiunto la non-inferiorità rispetto al placebo per un end-point combinato di mortalità CV, infarto miocardico non fatale e stroke non fatale, ma non avevano dimostrato la tanto attesa superiorità dei nuovi farmaci in termini di riduzione degli eventi e della mortalità CV.

Avere quindi a disposizione nell'armamentario terapeutico del

diabetologo farmaci che oltre a ridurre la glicemia possano avere un impatto positivo sulla prevenzione CV e sulla mortalità ha da sempre rappresentato un valore aggiunto nella cura della persona con diabete. Ed è proprio questo il caso degli SGLT2 inibitori che in assoluto rappresentano la classe di farmaci con maggiori evidenze sulla prevenzione CV nel soggetto con diabete.

**I trial di sicurezza cardiovascolare più recenti hanno evidenziato che nei soggetti con DM tipo 2 con pregresso evento CV o ad alto rischio CV gli SGLT2 inibitori sono in grado di ridurre la mortalità totale, la mortalità CV ed il ricovero per scompenso cardiaco**

### Studi di sicurezza cardiovascolare con gli SGLT2 inibitori

Il primo studio in tal senso è rappresentato dall'EMPA-REG OUTCOME che ha confrontato l'effetto di empagliflozin ai dosaggi di 10 o 25 mg, rispetto al placebo, in aggiunta a terapia standard, somministrati per un tempo medio di 3,1 anni a 7.020 pazienti affetti da DM di tipo 2 con precedente evento cardiovascolare (15).

L'outcome primario composito era rappresentato dall'occorrenza di morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale ed ictus non fatale (MACE-3), mentre l'outcome secondario principale aggiungeva l'ospedalizzazione per angina instabile. Lo studio prevedeva la valutazione della significatività statistica in termini di non-inferiorità in prima battuta e, quindi, di superiorità. I risultati hanno dimostrato che in pazienti con DM tipo 2 e precedente evento cardiovascolare vi era una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari in coloro che utilizzavano empagliflozin rispetto al placebo (Figura 1), ottenendo dei risultati per certi versi inaspettati. In particolare empagliflozin ha ridotto, già poche settimane dopo l'inizio del trattamento, l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco del 35% (Figura 1C). In aggiunta i pazienti randomizzati a empagliflozin hanno presentato una significativa riduzione del 14% dei principali eventi CV (Figura 1A), del 38% della mortalità CV (Figura 1B) e del 32% della mortalità per tutte le cause (Figura 1D). Il dato è ancora più impattante se si pensa che i pazienti arruolati nello studio era già in trattamento intensivo per gli altri

**Risultati dello studio EMPA-REG OUTCOME. Outcome primario: morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale (A); Mortalità cardiovascolare (B); Ospedalizzazione per scompenso cardiaco (C); Mortalità per tutte le cause (D). Adattato da Zinman B. et al. (15)**

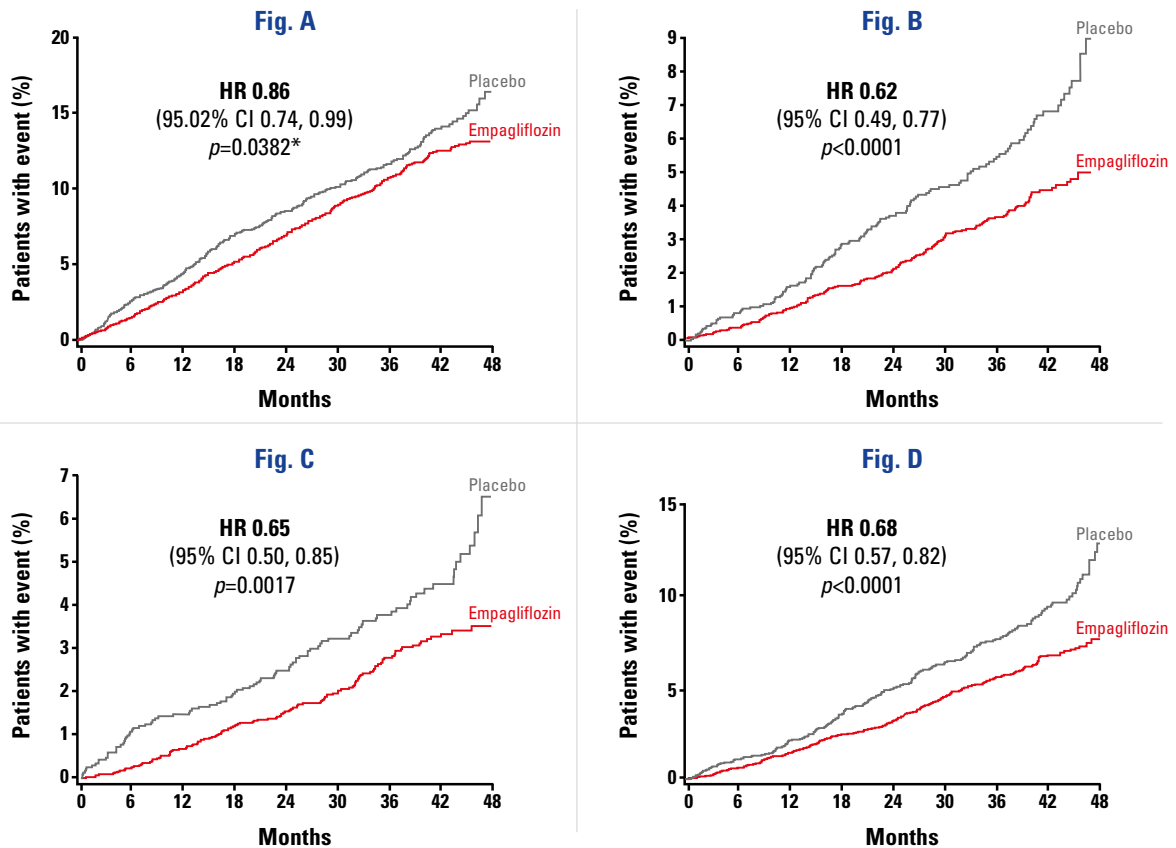


Fig. 1

fattori di rischio CV (ace-inibitori o sartani, statine, antiaggregante). Il numero di pazienti da trattare per risparmiare una morte CV (NNT) era sensibilmente più basso (39 in tre anni per empagliflozin) rispetto a quanto osservato nei grandi trial di prevenzione CV con le statine (30 in 5 anni per la simvastatina nello studio 4S) e gli ace inibitori (56 per 5 anni per il ramipril nello studio HOPE). Va rilevato che la riduzione del rischio dell'end-point primario e di scompenso cardiaco nei pazienti posti in trattamento con empagliflozin si sono manifestati molto precocemente nel corso del periodo di follow-up, compatibilmente con una genesi di natura prevalentemente emodinamica. È probabile che la riduzione del rischio di scompenso abbia "trainato" in maniera importante l'effetto positivo del farmaco in termini di riduzione dell'end-point primario. Una sottoanalisi dello studio EMPA-REG OUTCOME ha dimostrato che la riduzione del rischio di scompenso cardiaco nei pazienti randomizzati ad empagliflozin è stato maggiore nel sottogruppo di pazienti che non avevano ricevuto concomitante terapia diuretica, così come in quelli che avevano ricevuto concomitante terapia con inibitori del sistema renina-angiotensina (16).

Fin dalla pubblicazione dell'EMPA-REG OUTCOME ci si è chiesto se questi effetti fossero legati alla singola molecola o se fossero un effetto di classe e se potessero essere estesi anche ai soggetti con diabete tipo 2 senza pregresso evento CV.

A dare parziale risposta a questi quesiti sono arrivati successivamente i risultati dello studio CANVAS ed i dati real world del CVD-REAL. Nel CANVAS soggetti con e senza evento CV sono stati randomizzati a placebo, canagliflozin 100 mg e canagliflozin 300 mg (17). L'analisi su MACE, mortalità per tutte le cause e mortalità CV è stata effettuata combinando sia lo studio CANVAS che lo studio CANVAS R, quest'ultimo originariamente disegnato per valutare l'end-point renale.

La combinazione dei due studi ha dimostrato la superiorità (HR 0.86; 95% CI, 0.75-0.97) di canagliflozin rispetto al placebo per l'endpoint primario combinato (mortalità CV, infarto miocardico non fatale e stroke non fatale) (Figura 2A). Non è stata invece dimostrata, rispetto allo studio con empagliflozin, superiorità per la riduzione della mortalità CV e totale, mentre si è anche in questo

**Risultati dello studio CANVAS. Outcome primario: morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale (A); Ospedalizzazione per scompenso cardiaco (B).  
Adattato da Neal B. et al. (17)**

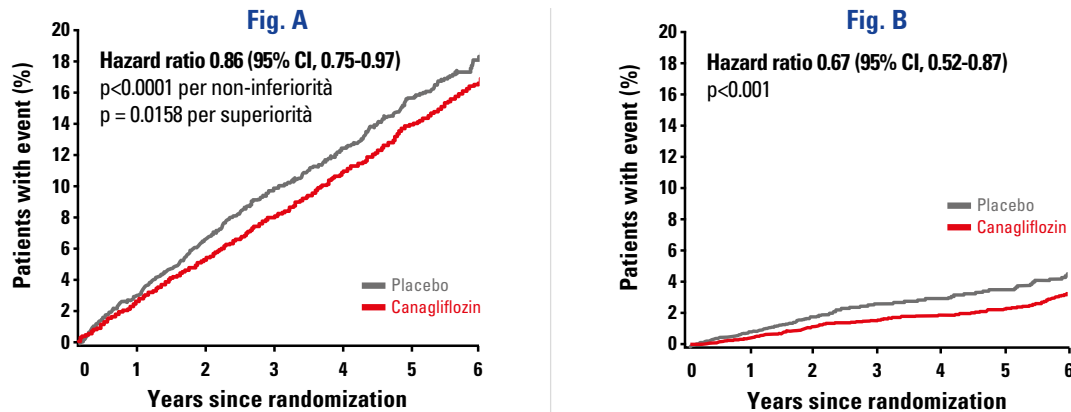


Fig. 2

trial assistito ad una significativa riduzione dell'ospedalizzazione per scompenso cardiaco (HR 0.67; 95% CI, 0.52-0.87) (Figura 2B). Per quanto riguarda la prevenzione primaria, i risultati del CANVAS, che ha arruolato un 35% di pazienti senza malattia CV, indicano un effetto positivo anche in quei soggetti con soli fattori di rischio, ma non con MCV nota. Da segnalare, i dati nuovi emersi dal CANVAS di un aumento delle amputazioni e delle fratture, che non sono state osservate nell'EMPA-REG OUTCOME, e che rimangono un aspetto in corso di approfondimento.

Riguardo alla terza molecola attualmente disponibile sul mercato nel nostro Paese, il dapagliflozin, questa è ancora in corso di valutazione con lo studio di outcome CV, DECLARE-TIMI 58, che si propone di valutare oltre 17.000 pazienti diabetici di tipo 2 con età superiore a 40 anni, ad alto rischio CV o con pregressi eventi (18). Nel frattempo i dati di real world con questa e con le altre molecole confermano quanto già evidenziato dai due principali trial randomizzati fino ad ora pubblicati.

In particolare lo studio CVD-REAL è il primo grande studio multinazionale, retrospettivo, osservazionale che ha coinvolto 6 nazioni (USA, Norvegia, Danimarca, Svezia, Germania, Regno Unito) per un totale di circa 300.000 pazienti con follow-up di circa 200.000 per anno (19,20). In questo studio sono stati valutati gli outcome CV ed in particolare lo scompenso cardiaco e la mortalità per tutte le cause, in pazienti con diabete tipo 2 che iniziavano una terapia con inibitori dell'SGLT2 (53% canagliflozin, 42% dapagliflozin e 5% empagliflozin) confrontati con altre terapie anti-iperglicemizzanti. Al fine di ridurre i biases di selezione e assegnazione del trattamento presenti in uno studio osservazionale è stata impiegata la tecnica statistica del propensity score matching. La maggior parte dei pa-

zienti (87%) all'inizio dello studio non aveva una storia di eventi CV. I risultati, con tutti i limiti che derivano dal disegno sperimentale, trattandosi di uno studio osservazionale, non randomizzato con dati derivati da grandi registri nazionali, hanno dimostrato che il trattamento con gli SGLT2 inibitori era associato ad una riduzione del 39% del rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e del 51% della morte per tutte le cause rispetto ai pazienti che nello stesso periodo assumevano altri ipoglicemizzanti (Tabella 1).







I risultati degli studi fino ad ora disponibili, in generale, supportano l'idea che i benefici CV osservati siano un effetto di tale classe di farmaci, anche se vi sono alcune differenze in termini

**Se pur con alcune differenze tra le diverse molecole nei singoli endpoint, vi sono evidenze di un effetto positivo CV per l'intera classe di farmaci**

di singole componenti del MACE tra i diversi farmaci, ma questo potrebbe essere il risultato di variabili nella metodologia di studio e di variazioni di caratteristiche dei pazienti, pur non potendo al momento escludere del tutto alcune differenze intrinseche tra i singoli farmaci.

A conferma che l'effetto cardioprotettivo per gli SGLT2 non sia verosimilmente specifico di una singola molecola ma sia più probabilmente un effetto di classe è anche suggerito da una meta-analisi dei trials pubblicati per tutti gli inibitori della SGLT2 anche quelli attualmente non disponibili in Italia (dapagliflozin, empagliflozin,

**Risultati dello studio CVD-REAL. Ospedalizzazione per scompenso cardiaco o mortalità per tutte le cause. Adattato da Kosiborod M. et al. (19)**

Database	N	# of events		HR (95% CI)
<b>US</b>	<b>143,264</b>	<b>424</b>		<b>0.44 (0.36, 0.54)</b>
Norway	25,050	622		0.58 (0.50, 0.69)
Denmark	18,468	477		0.57 (0.48, 0.67)
Sweden	18,378	364		0.50 (0.41, 0.63)
UK	10,462	96		0.66 (0.44, 1.00)
Totale	215,622	1983		0.54 (0.48, 0.60)

**Valore di P per SGLT2i vs altri farmaci anti-iperglicemizzanti: <0.001**



**Tab. 1**

canagliflozin, ipragliflozin, ertugliflozin, luseogliflozin) (21). Nell'analisi sono stati inclusi 71 trials, per un totale di 31.199 pazienti che ricevevano SGLT2 inibitori e 16.088 pazienti che ricevevano un comparatore. Il trattamento con gli inibitori della SGLT2 è risultato associato ad una significativa riduzione della mortalità cardiovascolare (MH-OR 0.43 [0.36–0.53],  $p < 0.001$ ), della mortalità per qualsiasi causa (MH-OR 0.70 [0.59–0.83],  $p < 0.001$ ) e dell'infarto miocardico (MH-OR 0.77 [0.63–0.94],  $p < 0.01$ ), ma non dell'ictus cerebrale (MH-OR 1.09 [0.86–1.38],  $p = 0.50$ ), senza apparenti differenze tra le varie molecole (dopo aver escluso dall'analisi gli studi di outcome cardiovascolare). I dati di questa meta-analisi suggeriscono quindi che la riduzione della mortalità cardiovascolare, della mortalità per qualsiasi causa e della ospedalizzazione per scompenso cardiaco, ottenuta nello studio EMPA-REG OUTCOME con l'utilizzo di empagliflozin, sembra essere un effetto di classe. Questa meta-analisi ha anche mostrato una significativa riduzione sull'infarto miocardico con l'utilizzo di inibitori della SGLT2, senza un contestuale aumento di rischio per ictus cerebrale.

A risultati simili è giunta anche la meta-analisi di Wu et al. (22) che ha preso in considerazione i dati disponibili per canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, ipragliflozin, luseogliflozin e tofogliflozin relativamente alla documentazioni inviate alle autorità regolatorie e a 57 studi clinici, per un numero complessivo di 70.910 pazienti con diabete tipo 2. In questa analisi il trattamento con SGLT2i si associava a una significativa riduzione di MACE (morte cardiovascolare, ictus non fatale, infarto miocardico non fatale; RR 0,84;  $p = 0,006$ ), MACE plus (0,85,  $p = 0,008$ ), morte per cause cardiache (0,63;  $p < 0,0001$ ) e morte per ogni causa (0,71;  $p < 0,0001$ ). Non significativa era la riduzione del rischio di infarto del miocar-

dio (0,88,  $p = 0,18$ ) o ospedalizzazione per angina instabile (0,95;  $p = 0,70$ ), mentre significativo era l'incremento del rischio di ictus non fatale (1,30;  $p = 0,049$ ). L'analisi non evidenziava differenze tra i vari SGLT2 inibitori.

**Possibili meccanismi d'azione nella protezione CV degli SGLT2 inibitori**

Gli studi di fase III con gli SGLT2 inibitori hanno dimostrato la capacità di questa classe di farmaci di determinare, oltre alla riduzione della glicemia, anche un calo del peso corporeo, della pressione arteriosa, dell'uricemia, ed un aumento del colesterolo HDL e dell'ematocrito. La combinazione di effetti favorevoli, seppure apparentemente limitati, su molteplici fattori di rischio potrebbe aver, almeno in parte, contribuito alla riduzione degli eventi CV osservati per gli SGLT2 inibitori. Tuttavia gli effetti cardiovascolari osservati si sono manifestati in tempi rapidi (settimane/mesi) il che fa ipotizzare che i meccanismi posti in atto non siano prevalentemente da attribuire alla variazione dei fattori di rischio aterogeno (23), quanto invece all'azione emodinamica delle gliflozine. Gli effetti emodinamici renali degli SGLT2i attraverso la riduzione dell'albuminuria, della pressione arteriosa e tramite il ripristino dell'omeostasi del sodio, la riduzione del pre- e post-carico ventricolare, possono contribuire all'effetto protettivo cardiovascolare di questi farmaci (24). Dati del tutto preliminari suggeriscono anche una riduzione del peptide natriuretico atriale da parte degli SGLT2 inibitori (25). Non è emerso, invece, un coinvolgimento dell'ossido nitrico nelle modificazioni emodinamiche, come anche è incerto il coinvolgimento del sistema nervoso simpatico. Infine, alcuni autori suggeriscono una ipotesi metabolica che spieghi gli effetti CV in base alla quale

**I meccanismi alla base dei risultati osservati per questa classe di farmaci sono tuttora non del tutto chiari, ma è verosimile che la combinazione di effetti legati all'inibizione dell'SGLT2 quali riduzione della pressione arteriosa, miglioramento della rigidità vascolare e riduzione della richiesta miocardica di ossigeno, oltre al miglioramento della glicemia, siano alla base dei positivi effetti CV ottenuti con questa classe di farmaci**

l'utilizzo degli SGLT2 inibitori sposti il metabolismo verso l'uso di corpi chetonici (soprattutto idrossibutirrato) come substrato energetico alternativo al glucosio (26). In alternativa a tale ipotesi, è stato anche proposto che l'effetto protettivo degli SGLT2 inibitori sia dovuto non all'uso preferenziale ma all'inibizione dell'utilizzo di idrossibutirrato, con minore competizione delle vie metaboliche per il glucosio (27).

## Conclusioni

I trial sugli eventi e sulla mortalità CV più recenti hanno dimostrato come nei soggetti con DM tipo 2 ad alto rischio CV o con pregresso evento CV gli inibitori dell'SGLT2 rappresentino una terapia non solo e non più strettamente diabetologica ma parallelamente cardiologica, il cui effetto, se pur con alcune differenze tra le diverse molecole nei singoli endpoint, è in grado di influenzare positivamente sia la mortalità totale, che quella per eventi singoli quali infarto acuto del miocardio o ictus ed il ricovero per scompenso cardiaco. I meccanismi alla base dei risultati osservati per questa classe di farmaci sono tuttora non del tutto chiari. Si può ipotizzare che la combinazione di effetti legati all'inibizione dell'SGLT2 quale riduzione della pressione arteriosa, miglioramento della rigidità vascolare e riduzione della richiesta miocardica di ossigeno, oltre al miglioramento della glicemia, siano alla base dei positivi effetti CV ottenuti con questa classe di farmaci.

## BIBLIOGRAFIA

1. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M, McGuire DK, Sattar N, Rosengren A, Gudbjörnsdottir S. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1407-1418.
2. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, Whincup PH, Mukamal KJ, Gillum RF, Holme I, Njølstad I, Fletcher A, Nilsson P, Lewington S, Collins R, Gudnason V, Thompson SG, Sattar N, Selvin E, Hu FB, Danesh J; Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011;364(9):829-841. Erratum in: *N Engl J Med*. 2011;364(13):1281.
3. Danaei G, Lawes CM, Vander Hoorn S, Murray CJ, Ezzati M. Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher-than-optimum blood glucose concentration: comparative risk assessment. *Lancet* 2006;368(9548):1651-9.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352: 837-853.
5. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359: 1577-1589.
6. ACCORD Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358: 2545-2559.
7. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358: 2560-2572.
8. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360: 129-139.
9. Gerstein HC, Miller ME, Ismail-Beigi F, Largay J, McDonald C, Lochnan HA, Booth GL, for the ACCORD Study Group. Effects of intensive glycaemic control on ischaemic heart disease: analysis of data from the randomised, controlled ACCORD trial. *Lancet* 2014; 384: 1936-1941.
10. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, McCarren M, Duckworth WC, Emanuele NV; VADT Investigators. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2197-2206.
11. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317-1326.
12. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327-1335.
13. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232-242.
14. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJ, Probstfield JL, Riddle MC, Solomon SD, Tardif JC; ELIXA Investigators. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247-57.
15. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.
16. Kimura G. Diuretic action of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and its importance in the management of heart failure. *Circ J*. 2016;80:2277-2281.
17. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-657.

18. Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP, Cahn A, Kato ET, Silverman MG, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Gause-Nilsson IAM, Langkilde AM, Johansson PA, Sabatine MS, Wiviott SD. DECLARE-TIMI 58: Participants' baseline characteristics. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Jan 11. doi: 10.1111/dom.13217. [Epub ahead of print]
19. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW, Norhammar A, Birkeland KI, Jørgensen ME, Thuresson M, Arya N, Bodegård J, Hammar N, Fenici P; CVD-REAL Investigators and Study Group. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation*. 2017;136:249-259.
20. Persson F, Nyström T, Jørgensen ME, Carstensen B, Gulseth HL, Thuresson M, Fenici P, Nathanson D, Eriksson JW, Norhammar A, Bodegård J, Birkeland KI. Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in people with type 2 diabetes (CVD-REAL Nordic) when compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy: A multinational observational study. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(2):344-351.
21. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Effects of SGLT-2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol*. 2017;54(1):19-36. Erratum in: *Acta Diabetol*. 2017;54:37-38.
22. Wu JHY, Foote C, Blomster J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4: 411-419.
23. Fitchett DH, Udell JA, Inzucchi SE. Heart failure outcomes in clinical trials of glucose-lowering agents in patients with diabetes. *Eur J Heart Fail* 2017; 19:43-53.
24. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation*. 2016;134:752-72.
25. Wang Y, Xu L, Yuan L, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors suppress atrial natriuretic peptide secretion in patients with newly diagnosed Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2016;33:1732-1736.
26. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A "Thrifty Substrate" Hypothesis. *Diabetes Care* 2016;39:1108-1114
27. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a Shift in Fuel Energetics Explain the Beneficial Cardiorenal Outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis. *Diabetes Care* 2016;39:1115-1122.



## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Trajenta 5 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 5 mg di linagliptin.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa rotonda con diametro pari a 8 mm, di colore rosso chiaro, rivestita con film, con "D5" impresso su un lato e il logo Boehringer Ingelheim impresso sull'altro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trajenta in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico è indicato per migliorare il controllo della glicemia negli adulti con diabete mellito di tipo 2:

come monoterapia

- quando la metformina non è appropriata a causa di intolleranza o è controindicata a causa della compromissione renale.

come terapia di associazione

- in associazione con altri medicinali per il trattamento del diabete, compresa l'insulina, quando questi non forniscono un adeguato controllo della glicemia (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1 per i dati disponibili sulle diverse combinazioni).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

**Posologia** La dose di linagliptin è di 5 mg una volta al giorno. Quando linagliptin è aggiunto a metformina, la dose di metformina deve essere mantenuta e linagliptin deve essere somministrato in concomitanza. Quando linagliptin viene usato in associazione con una sulfanilurea o con insulina, può essere considerata una dose inferiore di sulfanilurea o di insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

**Popolazioni speciali** **Compromissione renale** Non è necessario alcun aggiustamento della dose di linagliptin nei pazienti con compromissione renale.

**Compromissione epatica** Gli studi di farmacocinetica suggeriscono che non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica, ma l'esperienza clinica in questi pazienti è carente.

**Anziani** Non è necessario alcun aggiustamento della dose in funzione dell'età.

Tuttavia, l'esperienza clinica in pazienti con età > 80 anni è limitata e deve essere usata cautela nel trattare questa popolazione.

**Popolazione pediatrica** La sicurezza e l'efficacia di linagliptin nei bambini e negli adolescenti non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

**Modo di somministrazione** Le compresse possono essere assunte indipendentemente dai pasti in ogni momento della giornata. Se si dimentica una dose, questa deve essere assunta appena il paziente se ne ricorda. Non si deve assumere una dose doppia nello stesso giorno.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

**Generali** Linagliptin non deve essere usato in pazienti con diabete di tipo 1 o per il trattamento della chetoacidosi diabetica.

**Ipoglicemia** Linagliptin in monoterapia ha mostrato un'incidenza di ipoglicemia paragonabile a quella del placebo.

Negli studi clinici con linagliptin come componente di una terapia di associazione con medicinali che non sono noti causare ipoglicemia (metformina), i tassi di ipoglicemia riportati con linagliptin erano simili a quelli riportati in pazienti che assumevano placebo. Quando linagliptin è stato aggiunto ad una sulfanilurea (metformina come terapia di base), l'incidenza di ipoglicemia era aumentata rispetto a quella del placebo (vedere paragrafo 4.8). Le sulfaniluree e l'insulina sono note per causare ipoglicemia. Pertanto si consiglia cautela quando linagliptin è usato in associazione con una sulfanilurea e/o insulina. Può essere considerata una riduzione della dose di sulfanilurea o insulina (vedere paragrafo 4.2).

**Pancreatite acuta** L'uso degli inibitori della DPP-4 è stato associato al rischio di sviluppare pancreatite acuta. Durante l'esperienza post-marketing con linagliptin sono state spontaneamente segnalate reazioni avverse di pancreatite acuta. I pazienti devono essere informati sui sintomi caratteristici della pancreatite acuta. Se si sospetta una pancreatite, il trattamento con Trajenta deve essere interrotto; se viene confermata la pancreatite acuta, il trattamento con Trajenta non deve essere ripreso. Si deve prestare cautela nei pazienti con anamnesi di pancreatite.

**Pemfigoide bolloso** Dopo l'immissione in commercio sono stati segnalati casi di pemfigoide bolloso in pazienti che assumono linagliptin. Il trattamento con Trajenta deve essere sospeso se si sospetta l'insorgenza di pemfigoide bolloso.

### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

**Valutazione delle interazioni in vitro**

Linagliptin è un competitore debole e un inibitore da debole a moderato, inibizione basata sul meccanismo, dell'isoenzima CYP3A4, ma non inibisce altri isoenzimi CYP.

Non è un induttore degli isoenzimi CYP. Linagliptin è un substrato della glicoproteina P e inibisce il trasporto della digossina mediato dalla glicoproteina P con bassa potenza. Sulla base di questi risultati e degli studi di interazione *in vivo*, è considerato improbabile che linagliptin causi interazioni con altri substrati della P-gp.

**Valutazione delle interazioni in vivo**

**Effetti di altri medicinali su linagliptin** I dati clinici sotto descritti suggeriscono che il rischio di interazioni clinicamente significative derivante dalla co-somministrazione di medicinali è basso.

**Rifampicina:** la co-somministrazione multipla di 5 mg di linagliptin con rifampicina, un potente induttore della glicoproteina P e del CYP3A4, è risultata in una diminuzione rispettivamente del 39,6% e del 43,8% dell'AUC e della  $C_{max}$  di linagliptin allo stato stazionario e in una diminuzione di circa il 30% dell'inibizione del DPP-4 a valle. Pertanto la piena efficacia di linagliptin in associazione con forti induttori della P-gp potrebbe non essere raggiunta, in particolare se questi vengono somministrati a lungo termine. La co-somministrazione con altri potenti induttori della glicoproteina P e del CYP3A4, quali carbamazepina, fenobarbital e fenitoina, non è stata studiata.

**Ritonavir:** la co-somministrazione di una dose orale singola di 5 mg di linagliptin e di dosi orali multiple di 200 mg di ritonavir, un potente inibitore della glicoproteina P e del CYP3A4, ha aumentato l'AUC e la  $C_{max}$  di linagliptin rispettivamente di circa due e tre volte. Le concentrazioni del medicinale non legato, che solitamente sono inferiori all'1% alla dose terapeutica di linagliptin, erano aumentate di 4-5 volte dopo la co-somministrazione con ritonavir. Le simulazioni delle concentrazioni plasmatiche di linagliptin allo stato stazionario con e senza ritonavir hanno indicato che l'aumento dell'esposizione non è associato con un aumento dell'accumulo. Queste modifiche della farmacocinetica di linagliptin non sono considerate clinicamente rilevanti. Pertanto non sono attese interazioni clinicamente rilevanti con altri inibitori della glicoproteina P e del CYP3A4.

**Metformina:** la co-somministrazione di 850 mg di metformina in dosi multiple tre volte al giorno con 10 mg di linagliptin una volta al giorno non altera in modo clinicamente significativo la farmacocinetica di linagliptin in volontari sani.

**Sulfaniluree:** la farmacocinetica allo stato stazionario di 5 mg di linagliptin non è modificata dalla somministrazione concomitante di una dose singola di 1,75 mg di glibenclamide (gliburide).

**Effetti di linagliptin su altri medicinali**

Come descritto di seguito, negli studi clinici linagliptin non ha avuto un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di metformina, gliburide, simvastatina, warfarin, digossina o contraccettivi orali, fornendo evidenza *in vivo* di una bassa propensione a causare interazioni con medicinali substrati di CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glicoproteina P e trasportatore di cationi organici (OCT).

**Metformina:** la co-somministrazione di dosi giornaliere multiple di 10 mg di linagliptin con 850 mg di metformina, substrato dell'OCT, non ha avuto un effetto rilevante sulla farmacocinetica di metformina in volontari sani. Pertanto, linagliptin non è un inibitore del trasporto mediato da OCT.

**Sulfaniluree:** la co-somministrazione di dosi orali multiple di 5 mg di linagliptin e di una dose orale singola di 1,75 mg di glibenclamide (gliburide) è risultata in una diminuzione del 14% clinicamente non rilevante sia dell'AUC che della  $C_{max}$  di glibenclamide. Dal momento che glibenclamide è metabolizzata principalmente dal CYP2C9, questi dati supportano anche la conclusione che linagliptin non è un inibitore del CYP2C9. Non sono attese interazioni clinicamente significative con altre sulfaniluree (per esempio glipizide, tolbutamide e glimepiride), le quali, come glibenclamide, sono eliminate principalmente dal CYP2C9.

**Digossina:** la co-somministrazione di dosi giornaliere multiple di 5 mg di linagliptin con dosi multiple di 0,25 mg di digossina non ha avuto effetto sulla farmacocinetica di digossina in volontari sani. Pertanto linagliptin non è un inibitore del trasporto *in vivo* mediato dalla glicoproteina P.

**Warfarin:** dosi giornaliere multiple di 5 mg di linagliptin non hanno alterato la farmacocinetica dei due enantiomeri S(-) o R(+) di warfarin, substrato del CYP2C9, somministrato in dose singola.

**Simvastatina:** dosi giornaliere multiple di linagliptin in volontari sani hanno avuto un effetto minimo sulla farmacocinetica allo stato stazionario di simvastatina, substrato sensibile del CYP3A4. A seguito della somministrazione giornaliera di una dose superiore a quella terapeutica di 10 mg di linagliptin in associazione a 40 mg di simvastatina per 6 giorni, l'AUC plasmatica di simvastatina è risultata aumentata del 34% e la  $C_{max}$  plasmatica del 10%.

**Contraccettivi orali:** la co-somministrazione con 5 mg di linagliptin non ha alterato la farmacocinetica allo stato stazionario di levonorgestrel o di etinilestradiolo.

### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

**Gravidanza** L'uso di linagliptin in donne in gravidanza non è stato studiato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di linagliptin durante la gravidanza.



**Allattamento** I dati di farmacocinetica disponibili negli animali hanno mostrato l'escrezione di linagliptin/metaboliti nel latte. Il rischio per il bambino allattato al seno non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con linagliptin tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

**Fertilità** Non sono stati condotti studi sull'effetto di linagliptin sulla fertilità umana. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

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

Linagliptin non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia i pazienti devono essere avvisati del rischio di ipoglicemia soprattutto in caso di associazione a sulfanilurea e/o insulina.

#### 4.8 Effetti indesiderati

**Riassunto del profilo di sicurezza** Nell'analisi dei dati aggregati degli studi controllati con placebo, l'incidenza globale di eventi avversi nei pazienti trattati con placebo era simile a quella nei pazienti trattati con 5 mg di linagliptin (63,4% rispetto a 59,1%). La sospensione della terapia a causa di eventi avversi era maggiore nei pazienti a cui era stato somministrato il placebo rispetto a quelli a cui erano stati somministrati 5 mg di linagliptin (4,3% rispetto a 3,4%). La reazione avversa più frequentemente riportata è stata l' "ipoglicemia", osservata nel 14,8% dei pazienti trattati con la terapia di associazione triplice, linagliptin più metformina più sulfanilurea, rispetto al 7,6% nei pazienti trattati con placebo. Negli studi controllati con placebo il 4,9% dei pazienti ha manifestato "ipoglicemia" come reazione avversa a linagliptin. Di questi, il 4,0% erano lievi, lo 0,9% moderati e lo 0,1% è stato classificato come grave. Casi di pancreatite sono stati riportati più frequentemente nei pazienti randomizzati a linagliptin (7 eventi nei 6.580 pazienti trattati con linagliptin rispetto a 2 eventi nei 4.383 pazienti trattati con placebo).

**Tabella delle reazioni avverse** A causa dell'impatto della terapia di base sulle reazioni avverse (per esempio sull'ipoglicemia), le reazioni avverse sono state analizzate e mostrate in base ai rispettivi regimi di trattamento (monoterapia, in aggiunta a metformina, in aggiunta a metformina e sulfanilurea e in aggiunta a insulina). Gli studi controllati con placebo hanno incluso gli studi in cui linagliptin è stato somministrato come

- monoterapia di breve durata fino a 4 settimane
- monoterapia con durata  $\geq 12$  settimane
- in aggiunta a metformina
- in aggiunta a metformina + sulfanilurea
- in aggiunta a metformina ed empagliflozin
- in aggiunta a insulina con o senza metformina

Le reazioni avverse, classificate secondo la classificazione per sistemi e organi e secondo la terminologia MedDRA, riportate in pazienti a cui sono stati somministrati 5 mg di linagliptin negli studi in doppio cieco, come monoterapia o come terapia aggiuntiva, sono presentate nella tabella sottostante in base al regime terapeutico (vedere tabella 1). Le reazioni avverse sono elencate per frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 1**

Reazioni avverse riportate in pazienti ai quali è stato giornalmente somministrato linagliptin 5 mg come monoterapia o come terapie aggiuntive (frequenze stabilite tramite analisi dei dati aggregati degli studi controllati con placebo) nell'ambito di studi clinici e nell'esperienza post-marketing

Reazioni avverse in base al regime di trattamento					
Classificazione per sistemi e organi Reazione avversa	Linagliptin in monoterapia	Linagliptin + Metformina	Linagliptin + Metformina + Sulfanilurea	Linagliptin + Insulina	Linagliptin + Metformina + Empagliflozin
<b>Infezioni ed infestazioni</b>					
<i>Nasofaringite</i>	non comune	non comune	non nota	non comune	non nota
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>					
<i>Ipersensibilità (ad esempio iperreattività bronchiale)</i>	non comune	non comune	non comune	non comune	non nota
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>					
<i>Ipoglicemia</i>			molto comune		
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>					
<i>Tosse</i>	non comune	non comune	non nota	non comune	non nota
<b>Patologie gastrointestinali</b>					
<i>Pancreatite</i>	non nota	non nota	non nota	non comune	non nota
<i>Stipsi</i>				non comune	

### Reazioni avverse in base al regime di trattamento

Classificazione per sistemi e organi Reazione avversa	Linagliptin in monoterapia	Linagliptin + Metformina	Linagliptin + Metformina + Sulfanilurea	Linagliptin + Insulina	Linagliptin + Metformina + Empagliflozin
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>					
<i>Angioedema*</i>		raro			
<i>Orticaria*</i>		raro			
<i>Eruzione cutanea*</i>		non comune			
<i>Pemfigoide bolloso*</i>		non nota			
<b>Esami diagnostici</b>					
<i>Aumento dell'amilasi</i>	raro	non comune	non comune	non nota	non comune
<i>Aumento della lipasi**</i>	comune	comune	comune	comune	comune

\* Sulla base dell'esperienza post-marketing

\*\* Sulla base degli aumenti della lipasi  $> 3$  volte l'ULN osservati nelle sperimentazioni cliniche

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

#### 4.9 Sovradosaggio

**Sintomi** Durante studi clinici controllati in volontari sani, dosi singole fino a 600 mg di linagliptin (equivalente a 120 volte la dose raccomandata) sono state generalmente ben tollerate. Non c'è esperienza con dosi superiori a 600 mg nell'uomo.

**Terapia** In caso di sovradosaggio, è ragionevole utilizzare le abituali misure di supporto, per esempio rimuovere il materiale non assorbito dal tratto gastrointestinale, ricorrere al monitoraggio clinico e se necessario, istituire misure cliniche.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

**Categoria farmacoterapeutica:** Medicinali usati nel diabete, inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4), codice ATC: A10BH05.

**Meccanismo d'azione** Linagliptin è un inibitore dell'enzima DPP-4 (dipeptidil peptidasi 4, EC 3.4.14.5), un enzima coinvolto nell'inattivazione degli ormoni incretine GLP-1 e GIP (peptide-1 simil-glucagone, polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente). Questi ormoni sono rapidamente degradati dall'enzima DPP-4. Entrambi gli ormoni incretinici sono coinvolti nella regolazione fisiologica dell'omeostasi del glucosio. Le incretine sono secrete a un basso livello basale durante la giornata e i livelli aumentano immediatamente dopo l'assunzione di cibo. GLP-1 e GIP aumentano la biosintesi dell'insulina e la sua secrezione dalle cellule beta pancreatiche in presenza di normali ed elevati livelli di glucosio nel sangue. Inoltre GLP-1 riduce anche la secrezione di glucagone dalle cellule alfa pancreatiche, che porta a una riduzione della produzione di glucosio epatico. Linagliptin si lega molto efficacemente a DPP-4 in maniera reversibile e in questo modo porta a un aumento sostenuto e a un prolungamento dei livelli di incretina attiva. Linagliptin aumenta in maniera glucosio-dipendente la secrezione di insulina e diminuisce la secrezione di glucagone, risultando pertanto in un miglioramento generale dell'omeostasi del glucosio. Linagliptin si lega selettivamente al DPP-4 e manifesta *in vitro* una selettività  $> 10.000$  volte rispetto a quella per DPP-8 o DPP-9.

**Efficacia e sicurezza clinica** Sono stati condotti 8 studi di fase III randomizzati e controllati, che hanno coinvolto 5.239 pazienti con diabete di tipo 2, dei quali 3.319 sono stati trattati con linagliptin per valutarne l'efficacia e la sicurezza. Questi studi hanno incluso 929 pazienti di età pari o superiore a 65 anni che assumevano linagliptin. Hanno assunto linagliptin anche 1.238 pazienti con compromissione renale lieve e 143 pazienti con compromissione renale moderata. Linagliptin assunto una volta al giorno ha prodotto miglioramenti clinicamente significativi sul controllo glicemico, senza alcun cambiamento clinicamente rilevante del peso corporeo. Sono state riscontrate riduzioni simili dell'emoglobina glicosilata A1c (HbA1c) nei diversi sottogruppi, inclusi quelli relativi a sesso, età, compromissione renale e indice di massa corporea (BMI). Un livello basale di HbA1c più elevato era associato a una maggiore riduzione di HbA1c. Negli studi aggregati è stata riscontrata una differenza significativa nella riduzione di HbA1c tra pazienti asiatici (0,8%) e pazienti caucasici (0,5%).

**Linagliptin come monoterapia in pazienti che non possono essere trattati con metformina** L'efficacia e la sicurezza di linagliptin come monoterapia sono state valutate in uno studio in doppio cieco controllato verso placebo della durata di 24 settimane. Il trattamento con 5 mg di linagliptin una volta al giorno ha prodotto un miglioramento significativo dell'HbA1c (variazione di -0,69% rispetto al placebo), in pazienti con livello basale di HbA1c pari a circa l'8%. Linagliptin ha anche mostrato miglioramenti significativi della glicemia a digiuno (fasting plasma glucose, FPG) e della glicemia postprandiale a 2 ore (PPG) rispetto al

placebo. L'incidenza dell'ipoglicemia osservata nei pazienti trattati con linagliptin era simile a quella dei pazienti trattati con placebo. L'efficacia e la sicurezza di linagliptin in monoterapia sono state anche valutate in uno studio in doppio cieco controllato con placebo, della durata di 18 settimane, in pazienti per i quali la terapia con metformina non è appropriata, a causa di intolleranza o controindicata a causa della compromissione renale. Linagliptin ha prodotto miglioramenti significativi dell'HbA1c (variazione di -0,57% rispetto al placebo), da un valore basale medio di HbA1c di 8,09%. Linagliptin ha mostrato inoltre miglioramenti significativi della glicemia a digiuno (FPG) rispetto al placebo. L'incidenza dell'ipoglicemia osservata nei pazienti trattati con linagliptin era simile a quella dei pazienti trattati con placebo.

**Linagliptin in terapia di associazione aggiuntiva con metformina** L'efficacia e la sicurezza di linagliptin in associazione con metformina sono state valutate in uno studio a doppio cieco controllato con placebo della durata di 24 settimane. Linagliptin ha prodotto miglioramenti significativi dell'HbA1c (variazione di -0,64% rispetto al placebo), da un valore basale medio di HbA1c dell'8%. Linagliptin ha anche mostrato miglioramenti significativi della glicemia a digiuno (FPG) e della glicemia postprandiale a 2 ore (PPG) rispetto al placebo. L'incidenza dell'ipoglicemia osservata nei pazienti trattati con linagliptin era simile a quella dei pazienti trattati con placebo.

**Linagliptin come terapia aggiuntiva alla combinazione di metformina e sulfanilurea** Uno studio controllato con placebo della durata di 24 settimane è stato condotto per valutare l'efficacia e la sicurezza di 5 mg di linagliptin rispetto al placebo, in pazienti che non erano sufficientemente controllati con un'associazione di metformina e sulfanilurea. Linagliptin ha prodotto miglioramenti significativi dell'HbA1c (variazione di -0,62% rispetto al placebo), da un valore basale medio di HbA1c di 8,14%. Linagliptin ha anche mostrato miglioramenti significativi del livello della glicemia a digiuno (FPG) e postprandiale a 2 ore (PPG) nei pazienti, rispetto al placebo.

**Linagliptin come terapia aggiuntiva alla combinazione di metformina ed empagliflozin** In pazienti non adeguatamente controllati con metformina ed empagliflozin (10 mg (n=247) o 25 mg (n=217)), il trattamento di 24 settimane con terapia aggiuntiva di linagliptin 5 mg ha prodotto riduzioni medie aggiustate dell'HbA1c dai valori basali, rispettivamente, di -0,53% [differenza significativa rispetto alla terapia aggiuntiva con placebo -0,32% (IC 95% -0,52, -0,13)] e -0,58% [differenza significativa rispetto alla terapia aggiuntiva con placebo -0,47% (IC 95% -0,66; -0,28)]. Una maggior proporzione statisticamente significativa di pazienti con valori basali di HbA1c  $\geq 7,0\%$  e trattati con linagliptin 5 mg ha raggiunto un valore target di HbA1c  $< 7\%$  rispetto al placebo.

**Linagliptin in terapia di associazione con insulina** L'efficacia e la sicurezza di linagliptin 5 mg in associazione con la sola insulina o in combinazione con metformina e/o pioglitazone sono state valutate in uno studio in doppio cieco controllato con placebo della durata di 24 settimane. Linagliptin ha prodotto miglioramenti significativi dell'HbA1c (variazione di -0,65% rispetto al placebo), da un valore basale medio di HbA1c dell'8,3%. Linagliptin ha anche determinato miglioramenti significativi della glicemia a digiuno (FPG) ed una maggiore percentuale di pazienti ha raggiunto un target di HbA1c  $< 7,0\%$  rispetto al placebo. Tale risultato è stato raggiunto con una dose stabile di insulina (40,1 UI). Non vi sono state differenze significative nel peso corporeo tra i gruppi. Gli effetti sui lipidi plasmatici sono stati trascurabili. L'incidenza dell'ipoglicemia osservata nei pazienti trattati con linagliptin era simile a quella dei pazienti trattati con placebo (linagliptin 22,2%; placebo 21,2%).

**Dati a 24 mesi su linagliptin in terapia di associazione con metformina rispetto a glimepiride** In uno studio in cui vengono confrontate l'efficacia e la sicurezza dell'aggiunta di 5 mg di linagliptin o di glimepiride (dose media di 3 mg) a metformina in monoterapia, in pazienti con controllo glicemico insufficiente, la riduzione media di HbA1c era del -0,16% con linagliptin (valore basale medio di HbA1c 7,69%) e del -0,36% con glimepiride (valore basale medio di HbA1c 7,69%), con una differenza media di trattamento dello 0,20% (97,5% CI: 0,09; 0,299). L'incidenza dell'ipoglicemia nel gruppo trattato con linagliptin (7,5%) era significativamente inferiore a quella del gruppo trattato con glimepiride (36,1%). I pazienti trattati con linagliptin hanno mostrato una diminuzione media significativa del peso corporeo dal valore basale rispetto a un aumento di peso significativo nei pazienti a cui è stato somministrato glimepiride (-1,39 rispetto a +1,29 kg).

**Linagliptin in terapia di associazione nei pazienti con compromissione renale grave, dati controllati verso placebo a 12 settimane (terapia di base stabile) ed estensione a 40 settimane controllata verso placebo (terapia di base variabile)** L'efficacia e la sicurezza di linagliptin sono state valutate anche in pazienti con diabete di tipo 2 con compromissione renale grave in uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 12 settimane, durante le quali le terapie ipoglicemicizzanti di base sono state mantenute stabili. Alla maggior parte dei pazienti (80,5%) è stata somministrata insulina come terapia di base, da sola o in associazione con altri antidiabetici orali quali sulfanilurea, glinide e pioglitazone. È seguito un ulteriore periodo di *follow-up* di 40 settimane di trattamento durante il quale era consentito apportare aggiustamenti alla dose delle terapie antidiabetiche di base. Linagliptin ha prodotto miglioramenti significativi dell'HbA1c (variazione di -0,59% rispetto al placebo dopo 12 settimane), da un valore basale medio di HbA1c di 8,2%. La differenza osservata

nell'HbA1c rispetto al placebo era di -0,72% dopo 52 settimane. Non vi sono state differenze significative nel peso corporeo tra i gruppi. L'incidenza dell'ipoglicemia osservata nei pazienti trattati con linagliptin è stata superiore a quella dei pazienti trattati con placebo, a causa di un aumento delle ipoglicemie asintomatiche. Non vi è stata alcuna differenza tra i gruppi negli episodi ipoglicemici gravi.

**Linagliptin in terapia di associazione negli anziani (età  $\geq 70$  anni) con diabete di tipo 2** L'efficacia e la sicurezza di linagliptin negli anziani (età  $\geq 70$  anni) con diabete di tipo 2 è stata valutata in uno studio in doppio cieco della durata di 24 settimane. I pazienti hanno ricevuto metformina e/o sulfanilurea e/o insulina come terapia di base. Le dosi dei medicinali antidiabetici di base sono state mantenute stabili durante le prime 12 settimane, dopo le quali sono stati permessi aggiustamenti dei dosaggi. Linagliptin ha prodotto miglioramenti significativi della HbA1c (cambiamento pari a -0,64% rispetto al placebo dopo 24 settimane) da un valore basale medio di HbA1c pari a 7,8%. Linagliptin ha inoltre prodotto miglioramenti significativi della glicemia a digiuno (FPG) rispetto al placebo. Non vi sono state differenze significative nel peso corporeo tra i gruppi.

**Rischio cardiovascolare (CV)** In una meta-analisi prospettica di eventi CV giudicati in modo indipendente, provenienti da 19 studi clinici (con una durata da 18 settimane a 24 mesi), che hanno coinvolto 9.459 pazienti con diabete di tipo 2, il trattamento con linagliptin non è stato associato ad un aumento del rischio CV. L'endpoint primario, composto da: il verificarsi dell'evento o il tempo al primo evento di morte cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale o ospedalizzazione per angina instabile, non era significativamente inferiore per linagliptin rispetto al gruppo di confronto trattato con una combinazione di sostanza attiva e placebo [rapporto di rischio 0,78 (intervallo di confidenza al 95%: da 0,55 a 1,12)]. In totale si sono verificati 60 eventi primari nel gruppo trattato con linagliptin e 62 nei gruppi di confronto. Ad oggi, non c'è evidenza di un aumentato rischio cardiovascolare, ma il numero di eventi negli studi clinici preclude conclusioni definitive. Tuttavia, gli eventi CV erano simili tra linagliptin e placebo (1,03% con linagliptin rispetto a 1,35% con placebo).

**Popolazione pediatrica** L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con linagliptin in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il diabete di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di linagliptin è stata ampiamente caratterizzata in soggetti sani e in pazienti con diabete di tipo 2. Dopo la somministrazione orale di una dose di 5 mg a pazienti o volontari sani, linagliptin è stato assorbito rapidamente, con concentrazioni plasmatiche massime ( $T_{max}$  mediano) verificatesi 1,5 ore dopo l'assunzione della dose. Le concentrazioni plasmatiche di linagliptin diminuiscono in maniera trifasica con una lunga emivita terminale (emivita terminale per linagliptin superiore a 100 ore), che è per lo più correlata allo stretto legame saturabile di linagliptin con DPP-4 e che non contribuisce all'accumulo del medicinale. L'emivita effettiva per l'accumulo di linagliptin, determinata in seguito alla somministrazione orale di dosi multiple di 5 mg di linagliptin, è di circa 12 ore. Dopo una somministrazione una volta al giorno di 5 mg di linagliptin, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario vengono raggiunte entro la terza dose. L'AUC plasmatica di linagliptin è aumentata di circa il 33% a seguito di dosi di 5 mg allo stato stazionario rispetto alla prima dose. I coefficienti di variazione dell'AUC di linagliptin intra-individuale e inter-individuale erano bassi (rispettivamente 12,6% e 28,5%). Dal momento che il legame di linagliptin con il DPP-4 è dipendente dalla concentrazione, la farmacocinetica di linagliptin basata sull'esposizione totale non è lineare; infatti l'AUC plasmatica totale di linagliptin era aumentata in misura minore rispetto alla dose-proporzionalità, mentre l'AUC del medicinale non legato aumenta in maniera quasi proporzionale alla dose. La farmacocinetica di linagliptin era generalmente simile nei soggetti sani e nei pazienti con diabete di tipo 2.

**Assorbimento** La biodisponibilità assoluta di linagliptin è di circa il 30%. La co-somministrazione di un pasto ad alto contenuto di grassi con linagliptin ha prolungato il tempo necessario per raggiungere la  $C_{max}$  di 2 ore e ha ridotto la  $C_{max}$  del 15%, ma non è stata osservata alcuna influenza sull'AUC<sub>0-72h</sub>. Non è attesa alcuna variazione clinicamente rilevante sui valori di  $C_{max}$  e  $T_{max}$ ; pertanto linagliptin può essere somministrato con o senza cibo.

**Distribuzione** Come risultato del legame con i tessuti, il volume apparente di distribuzione medio allo stato stazionario dopo una dose singola di 5 mg di linagliptin per via endovenosa in soggetti sani è di circa 1.110 litri, il che indica che linagliptin si distribuisce ampiamente nei tessuti. Il legame di linagliptin con le proteine plasmatiche è dipendente dalla concentrazione e diminuisce da circa il 99% a 1 nmol/l fino a 75-89% a  $\geq 30$  nmol/l, riflettendo la saturazione del legame con DPP-4 con l'aumento della concentrazione di linagliptin. Ad alte concentrazioni, alle quali il DPP-4 è completamente saturato, il 70-80% di linagliptin era legato a proteine plasmatiche diverse da DPP-4, pertanto il 30-20% era nel plasma in forma libera.

**Biotrasformazione** A seguito di una dose orale di 10 mg di linagliptin [<sup>14</sup>C], circa il 5% della radioattività era eliminata nelle urine. Il metabolismo gioca un ruolo subordinato nell'eliminazione di linagliptin. È stato rilevato un metabolita principale con un'esposizione relativa del 13,3% di linagliptin allo stato stazionario, che è

risultato farmacologicamente inattivo e pertanto non contribuisce all'attività di inibizione di linagliptin sul DPP-4 plasmatico.

**Eliminazione** A seguito della somministrazione di una dose orale di linagliptin [<sup>14</sup>C] a soggetti sani, circa l'85% della radioattività somministrata era eliminata nelle feci (80%) o nelle urine (5%) entro 4 giorni dalla somministrazione. La clearance renale allo stato stazionario era di circa 70 ml/min.

**Popolazioni speciali** **Compromissione renale** È stato condotto uno studio in aperto a dose multipla, per valutare la farmacocinetica di linagliptin (dose da 5 mg) in pazienti con vari gradi di insufficienza renale cronica rispetto a soggetti sani di controllo. Lo studio ha incluso pazienti con insufficienza renale classificata sulla base della clearance della creatinina come lieve (da 50 a < 80 ml/min), moderata (da 30 a < 50 ml/min) e grave (< 30 ml/min), così come pazienti con ESRD in emodialisi. Inoltre i pazienti con T2DM e grave compromissione renale (< 30 ml/min) erano comparati ai pazienti con T2DM con funzione renale normale. La clearance della creatinina è stata valutata tramite misurazioni della clearance urinaria della creatinina di 24 ore oppure è stata stimata dalla creatinina sierica sulla base della formula di Cockcroft-Gault:  $CrCl = (140 - \text{età}) \times \text{peso} / 72 \times \text{creatinina sierica}$  [ $\times 0,85$  per pazienti di sesso femminile], dove l'età è espressa in anni, il peso in kg e la creatinina sierica in mg/dl. Allo stato stazionario, l'esposizione di linagliptin nei pazienti con compromissione renale lieve era simile a quella dei soggetti sani. Nella compromissione renale moderata, è stato osservato un moderato aumento dell'esposizione pari a 1,7 volte rispetto al controllo. L'esposizione nei pazienti T2DM con grave insufficienza renale era aumentata di circa 1,4 volte rispetto ai pazienti T2DM con funzionalità renale normale. Le previsioni per l'AUC di linagliptin allo stato stazionario nei pazienti con ESRD hanno indicato un'esposizione simile a quella nei pazienti con compromissione renale moderata o grave. Inoltre non è atteso che linagliptin venga eliminato in modo significativo dal punto di vista terapeutico tramite emodialisi o dialisi peritoneale. Pertanto non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di linagliptin nei pazienti con qualsiasi grado di insufficienza renale.

**Compromissione epatica** In pazienti non diabetici con insufficienza epatica lieve, moderata e grave (secondo la classificazione di Child-Pugh), l'AUC e la  $C_{max}$  media di linagliptin erano simili a quelle dei relativi controlli sani a seguito di somministrazioni di dosi multiple di 5 mg di linagliptin. Non viene proposto alcun aggiustamento del dosaggio di linagliptin nei pazienti diabetici con compromissione epatica lieve, moderata e grave.

**Indice di massa corporea (BMI)** Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio basato sul BMI. In un'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati di fase I e fase II, il BMI non ha avuto nessun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di linagliptin. Gli studi clinici prima dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono stati condotti con un valore di BMI fino a 40 kg/m<sup>2</sup>.

**Sesso** Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio basato sul sesso. In un'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati di fase I e fase II, il sesso non ha avuto nessun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di linagliptin.

**Anziani** Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio basato sull'età fino a 80 anni, in quanto in un'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati di fase I e fase II, l'età non ha avuto un impatto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di linagliptin. I soggetti anziani (65-80 anni, il paziente più anziano aveva 78 anni) avevano concentrazioni plasmatiche di linagliptin comparabili a quelle dei soggetti più giovani.

**Popolazione pediatrica** Non sono ancora stati condotti studi per caratterizzare la farmacocinetica di linagliptin in pazienti pediatrici.

**Razza** Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio basato sulla razza. In un'analisi composita dei dati di farmacocinetica disponibili, che includono pazienti di origine caucasica, ispanica, africana e asiatica, la razza non ha avuto nessun effetto evidente sulle concentrazioni plasmatiche di linagliptin. Inoltre le caratteristiche farmacocinetiche di linagliptin sono risultate simili in studi di fase I dedicati in volontari sani giapponesi, cinesi e caucasici.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Fegato, reni e tratto gastrointestinale sono i principali organi bersaglio della tossicità nei topi e nei ratti a dosi ripetute di linagliptin 300 volte superiori all'esposizione umana. Nei ratti sono stati osservati effetti sugli organi riproduttivi, sulla tiroide e sugli organi linfatici a livelli superiori a 1.500 volte l'esposizione umana. Nei cani sono state osservate forti reazioni pseudo-allergiche a dosi medie, che hanno secondariamente causato variazioni a livello cardiovascolare, considerate specifiche dei cani. Il fegato, i reni, lo stomaco, gli organi riproduttivi, il timo, la milza e i linfonodi erano organi bersaglio della tossicità nelle scimmie Cynomolgus a livelli superiori a 450 volte l'esposizione umana. A livelli superiori a 100 volte l'esposizione umana, il risultato principale in queste scimmie è stata l'irritazione dello stomaco. Linagliptin e i suoi metaboliti principali non mostrano potenziale genotossico. Studi di carcinogenicità per via orale della durata di 2 anni in ratti e topi non hanno mostrato evidenza di carcinogenicità in ratti o topi di sesso maschile. Solamente nei topi di sesso femminile si è registrata un'incidenza significativamente maggiore di

linfoma maligno alla dose più elevata (> 200 volte l'esposizione umana), ma non è considerata rilevante per l'uomo (spiegazione: incidenza non correlata al trattamento, ma dovuta all'alta variabilità dell'incidenza di tale evento). Sulla base di questi studi non vi è preoccupazione per la carcinogenicità nell'uomo. Il NOAEL per la fertilità, lo sviluppo embrionale precoce e la teratogenicità nei ratti è stato fissato a > 900 volte l'esposizione umana. Il NOAEL per la tossicità materna, embrio-fetale e della prole nei ratti era 49 volte l'esposizione umana. Nessun effetto teratogeno è stato osservato nei conigli a > 1.000 volte l'esposizione umana. È stato derivato un NOAEL di 78 volte l'esposizione umana per la tossicità embrio-fetale nei conigli, e per la tossicità materna il NOAEL era di 2,1 volte l'esposizione umana. Pertanto è considerato improbabile che linagliptin influisca sulla riproduzione a esposizioni terapeutiche nell'uomo.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Nucleo della compressa

Mannitolo, Amido pregelatinizzato (di mais), Amido di mais, Copovidone, Magnesio stearato

#### Film di rivestimento

Ipromellosa, Titanio diossido (E171), Talco, Macrogol (6000), Ferro ossido rosso (E172)

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister divisibili per dose unitaria alu/alu, in astucci contenenti 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 e 120 x 1 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Germania

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

EU/1/11/707/001 (10 x 1 compresse)

EU/1/11/707/002 (14 x 1 compresse)

EU/1/11/707/003 (28 x 1 compresse)

EU/1/11/707/004 (30 x 1 compresse)

EU/1/11/707/005 (56 x 1 compresse)

EU/1/11/707/006 (60 x 1 compresse)

EU/1/11/707/007 (84 x 1 compresse)

EU/1/11/707/008 (90 x 1 compresse)

EU/1/11/707/009 (98 x 1 compresse)

EU/1/11/707/010 (100 x 1 compresse)

EU/1/11/707/011 (120 x 1 compresse)

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

Data della prima autorizzazione: 24 agosto 2011

Data del rinnovo più recente: 22 marzo 2016

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

03/2017

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

### Trajenta 5 mg compresse rivestite con film -

28 compresse

Prezzo € 61,90

### Classe di rimborsabilità: A

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (RRL). Prescrizione del medicinale soggetta a Piano Terapeutico unico, disponibile sul sito istituzionale dell'Agenzia Italiana del Farmaco.



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** Jardiance 10 mg compresse rivestite con film  
Jardiance 25 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Jardiance 10 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 10 mg di empagliflozin.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa contiene lattosio monidrato equivalente a 154,3 mg di lattosio anidro.

Jardiance 25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 25 mg di empagliflozin.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa contiene lattosio monidrato equivalente a 107,4 mg di lattosio anidro.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Jardiance 10 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film rotonda, di colore giallo chiaro, biconvessa e con bordi arrotondati, con "S10" impresso su un lato e il logo Boehringer Ingelheim impresso sull'altro lato (diametro della compressa: 9,1 mm).

Jardiance 25 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film ovale, di colore giallo chiaro, biconvessa, con "S25" impresso su un lato e il logo Boehringer Ingelheim impresso sull'altro lato (lunghezza della compressa: 11,1 mm, larghezza della compressa: 5,6 mm).

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Jardiance è indicato, in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico, nel trattamento degli adulti con diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato:

- in monoterapia quando l'uso della metformina è considerato non appropriato a causa di intolleranza
- in aggiunta ad altri medicinali per il trattamento del diabete

Per i risultati degli studi riguardanti le associazioni, gli effetti sul controllo della glicemia e gli eventi cardiovascolari, e le popolazioni studiate, vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

La dose iniziale raccomandata è di 10 mg di empagliflozin una volta al giorno in monoterapia e in associazione aggiuntiva con altri medicinali per il trattamento del diabete. Nei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*)  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> che tollerano empagliflozin 10 mg una volta al giorno e che necessitano di un maggiore controllo glicemico, la dose può essere aumentata a 25 mg una volta al giorno. La dose giornaliera massima è di 25 mg (vedere di seguito e paragrafo 4.4). Quando empagliflozin viene usato in associazione con una sulfanilurea o con insulina, può essere considerata una dose inferiore di sulfanilurea o di insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

#### Popolazioni speciali

##### Compromissione renale

A causa del meccanismo d'azione, l'efficacia glicemica di empagliflozin dipende dalla funzionalità renale. Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o con clearance della creatinina (CrCl, *creatinine clearance*)  $\geq 60$  ml/min. Empagliflozin non deve essere iniziato nei pazienti con eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o con CrCl  $< 60$  ml/min. Nei pazienti che tollerano empagliflozin e che hanno eGFR costantemente inferiore a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o con CrCl inferiore a 60 ml/min, la dose di empagliflozin deve essere aggiustata o mantenuta a 10 mg una volta al giorno. La terapia con empagliflozin deve essere interrotta in caso di eGFR costantemente inferiore a 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o in caso di CrCl costantemente inferiore a 45 ml/min (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

Empagliflozin non deve essere usato nei pazienti con malattia renale terminale (ESRD, end stage renal disease) o nei pazienti dializzati, poiché il medicinale non è ritenuto efficace in tali pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

##### Compromissione epatica

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica. L'esposizione ad empagliflozin è aumentata nei pazienti con compromissione epatica severa. L'esperienza terapeutica nei pazienti con compromissione epatica severa è limitata; pertanto l'utilizzo del medicinale in questa popolazione non è raccomandato (vedere paragrafo 5.2).

##### Anziani

Non sono raccomandati aggiustamenti della dose in funzione dell'età. Nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni è necessario considerare un aumento del rischio di deplezione volumica (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Nei pazienti di età pari o superiore a 85 anni non è raccomandato l'inizio della terapia con empagliflozin a causa dell'esperienza terapeutica limitata (vedere paragrafo 4.4).

##### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di empagliflozin nei bambini e negli adolescenti non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

##### Modo di somministrazione

Le compresse possono essere assunte a stomaco pieno o vuoto; è necessario deglutirle intere con acqua. Se si dimentica una dose, questa deve essere assunta appena il paziente se ne ricorda. Non si deve assumere una dose doppia nello stesso giorno.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

#### Generali

Jardiance non deve essere usato in pazienti con diabete di tipo 1 o per il trattamento della chetoacidosi diabetica.

#### Chetoacidosi diabetica

Negli studi clinici e dopo l'immissione in commercio sono stati segnalati casi rari di chetoacidosi diabetica (DKA, *diabetic ketoacidosis*), inclusi casi potenzialmente letali, in pazienti trattati con inibitori del co-transportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2, *sodium-glucose co-transporter 2*) compreso empagliflozin. In alcuni dei casi segnalati, la presentazione della malattia è stata atipica, associata solo a un moderato aumento dei valori glicemici, inferiori a 14 mmol/L (250 mg/dL). Non è noto se è più probabile che la DKA si manifesti con dosi più elevate di empagliflozin.

Il rischio di DKA deve essere considerato in presenza di sintomi non specifici come nausea, vomito, anoressia, dolore addominale, sete eccessiva, difficoltà di respirazione, stato confusionale, stanchezza o sonnolenza insolite. Se questi sintomi si manifestano, i pazienti devono essere valutati immediatamente per determinare l'eventuale presenza di chetoacidosi, a prescindere dal livello di glicemia. Il trattamento con empagliflozin deve essere sospeso immediatamente nei pazienti in cui si

sospetta o è stata diagnosticata DKA.

Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti ricoverati in ospedale per interventi di chirurgia maggiore o per gravi patologie mediche acute. In entrambi i casi, il trattamento con empagliflozin può essere ripreso dopo che le condizioni del paziente si sono stabilizzate. Prima di iniziare il trattamento con empagliflozin, si devono prendere in considerazione i fattori della storia clinica del paziente che potrebbero predisporlo alla chetoacidosi.

I pazienti che possono essere esposti a un rischio più elevato di DKA comprendono i pazienti con una bassa riserva funzionale delle cellule beta (ad es., i pazienti con diabete di tipo 2 con peptide C basso o diabete autoimmune latente dell'adulto (LADA, *latent autoimmune diabetes in adults*), oppure pazienti con storiadi pancreatite), pazienti con condizioni che comportano una ridotta assunzione di cibo o una severa disidratazione, pazienti per i quali le dosi di insulina sono ridotte e pazienti che richiedono un incremento di insulina a causa di patologia medica acuta, intervento chirurgico o abuso di sostanze alcoliche. Gli inibitori del SGLT2 devono essere utilizzati con cautela in questi pazienti. Non si raccomanda di riprendere il trattamento con gli inibitori del SGLT2 in pazienti con precedente storia di chetoacidosi diabetica in corso di trattamento con inibitori del SGLT2, a meno che non sia stato identificato e risolto un altro chiaro fattore scatenante.

Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di empagliflozin in pazienti con diabete di tipo 1; pertanto empagliflozin non deve essere utilizzato per il trattamento di pazienti affetti da diabete di tipo 1. Dati limitati provenienti da studi clinici suggeriscono che la chetoacidosi diabetica si manifesta con frequenza comune quando i pazienti affetti da diabete di tipo 1 sono trattati con gli inibitori del SGLT2.

#### Compromissione renale

Jardiance non deve essere iniziato nei pazienti con eGFR inferiore a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o con CrCl  $< 60$  ml/min. Nei pazienti che tollerano empagliflozin e che hanno eGFR costantemente inferiore a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o con CrCl inferiore a 60 ml/min, la dose di empagliflozin deve essere aggiustata o mantenuta a 10 mg una volta al giorno. La terapia con empagliflozin deve essere interrotta in caso di eGFR costantemente inferiore a 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o in caso di CrCl costantemente inferiore a 45 ml/min. Empagliflozin non deve essere usato nei pazienti con malattia renale terminale o nei pazienti dializzati, poiché il medicinale non è ritenuto efficace in tali pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### Monitoraggio della funzionalità renale

A causa del meccanismo d'azione, l'efficacia glicemica di empagliflozin dipende dalla funzionalità renale. Pertanto si raccomanda una valutazione della funzionalità renale come descritto di seguito:

- Prima dell'inizio della terapia con empagliflozin e ad intervalli regolari durante il trattamento, cioè almeno una volta all'anno (vedere paragrafi 4.2, 5.1 e 5.2)
- Prima dell'inizio della somministrazione concomitante di un qualsiasi medicinale che possa avere effetti negativi sulla funzionalità renale.

#### Danno epatico

In alcuni studi clinici con empagliflozin sono stati segnalati casi di danno epatico. Non è stata determinata una relazione di causa-effetto tra empagliflozin e il danno epatico.

#### Ematocrito elevato

È stato osservato l'aumento dell'ematocrito in associazione al trattamento con empagliflozin (vedere paragrafo 4.8).

#### Anziani

L'effetto di empagliflozin sull'escrezione urinaria del glucosio è associato a diuresi osmotica che può influenzare lo stato di idratazione del paziente. I pazienti di età pari o superiore a 75 anni possono presentare un rischio aumentato di deplezione volumica. Le reazioni avverse correlate alla deplezione volumica si sono verificate maggiormente nei pazienti anziani trattati con empagliflozin rispetto ai pazienti trattati con placebo (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, è necessario prestare particolare attenzione all'assunzione di volumi in caso di somministrazione concomitante di medicinali che possono portare a deplezione volumica (ad es. diuretici, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, ACE, *angiotensin converting enzyme*).

#### Rischio di deplezione volumica

In base al meccanismo d'azione degli inibitori dell'SGLT2, la diuresi osmotica che accompagna la glicosuria terapeutica può provocare una modesta riduzione della pressione arteriosa (vedere paragrafo 5.1). Pertanto è necessario prestare attenzione nei pazienti per i quali tale diminuzione della pressione arteriosa indotta da empagliflozin può costituire un rischio, ad esempio i pazienti con patologie cardiovascolari note, i pazienti sottoposti a terapia anti-ipertensiva e con storia di ipotensione, o i pazienti di età pari o superiore a 75 anni.

In caso di condizioni che possono causare perdita di liquidi (ad esempio patologie gastrointestinali) si raccomanda l'attento monitoraggio dello stato volumico (ad esempio tramite esame obiettivo, misurazione della pressione arteriosa, analisi di laboratorio tra cui ematocrito) e degli elettroliti nei pazienti che ricevono empagliflozin. Un'interruzione temporanea del trattamento con empagliflozin deve essere presa in considerazione fino alla correzione della perdita di liquidi.

#### Infezioni delle vie urinarie

In una serie di studi in doppio cieco, controllati con placebo, della durata compresa tra 18 e 24 settimane, la frequenza complessiva delle infezioni delle vie urinarie segnalate come evento avverso è risultata simile nei pazienti trattati con empagliflozin 25 mg e con placebo ed è risultata più alta nei pazienti trattati con empagliflozin 10 mg (vedere paragrafo 4.8). Le infezioni complicate delle vie urinarie (comprese infezioni gravi delle vie urinarie, pielonefrite o urosepsi) si sono verificate con una frequenza simile nei pazienti trattati con empagliflozin e nei pazienti trattati con placebo. Tuttavia, nei pazienti con infezioni complicate delle vie urinarie è necessario prendere in considerazione l'interruzione temporanea del trattamento con empagliflozin.

#### Amputazioni a carico degli arti inferiori

È stato osservato un aumento dei casi di amputazione a carico degli arti inferiori (principalmente delle dita dei piedi) in studi clinici a lungo termine, attualmente in corso, condotti con un altro inibitore del SGLT2. Non è noto se ciò costituisca un effetto di classe. Come per tutti i pazienti diabetici, è importante consigliare i pazienti di eseguire regolarmente la cura preventiva del piede.

#### Insufficienza cardiaca

L'esperienza in soggetti con insufficienza cardiaca di classe NYHA I e II (*New York Heart Association*) è limitata, e non vi è esperienza di studi clinici con empagliflozin in soggetti con classe NYHA III e IV. Nello studio EMPA-REG OUTCOME, il 10,1% dei pazienti presentava insufficienza cardiaca al basale. La riduzione della morte cardiovascolare in questi pazienti è risultata essere coerente con quella riscontrata nell'intera popolazione dello studio.

#### Analisi delle urine

A causa del meccanismo d'azione, i pazienti che assumono Jardiance risulteranno positivi al test del glucosio nelle urine.

#### Lattosio

Le compresse contengono lattosio. 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 d'interazione

#### Interazioni farmacodinamiche

##### Diuretici

Empagliflozin può aumentare l'effetto diuretico dei diuretici tiazidici e dei diuretici dell'ansa e può

aumentare quindi il rischio di disidratazione e di ipotensione (vedere paragrafo 4.4).

#### Insulina e secretagoghi dell'insulina

L'insulina e i secretagoghi dell'insulina, come le sulfaniluree, possono aumentare il rischio di ipoglicemia. Pertanto, può essere necessario somministrare una dose inferiore di insulina o di secretogogo dell'insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia quando usati in terapia di associazione con empagliflozin (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

#### Interazioni farmacocinetiche

##### Effetti di altri medicinali su empagliflozin

I dati *in vitro* suggeriscono che la via primaria del metabolismo di empagliflozin nell'uomo è la glucuronidazione da parte delle uridina 5' difosfo (UDP) glucuroniltransferasi (UGT) 1A3, 1A8, 1A9 e 2B7. Empagliflozin è un substrato dei trasportatori di captazione umani: trasportatore di anioni organici (OAT) 3, polipeptide trasportatore di anioni organici (OATP) 1B1 e 1B3, ma non di OAT1 e trasportatore di cationi organici (OCT) 2. Empagliflozin è un substrato della glicoproteina P (P-gp) e della proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP, *breast cancer resistance protein*). La somministrazione concomitante di empagliflozin e probenecid, un inibitore degli enzimi UGT e OAT3, ha mostrato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di picco ( $C_{max}$ ) di empagliflozin pari al 26% e un aumento dell'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) pari al 53%. Queste variazioni non sono state considerate clinicamente rilevanti. L'effetto dell'induzione di UGT su empagliflozin non è stato studiato. La somministrazione concomitante con induttori noti degli enzimi UGT deve essere evitata per il rischio potenziale di riduzione dell'efficacia. Uno studio di interazione con gemfibrozil, un inibitore *in vitro* dei trasportatori OAT3 e OATP1B1/1B3, ha mostrato che la  $C_{max}$  di empagliflozin aumentava del 15% e l'AUC aumentava del 59% in seguito alla somministrazione concomitante. Queste variazioni non sono state considerate clinicamente rilevanti. L'inibizione dei trasportatori OATP1B1/1B3 tramite somministrazione concomitante con rifampicina ha causato un aumento della  $C_{max}$  di empagliflozin pari al 75% e un aumento della AUC di empagliflozin pari al 35%. Queste variazioni non sono state considerate clinicamente rilevanti. L'esposizione ad empagliflozin è risultata simile con e senza somministrazione concomitante di verapamil, un inibitore della P-gp, evidenziando che l'inibizione della P-gp non ha effetti clinicamente rilevanti su empagliflozin. Studi di interazione suggeriscono che la farmacocinetica di empagliflozin non è influenzata dalla somministrazione concomitante con metformina, glicemipiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatina, torasemide e idroclorotiazide.

##### Effetti di empagliflozin su altri medicinali

Sulla base di studi *in vitro*, empagliflozin non inibisce, inattiva o induce le isoforme del CYP450. Empagliflozin non inibisce UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 o UGT2B7. Pertanto sono considerate improbabili eventuali interazioni tra medicinali che coinvolgono le principali isoforme di CYP450 e UGT con empagliflozin e somministrazione concomitante di substrati di tali enzimi. Empagliflozin non inibisce la P-gp a dosi terapeutiche. Sulla base di studi *in vitro*, si considera improbabile che empagliflozin causi interazioni con altri substrati della P-gp. La somministrazione concomitante di empagliflozin e digossina, un substrato della P-gp, ha determinato un aumento della AUC della digossina pari al 6% e un aumento della  $C_{max}$  della digossina pari al 14%. Queste variazioni non sono state considerate clinicamente rilevanti. Empagliflozin non inibisce i trasportatori di captazione umani come OAT3, OATP1B1 e OATP1B3 *in vitro* a concentrazioni plasmatiche clinicamente rilevanti; pertanto sono considerate poco probabili eventuali interazioni con i substrati di tali trasportatori di captazione.

Studi di interazione condotti su volontari sani suggeriscono che empagliflozin non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di metformina, glicemipiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, simvastatina, warfarin, ramipril, digossina, diuretici e contraccettivi orali.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

#### Gravidanza

Non vi sono dati relativi all'uso di empagliflozin in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali mostrano che empagliflozin attraversa la placenta nelle ultime settimane di gestazione in quantità molto limitate, ma non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulle prime fasi di sviluppo embrionale. Tuttavia, gli studi su animali hanno mostrato effetti avversi sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Jardiance durante la gravidanza.

#### Allattamento

Non sono disponibili dati sull'escrezione di empagliflozin nel latte materno umano. Dati tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di empagliflozin nel latte. Un rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Jardiance non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

#### Fertilità

Non sono stati condotti studi sull'effetto di Jardiance sulla fertilità umana. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

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

Jardiance altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere invitati a prendere precauzioni per evitare l'ipoglicemia durante la guida di veicoli e l'uso di macchinari, in particolare quando Jardiance è usato in associazione con una sulfanilurea e/o con insulina.

## 4.8 Effetti indesiderati

#### Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di empagliflozin è stata valutata su un totale di 15.582 pazienti con diabete di tipo 2 inclusi negli studi clinici, dei quali 10.004 pazienti hanno ricevuto empagliflozin in monoterapia o in associazione con metformina, con una sulfanilurea, con pioglitazone, con inibitori della DPP-4 o con insulina. In 6 studi controllati con placebo della durata compresa tra 18 e 24 settimane, sono stati inclusi 3.534 pazienti, dei quali 1.183 sono stati trattati con placebo e 2.351 con empagliflozin. L'incidenza complessiva degli eventi avversi osservati nei pazienti trattati con empagliflozin è risultata simile a quella dei pazienti ai quali era stato somministrato placebo. La reazione avversa segnalata più frequentemente è stata l'ipoglicemia nell'utilizzo in associazione con sulfanilurea o insulina (vedere la descrizione di specifiche reazioni avverse).

#### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse, classificate secondo la classificazione per sistemi e organi e secondo la terminologia preferita MedDRA, riportate in pazienti a cui è stato somministrato empagliflozin in studi controllati con placebo, sono elencate nella tabella sottostante (Tabella 1). Le reazioni avverse sono elencate per frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), o molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 1:** Reazioni avverse riportate negli studi controllati con placebo

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Infezioni ed infestazioni		Moniliasi vaginale, vulvovaginite, balanite e altre infezioni genitali <sup>a</sup> Infezioni delle vie urinarie <sup>a</sup>		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia (quando utilizzato con sulfanilurea o insulina) <sup>b</sup>	Sete		Cetoacidosi diabetica <sup>c,d</sup>

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito (generalizzato)		
Patologie vascolari			Deplezione volumica <sup>a</sup>	
Patologie renali e urinarie		Minzione aumentata <sup>a</sup>	Disuria	
Esami diagnostici		Lipidi sierici aumentati <sup>c</sup>	Creatininemia aumentata/velocità di filtrazione glomerulare diminuita <sup>a</sup> Ematocrito aumentato <sup>d</sup>	

<sup>a</sup> vedere le sottosezioni di seguito per informazioni aggiuntive

<sup>b</sup> derivato dall'esperienza dopo l'immissione in commercio

<sup>c</sup> gli aumenti percentuali medi dai valori basali rispettivamente per empagliflozin 10 mg e 25 mg rispetto al placebo sono risultati essere per il colesterolo totale del 4,9% e del 5,7% rispetto al 3,5%; per il colesterolo HDL del 3,3% e del 3,6% rispetto al 0,4%; per il colesterolo LDL del 9,5% e del 10,0% rispetto al 7,5%; per i trigliceridi del 9,2% e del 9,9% rispetto al 10,5%

<sup>d</sup> le variazioni medie dell'ematocrito dai valori basali sono risultate essere rispettivamente del 3,4% e del 3,6% per empagliflozin 10 mg e 25 mg rispetto al 0,1% per il placebo. Nello studio EMPA-REG OUTCOME, i valori dell'ematocrito sono tornati verso i valori basali dopo un periodo di follow up di 30 giorni successivo alla sospensione del trattamento

\* vedere paragrafo 4.4

#### Descrizione di specifiche reazioni avverse

##### Ipoglicemia

La frequenza dell'ipoglicemia dipendeva dalla terapia di base concomitante nei rispettivi studi ed è risultata simile per empagliflozin e placebo in monoterapia, in aggiunta a metformina, in aggiunta a pioglitazone con o senza metformina, in aggiunta a linagliptin e metformina e in aggiunta alla terapia standard e per l'associazione di empagliflozin con metformina in pazienti naïve al medicinale rispetto a quelli trattati con empagliflozin e metformina come componenti individuali. Una frequenza maggiore è stata rilevata con la somministrazione in aggiunta a metformina e a sulfanilurea (empagliflozin 10 mg: 16,1%, empagliflozin 25 mg: 11,5%, placebo: 8,4%), in aggiunta all'insulina basale con o senza metformina e con o senza sulfanilurea (empagliflozin 10 mg: 19,5%, empagliflozin 25 mg: 28,4%, placebo: 20,6%, durante le 18 settimane iniziali del trattamento quando non era possibile l'aggiustamento del dosaggio dell'insulina; empagliflozin 10 mg e 25 mg: 36,1%, placebo 35,3% alla settimana 78 dello studio) e in aggiunta a iniezioni giornaliere multiple di insulina con o senza metformina (empagliflozin 10 mg: 39,8%, empagliflozin 25 mg: 41,3%, placebo: 37,2% durante le 18 settimane iniziali del trattamento quando non era possibile la variazione del dosaggio dell'insulina; empagliflozin 10 mg: 51,1%, empagliflozin 25 mg: 57,7%, placebo: 58% nel corso dello studio della durata di 52 settimane).

##### Ipoglicemia grave (eventi che necessitano di assistenza)

Non è stato osservato un aumento dell'ipoglicemia grave con empagliflozin rispetto al placebo in monoterapia, in aggiunta a metformina, in aggiunta a metformina con sulfanilurea, in aggiunta a pioglitazone con o senza metformina, in aggiunta a linagliptin e metformina e in aggiunta alla terapia standard e per l'associazione di empagliflozin con metformina in pazienti naïve al medicinale rispetto a quelli trattati con empagliflozin e metformina come componenti individuali. Una frequenza maggiore è stata rilevata con la somministrazione in aggiunta a insulina basale con o senza metformina e con o senza sulfanilurea (empagliflozin 10 mg: 0%, empagliflozin 25 mg: 1,3%, placebo: 0%, durante le 18 settimane iniziali del trattamento quando non era possibile l'aggiustamento del dosaggio dell'insulina; empagliflozin 10 mg: 0%, empagliflozin 25 mg: 1,3%, placebo 0% nel corso dello studio della durata di 78 settimane) e in aggiunta a iniezioni giornaliere multiple di insulina con o senza metformina (empagliflozin 10 mg: 1,6%, empagliflozin 25 mg: 0,5%, placebo: 1,6% durante le 18 settimane iniziali del trattamento quando non era possibile l'aggiustamento del dosaggio dell'insulina e nel corso dello studio della durata di 52 settimane).

##### Moniliasi vaginale, vulvovaginite, balanite e altre infezioni genitali

La moniliasi vaginale, la vulvovaginite, la balanite ed altre infezioni genitali sono state segnalate più frequentemente nei pazienti trattati con empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 4,0%, empagliflozin 25 mg: 3,9%) rispetto ai pazienti ai quali è stato somministrato placebo (1,0%). Tali infezioni sono state segnalate più frequentemente nelle donne trattate con empagliflozin rispetto alle donne alle quali è stato somministrato placebo; la differenza nella frequenza è risultata meno evidente negli uomini. Le infezioni del tratto genitale sono state di intensità lieve o moderata.

##### Minzione aumentata

La minzione aumentata (compresi i termini predefiniti pollachiuria, poliuria e nicturia) è stata segnalata con maggiore frequenza nei pazienti trattati con empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 3,5%, empagliflozin 25 mg: 3,3%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (1,4%). Nella maggior parte dei casi, la minzione aumentata è stata di intensità lieve o moderata. La frequenza segnalata della nicturia è stata simile per placebo ed empagliflozin (<1%).

##### Infezioni delle vie urinarie

La frequenza complessiva delle infezioni delle vie urinarie segnalate come evento avverso è risultata simile nei pazienti trattati con empagliflozin 25 mg e con placebo (7,0% e 7,2%) ed è risultata più alta nei pazienti trattati con empagliflozin 10 mg (8,8%). In modo simile al placebo, le infezioni delle vie urinarie osservate con empagliflozin sono state segnalate più frequentemente nei pazienti con una storia di infezioni delle vie urinarie croniche o ricorrenti. L'intensità (lieve, moderata, severa) delle infezioni delle vie urinarie è risultata simile nei pazienti trattati con empagliflozin e nei pazienti ai quali è stato somministrato placebo. Le infezioni delle vie urinarie sono state segnalate con maggiore frequenza nelle donne trattate con empagliflozin rispetto alle donne alle quali è stato somministrato placebo; negli uomini non sono state trovate differenze.

##### Deplezione volumica

La frequenza complessiva della deplezione volumica (compresi i termini predefiniti di diminuzione della pressione arteriosa (ambulatoriale), diminuzione della pressione sistolica, disidratazione, ipotensione, ipovolemia, ipotensione ortostatica e sincope) è risultata simile nei pazienti trattati con empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 0,6%, empagliflozin 25 mg: 0,4% e con placebo 0,3%). La frequenza degli eventi di deplezione volumica è risultata aumentata nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni trattati con empagliflozin 10 mg (2,3%) o empagliflozin 25 mg (4,3%) rispetto ai pazienti ai quali è stato somministrato placebo (2,1%).

##### Creatininemia aumentata/velocità di filtrazione glomerulare diminuita

La frequenza complessiva di pazienti che hanno presentato un aumento della creatininemia e una diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare è risultata simile per empagliflozin e placebo (creatininemia aumentata: empagliflozin 10 mg 0,6%, empagliflozin 25 mg 0,1%, placebo 0,5%; velocità di filtrazione glomerulare diminuita: empagliflozin 10 mg 0,1%, empagliflozin 25 mg 0%, placebo 0,3%). Gli aumenti iniziali della creatinina e le diminuzioni iniziali delle velocità di filtrazione glomerulare nei pazienti trattati con empagliflozin sono risultati generalmente di natura transitoria durante il trattamento continuo oppure reversibili dopo l'interruzione del trattamento con questo medicinale. Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

#### 4.9 Sovradosaggio

##### Sintomi

In studi clinici controllati dosi singole fino a 800 mg di empagliflozin (equivalenti a 32 volte la dose massima

giornaliera raccomandata) somministrate a volontari sani e dosi giornaliere multiple fino a 100 mg di empagliflozin (equivalenti a 4 volte la dose massima giornaliera raccomandata) somministrate a pazienti con diabete di tipo 2 non hanno mostrato alcuna tossicità. Empagliflozin ha aumentato l'escrezione urinaria di glucosio determinando un aumento del volume urinario. L'aumento osservato del volume urinario non è risultato dose-dipendente e non è clinicamente significativo. Non c'è esperienza con dosi superiori a 800 mg nell'uomo.

#### Terapia

In caso di sovradosaggio è necessario avviare un trattamento adeguato allo stato clinico del paziente. La rimozione di empagliflozin per emodialisi non è stata studiata.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati nel diabete, altri farmaci ipoglicemizzanti, escluse le insuline, codice ATC: A10BK03

#### Meccanismo d'azione

Empagliflozin è un inibitore reversibile, molto potente (IC50 di 1,3 nmol), competitivo e selettivo e del co-transportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2). Empagliflozin non inibisce altri trasportatori del glucosio importanti per il trasporto del glucosio nei tessuti periferici ed è 5.000 volte più selettivo per SGLT2 che per SGLT1, il trasportatore principale responsabile dell'assorbimento di glucosio nell'intestino. SGLT2 è abbondantemente espresso a livello renale, mentre l'espressione in altri tessuti è assente o molto ridotta. È responsabile, quale trasportatore principale, del riassorbimento del glucosio dal filtrato glomerulare nella circolazione. Nei pazienti con diabete di tipo 2 e iperglicemia, viene filtrata e riassorbita una quantità maggiore di glucosio. Empagliflozin migliora il controllo glicemico nei pazienti con diabete di tipo 2 riducendo il riassorbimento renale di glucosio. La quantità di glucosio rimossa dal rene tramite il meccanismo glicosurico è dipendente dalla concentrazione di glucosio nel sangue e dalla GFR. L'inibizione del SGLT2 nei pazienti con diabete di tipo 2 e iperglicemia causa un aumento di escrezione di glucosio nell'urina. Inoltre, l'inizio della terapia con empagliflozin aumenta l'escrezione del sodio che porta a diuresi osmotica e alla riduzione del volume intravascolare. Nei pazienti con diabete di tipo 2, l'escrezione urinaria del glucosio aumenta immediatamente dopo la prima dose di empagliflozin e persiste per l'intero intervallo di 24 ore prima della dose successiva. L'aumentata escrezione urinaria di glucosio è rimasta costante al termine del periodo di trattamento di 4 settimane, con una media di 78 g/die circa. L'aumentata escrezione urinaria di glucosio ha causato una riduzione immediata dei livelli plasmatici di glucosio nei pazienti con diabete di tipo 2. Empagliflozin migliora i livelli plasmatici di glucosio a digiuno e post-prandiali. Il meccanismo d'azione di empagliflozin è indipendente dalla funzione delle cellule beta e dall'azione dell'insulina e questo contribuisce a ridurre il rischio di ipoglicemia. Sono stati notati miglioramenti dei marker surrogate della funzionalità delle cellule beta, compreso il modello HOMA-β (HOMA-β, Homeostasis Model Assessment). Inoltre, l'escrezione urinaria di glucosio determina una perdita di calorie, associata a perdita di grasso corporeo e riduzione del peso.

La glicosuria osservata con empagliflozin è accompagnata da diuresi che può contribuire ad una riduzione moderata e sostenuta della pressione arteriosa. La glicosuria, la natriuresi e la diuresi osmotica osservate con empagliflozin potrebbero contribuire al miglioramento degli esiti cardiovascolari.

#### Efficacia e sicurezza clinica

Il miglioramento del controllo glicemico e la riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare sono parte integrante del trattamento del diabete di tipo 2. L'efficacia glicemica e gli esiti cardiovascolari sono stati valutati su un totale di 14.663 pazienti con diabete di tipo 2 trattati in 12 studi clinici in doppio cieco, controllati verso placebo e con controllo attivo; di questi, 9.295 pazienti hanno ricevuto empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 4.165 pazienti; empagliflozin 25 mg: 5.130 pazienti). Cinque studi hanno avuto una durata di 24 settimane; le estensioni di tali studi ed altri studi hanno determinato un'esposizione dei pazienti ad empagliflozin per un periodo fino a 102 settimane. Il trattamento con empagliflozin in monoterapia e in associazione con metformina, pioglitazone, sulfanilurea, inibitori della DPP-4 e insulina ha determinato miglioramenti clinicamente rilevanti nell'emoglobina glicata (HbA1c), nella glicemia a digiuno, nel peso corporeo e nella pressione sistolica e diastolica. La somministrazione di empagliflozin 25 mg ha consentito ad una maggiore percentuale di pazienti di raggiungere l'obiettivo dell'HbA1c inferiore al 7%; inoltre, una percentuale minore di pazienti ha dovuto ricorrere a terapia ipoglicemizzante di emergenza rispetto a empagliflozin 10 mg e al placebo. Un livello basale di HbA1c più elevato è risultato associato a una maggiore riduzione della HbA1c. Inoltre, empagliflozin in aggiunta alla terapia standard ha ridotto la mortalità cardiovascolare nei pazienti con diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare accertata.

#### Monoterapia

L'efficacia e la sicurezza di empagliflozin come monoterapia sono state valutate in uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo e con controllo attivo, della durata di 24 settimane, in pazienti che non avevano mai ricevuto un trattamento antidiabetico. Il trattamento con empagliflozin ha determinato una riduzione statisticamente significativa (p<0,0001) dell'HbA1c rispetto al placebo (Tabella 2) e una riduzione clinicamente significativa del glucosio plasmatico a digiuno.

In un'analisi prespecificata condotta su pazienti (N=201) con valori di HbA1c al basale ≥8,5%, il trattamento ha determinato una riduzione dell'HbA1c rispetto al basale pari a -1,44% con empagliflozin 10 mg, a -1,43% con empagliflozin 25 mg e a -1,04% con sitagliptin, e ha determinato un aumento di 0,01% con il placebo.

Nell'estensione di questo studio, condotta in doppio cieco e controllata con placebo, le riduzioni di HbA1c, del peso corporeo e della pressione arteriosa sono state sostenute fino alla settimana 76.

**Tabella 2:** Risultati di efficacia di uno studio di 24 settimane con empagliflozin come monoterapia controllato con placebo<sup>a</sup>

	Placebo	Jardiance		Sitagliptin 100 mg
		10 mg	25 mg	
N	228	224	224	223
<b>HbA1c (%)</b>				
Valore basale (media)	7,91	7,87	7,86	7,85
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-0,74* (-0,90; -0,57)	-0,85* (-1,01; -0,69)	-0,73 (-0,88; -0,59) <sup>3</sup>
N	208	204	202	200
<b>Pazienti (%) con livello basale di HbA1c ≥7% che hanno raggiunto HbA1c &lt;7%<sup>2</sup></b>	12,0	35,3	43,6	37,5
N	228	224	224	223
<b>Peso corporeo (kg)</b>				
Valore basale (media)	78,23	78,35	77,80	79,31
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-1,93* (-2,4; -1,38)	-2,15* (-2,70; -1,60)	0,52 (-0,04; 1,00) <sup>3</sup>
N	228	224	224	223
<b>Pressione Arteriosa Sistolica (mmHg)<sup>4</sup></b>				

Valore basale (media)	130,4	133,0	129,9	132,5
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-2,6* (-5,2; -0,0)	-3,4* (-6,0; -0,9)	0,8 (-1,4; 3,1) <sup>3</sup>

<sup>a</sup> Analisi effettuate sui soggetti che hanno completato lo studio (Full Analysis Set) utilizzando il metodo dell'ultima osservazione effettuata (LOCF, Last Observation Carried Forward) prima della terapia ipoglicemizzante di emergenza

<sup>1</sup> Media aggiustata per il valore basale

<sup>2</sup> Non valutato per la significatività statistica come risultato di una procedura di analisi confirmatoria sequenziale

<sup>3</sup> IC 95%

<sup>4</sup> LOCF, valori successivi alla terapia antipertensiva di emergenza censurati (censored)

\*valore di p <0,0001

#### Terapia di associazione

##### Empagliflozin in aggiunta a metformina, sulfanilurea, pioglitazone

Empagliflozin in aggiunta a metformina, a metformina e sulfanilurea, o a pioglitazone con o senza metformina, ha determinato riduzioni statisticamente significative (p<0,0001) dell'HbA1c e del peso corporeo rispetto al placebo (Tabella 3). Inoltre, ha determinato una riduzione clinicamente significativa del glucosio plasmatico a digiuno e della pressione sistolica e diastolica rispetto al placebo. Nelle estensioni di questi studi, condotte in doppio cieco e controllate con placebo, le riduzioni di HbA1c, del peso corporeo e della pressione arteriosa si sono mantenute fino alla settimana 76.

**Tabella 3:** Risultati di efficacia di studi di 24 settimane con empagliflozin controllati con placebo<sup>a</sup>

	IN AGGIUNTA ALLA TERAPIA CON METFORMINA		
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
<b>HbA1c (%)</b>			
Valore basale (media)	7,90	7,94	7,86
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	-0,13	-0,70	-0,77
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-0,57* (-0,72; -0,42)	-0,64* (-0,79; -0,48)
N	184	199	191
<b>Pazienti (%) con livello basale di HbA1c ≥7% che hanno raggiunto HbA1c &lt;7%<sup>2</sup></b>	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
<b>Peso corporeo (kg)</b>			
Valore basale (media)	79,73	81,59	82,21
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	-0,45	-2,08	-2,46
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-1,63* (-2,17; -1,08)	-2,01* (-2,56; -1,46)
N	207	217	213
<b>Pressione Arteriosa Sistolica (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Valore basale (media)	128,6	129,6	130,0
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	-0,4	-4,5	-5,2
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 95%)		-4,1* (-6,2; -2,1)	-4,8* (-6,9; -2,7)
	IN AGGIUNTA ALLA TERAPIA CON METFORMINA E CON SULFANILUREA		
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
<b>HbA1c (%)</b>			
Valore basale (media)	8,15	8,07	8,10
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	-0,17	-0,82	-0,77
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-0,64* (-0,79; -0,49)	-0,59* (-0,74; -0,44)
N	216	209	202
<b>Pazienti (%) con livello basale di HbA1c ≥7% che hanno raggiunto HbA1c &lt;7%<sup>2</sup></b>	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
<b>Peso corporeo (kg)</b>			
Valore basale (media)	76,23	77,08	77,50
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	-0,39	-2,16	-2,39
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-1,76* (-2,25; -1,28)	-1,99* (-2,48; -1,50)
N	225	225	216
<b>Pressione Arteriosa Sistolica (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Valore basale (media)	128,8	128,7	129,3
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	-1,4	-4,1	-3,5
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 95%)		-2,7 (-4,6; -0,8)	-2,1 (-4,0; -0,2)
	IN AGGIUNTA ALLA TERAPIA CON PIOGLITAZONE +/- METFORMINA		
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	165	165	168
<b>HbA1c (%)</b>			
Valore basale (media)	8,16	8,07	8,06
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	-0,11	-0,59	-0,72
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-0,48* (-0,69; -0,27)	-0,61* (-0,82; -0,40)



N	155	151	160
<b>Pazienti (%) con livello basale di HbA1c ≥7% che hanno raggiunto HbA1c &lt;7%<sup>2</sup></b>	7,7	24	30
<b>N</b>	165	165	168
<b>Peso corporeo (kg)</b>			
Valore basale (media)	78,1	77,97	78,93
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	0,34	-1,62	-1,47
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-1,95* (-2,64; -1,27)	-1,81* (-2,49; -1,13)
<b>N</b>	165	165	168
<b>Pressione Arteriosa Sistolica (mmHg)<sup>3</sup></b>			
Valore basale (media)	125,7	126,5	126
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	0,7	-3,1	-4,0
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 95%)		-3,9 (-6,23; -1,50)	-4,7 (-7,08; -2,37)

<sup>1</sup>Analisi effettuate sui soggetti che hanno completato lo studio (Full Analysis Set) utilizzando il metodo dell'ultima osservazione effettuata (LOCF, Last Observation Carried Forward) prima della terapia ipoglicemizzante di emergenza

<sup>2</sup>Media aggiustata per il valore basale

<sup>3</sup>Non valutato per la significatività statistica come risultato di una procedura di analisi confirmatoria sequenziale

<sup>4</sup>LOCF, valori successivi alla terapia antipertensiva di emergenza censurati (censored)

\* valore di p < 0,0001

#### In associazione con metformina in pazienti naïve al medicinale

Uno studio con disegno fattoriale della durata di 24 settimane è stato condotto per valutare l'efficacia e la sicurezza di empagliflozin in pazienti naïve al medicinale. Il trattamento con empagliflozin in associazione con metformina (5 mg e 500 mg; 5 mg e 1.000 mg; 12,5 mg e 500 mg e 12,5 mg e 1.000 mg somministrati due volte al giorno) ha ottenuto miglioramenti statisticamente significativi nell'HbA1c (Tabella 4), e ha portato a riduzioni superiori nella glicemia a digiuno (rispetto ai singoli componenti) e nel peso corporeo (rispetto alla metformina).

**Tabella 4:** Risultati di efficacia a 24 settimane che confrontano empagliflozin in associazione con metformina rispetto ai singoli componenti<sup>1</sup>

	EMPAGLIFLOZIN 10 MG <sup>b</sup>			EMPAGLIFLOZIN 25 MG <sup>b</sup>			METFORMINA <sup>c</sup>	
	+ met 1.000 mg <sup>d</sup>	+ met 2.000 mg <sup>d</sup>	No met	+ met 1.000 mg <sup>d</sup>	+ met 2.000 mg <sup>d</sup>	No met	1.000 mg	2.000 mg
<b>N</b>	169	171	172	170	170	167	171	170
<b>HbA1c (%)</b>								
Basale (media)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Variazione dal basale <sup>1</sup>	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Confronto vs. empa (IC 95%) <sup>2</sup>	-0,63* (-0,86; -0,40)	-0,72* (-0,96; -0,49)		-0,57* (-0,81; -0,34)	-0,72* (-0,95; -0,48)			
Confronto vs. met (IC 95%) <sup>2</sup>	-0,79* (-1,03; -0,56)	-0,33* (-0,56; -0,09)		-0,75* (-0,98; -0,51)	-0,33* (-0,56; -0,10)			

Met = metformina; empa = empagliflozin

<sup>1</sup>Media aggiustata per il valore basale

<sup>2</sup>Analisi effettuate sui soggetti che hanno completato lo studio (Full Analysis Set) utilizzando un approccio basato sui casi osservati (OC)

<sup>3</sup>Somministrato in due dosi giornaliere egualmente suddivise quando somministrato insieme a metformina

<sup>4</sup>Somministrata in due dosi giornaliere egualmente suddivise

\*p ≤ 0,0062 per HbA1c

#### Empagliflozin in pazienti non controllati adeguatamente con metformina e linagliptin

In pazienti non controllati adeguatamente con metformina e linagliptin 5 mg, il trattamento con empagliflozin 10 mg o 25 mg ha determinato riduzioni statisticamente significative (p < 0,0001) dell'HbA1c e del peso corporeo rispetto al placebo (Tabella 5). Inoltre, ha portato a riduzioni clinicamente significative della glicemia a digiuno e della pressione sistolica e diastolica rispetto al placebo.

**Tabella 5** Risultati di efficacia di uno studio controllato con placebo della durata di 24 settimane in pazienti non adeguatamente controllati con metformina e linagliptin 5 mg

	In aggiunta a metformina e linagliptin 5 mg		
	Placebo <sup>5</sup>	Empagliflozin <sup>6</sup>	
		10 mg	25 mg
<b>N</b>	106	109	110
<b>HbA1c (%)<sup>3</sup></b>			
Valore basale (media)	7,96	7,97	7,97
Variazione rispetto al valore basale <sup>1</sup>	0,14	-0,65	-0,56
Differenza rispetto al placebo (IC 95%)		-0,79* (-1,02; -0,55)	-0,70* (-0,93; -0,46)
<b>N</b>	100	100	107
<b>Pazienti (%) con valore basale di HbA1c ≥7% che hanno raggiunto HbA1c &lt;7%<sup>2</sup></b>	17,0	37,0	32,7
<b>N</b>	106	109	110
<b>Peso corporeo (kg)<sup>2</sup></b>			
Valore basale (media)	82,3	88,4	84,4
Variazione rispetto al valore basale <sup>1</sup>	-0,3	-3,1	-2,5
Differenza rispetto al placebo (IC 95%)		-2,8* (-3,5; -2,1)	-2,2* (-2,9; -1,5)
<b>N</b>	106	109	110
<b>Pressione Arteriosa Sistolica (mmHg)<sup>4</sup></b>			
Valore basale (media)	130,1	130,4	131,0
Variazione rispetto al valore basale <sup>1</sup>	-1,7	-3,0	-4,3
Differenza rispetto al placebo (IC 95%)		-1,3 (-4,2; 1,7)	-2,6 (-5,5; 0,4)

<sup>1</sup>Media aggiustata per il valore basale

<sup>2</sup>Non valutato per la significatività statistica; non parte della procedura di analisi sequenziale per gli endpoint secondari

<sup>3</sup>Il modello basato sulle misure ripetute con modelli misti (MMRM, mixed model repeated measures) sui soggetti che hanno completato lo studio (Full Analysis Set) utilizzando un approccio basato sui casi osservati (OC) comprendeva HbA1c basale, eGFR (MDRO) basale, regione geografica, visita, trattamento e interazione trattamento per visita. Per quanto riguarda il peso, è stato incluso il peso al basale.

<sup>4</sup>Il modello MMRM comprendeva pressione arteriosa sistolica basale e HbA1c basale come covariate lineari e eGFR basale, regione geografica, trattamento, visita e interazione visita per trattamento come effetti fissi.

<sup>5</sup>I pazienti randomizzati al gruppo placebo hanno ricevuto placebo più linagliptin 5 mg con metformina come terapia di base

<sup>6</sup>I pazienti randomizzati al gruppo empagliflozin 10 mg o 25 mg hanno ricevuto empagliflozin 10 mg o 25 mg e linagliptin 5 mg con metformina come terapia di base

\* Valore p < 0,0001

In un sottogruppo prespecificato di pazienti con HbA1c basale pari o superiore a 8,5%, la riduzione dal valore basale di HbA1c è stata -1,3% con empagliflozin 10 mg o 25 mg a 24 settimane (p < 0,0001) rispetto al placebo.

*Dati a 24 mesi su empagliflozin come terapia aggiuntiva alla terapia con metformina rispetto a glimepiride* In uno studio di confronto dell'efficacia e della sicurezza di empagliflozin 25 mg rispetto a glimepiride (fino a 4 mg al giorno) condotto su pazienti con controllo glicemico inadeguato che assumevano solo metformina, il trattamento giornaliero con empagliflozin ha determinato una maggiore riduzione dell'HbA1c (Tabella 6) e una riduzione clinicamente significativa del glucosio plasmatico a digiuno rispetto a glimepiride. Empagliflozin ha determinato una riduzione statisticamente significativa del peso corporeo, della pressione sistolica e diastolica e degli eventi ipoglicemici rispetto a glimepiride (2,5% per empagliflozin, 24,2% per glimepiride, p < 0,0001).

**Tabella 6:** Risultati di efficacia a 104 settimane di uno studio di confronto di empagliflozin con glimepiride come terapia aggiuntiva alla metformina<sup>1</sup>

	Empagliflozin 25 mg	Glimepiride <sup>5</sup>
<b>N</b>	765	780
<b>HbA1c (%)</b>		
Valore basale (media)	7,92	7,92
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	-0,66	-0,55
Differenza rispetto a glimepiride <sup>1</sup> (IC 97,5%)	-0,11* (-0,20; -0,01)	
<b>N</b>	690	715
<b>Pazienti (%) con livello basale di HbA1c ≥7% che hanno raggiunto HbA1c &lt;7%<sup>2</sup></b>	33,6	30,9
<b>N</b>	765	780
<b>Peso corporeo (kg)</b>		
Valore basale (media)	82,52	83,03
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	-3,12	1,34
Differenza rispetto a glimepiride <sup>1</sup> (IC 97,5%)	-4,46** (-4,87; -4,05)	
<b>N</b>	765	780
<b>Pressione Arteriosa Sistolica (mmHg)<sup>2</sup></b>		
Valore basale (media)	133,4	133,5
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	-3,1	2,5
Differenza rispetto a glimepiride <sup>1</sup> (IC 97,5%)	-5,6** (-7,0; -4,2)	

<sup>1</sup>Analisi effettuate sui soggetti che hanno completato lo studio (Full Analysis Set) utilizzando il metodo dell'ultima osservazione effettuata (LOCF, Last Observation Carried Forward) prima della terapia ipoglicemizzante di emergenza

<sup>2</sup>Fino a 4 mg di glimepiride

<sup>3</sup>Media aggiustata per il valore basale

<sup>4</sup>LOCF, valori successivi alla terapia antipertensiva di emergenza censurati (censored)

\* valore di p < 0,0001 per la non inferiorità e valore di p = 0,0153 per la superiorità

\*\* valore di p < 0,0001

#### Aggiunta alla terapia con insulina

##### Empagliflozin in aggiunta a dosi multiple giornaliere di insulina

L'efficacia e la sicurezza di empagliflozin in aggiunta a dosi multiple giornaliere di insulina, con o senza metformina concomitante, sono state valutate in uno studio in doppio cieco controllato verso placebo della durata di 52 settimane. Durante le 18 settimane iniziali e le 12 settimane finali dello studio, la dose di insulina è stata mantenuta stabile, mentre tra le settimane 19 e 40 il dosaggio è stato regolato per raggiungere un livello di glucosio pre-prandiale <100 mg/dl [5,5 mmol/l] e un livello di glucosio post-prandiale <140 mg/dl [7,8 mmol/l]. Alla settimana 18, empagliflozin ha indotto miglioramenti statisticamente significativi nell'HbA1c rispetto al placebo (Tabella 7). Alla settimana 52, il trattamento con empagliflozin ha determinato una diminuzione dell'HbA1c, un risparmio di insulina rispetto al placebo, una riduzione del glucosio plasmatico a digiuno, oltre a una diminuzione del peso corporeo statisticamente significativi.

**Tabella 7** Risultati di efficacia a 18 settimane e a 52 settimane di uno studio controllato verso placebo con empagliflozin in aggiunta a dosi multiple giornaliere di insulina, con o senza metformina

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
<b>N</b>	188	186	189
<b>HbA1c (%) alla settimana 18</b>			
Valore basale (media)	8,33	8,39	8,29
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	-0,50	-0,94	-1,02
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-0,44* (-0,61; -0,27)	-0,52* (-0,69; -0,35)
<b>N</b>	115	119	118
<b>HbA1c (%) alla settimana 52<sup>2</sup></b>			
Valore basale (media)	8,25	8,40	8,37
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	-0,81	-1,18	-1,27
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-0,38*** (-0,62; -0,13)	-0,46* (-0,70; -0,22)
<b>N</b>	113	118	118
<b>Pazienti (%) con livello basale di HbA1c ≥7% che hanno raggiunto HbA1c &lt;7% alla settimana 52</b>	26,5	39,8	45,8
<b>N</b>	115	118	117
<b>Dose di insulina (UI/giorno) alla settimana 52<sup>2</sup></b>			
Valore basale (media)	89,94	88,57	90,38
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	10,16	1,33	-1,06
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-8,83* (-15,69; -1,97)	-11,22** (-18,09; -4,36)
<b>N</b>	115	119	118
<b>Peso corporeo (kg) alla settimana 52<sup>2</sup></b>			
Valore basale (media)	96,34	96,47	95,37
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	0,44	-1,95	-2,04
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-2,39* (-3,54; -1,24)	-2,48* (-3,63; -1,33)



<sup>1</sup> Media aggiustata per il valore basale

<sup>2</sup> Settimane 19-40: regime treat-to-target per l'aggiustamento della dose di insulina per raggiungere i livelli target di glucosio predefiniti (pre prandiale <100 mg/dl (5,5 mmol/l), post prandiale <140 mg/dl (7,8 mmol/l))

\* valore di p < 0,0001

\*\* valore di p = 0,0003

\*\*\* valore di p = 0,0005

† valore di p = 0,0040

### Empagliflozin in aggiunta a insulina basale

L'efficacia e la sicurezza di empagliflozin in aggiunta a insulina basale, con o senza metformina e/o sulfanilurea, sono state valutate in uno studio in doppio cieco controllato verso placebo della durata di 78 settimane. Durante le 18 settimane iniziali la dose di insulina è stata mantenuta stabile, ma è stata regolata per raggiungere un livello di glucosio plasmatico a digiuno <110 mg/dl nelle 60 settimane successive. Alla settimana 18, empagliflozin ha mostrato miglioramenti statisticamente significativi nell'HbA1c (Tabella 8). Alla settimana 78, empagliflozin ha mostrato una diminuzione statisticamente significativa dell'HbA1c e un risparmio di insulina rispetto al placebo. Inoltre, empagliflozin ha determinato una riduzione del glucosio plasmatico a digiuno, del peso corporeo e della pressione arteriosa.

**Tabella 8** Risultati di efficacia a 18 settimane e a 78 settimane di uno studio controllato verso placebo con empagliflozin in aggiunta a insulina basale con o senza metformina o una sulfanilurea<sup>1</sup>

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
<b>N</b>	125	132	117
<b>HbA1c (%) alla settimana 18</b>			
Valore basale (media)	8,10	8,26	8,34
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	-0,01	-0,57	-0,71
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-0,56* (-0,78; -0,33)	-0,70* (-0,93; -0,47)
<b>N</b>	112	127	110
<b>HbA1c (%) alla settimana 78</b>			
Valore basale (media)	8,09	8,27	8,29
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	-0,02	-0,48	-0,64
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-0,46* (-0,73; -0,19)	-0,62* (-0,90; -0,34)
<b>N</b>	112	127	110
<b>Insulina basale: dose alla settimana 78 (UI/day)</b>			
Valore basale (media)	47,84	45,13	48,43
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	5,45	-1,21	-0,47
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-6,66*** (-11,56; -1,77)	-5,92*** (-11,00; -0,85)

<sup>1</sup> Analisi effettuate sui soggetti che hanno completato lo studio (Full Analysis Set) utilizzando il metodo dell'ultima osservazione effettuata (LOCF, Last Observation Carried Forward) prima della terapia ipoglicemizzante di emergenza

<sup>1</sup> media aggiustata per il valore basale

\* valore di p < 0,0001

\*\* valore di p < 0,0025

### Pazienti con compromissione renale, dati controllati verso placebo per 52 settimane

L'efficacia e la sicurezza di empagliflozin in aggiunta alla terapia anti-diabetica è stata valutata nei pazienti con compromissione renale in uno studio in doppio cieco controllato verso placebo della durata di 52 settimane. Il trattamento con empagliflozin ha determinato una riduzione statisticamente significativa dell'HbA1c (Tabella 9) e un miglioramento clinicamente significativo del glucosio plasmatico a digiuno rispetto al placebo alla settimana 24. I miglioramenti di HbA1c, peso corporeo e pressione arteriosa si sono mantenuti fino a 52 settimane.

**Tabella 9** Risultati di efficacia a 24 settimane in uno studio controllato verso placebo con empagliflozin in pazienti con diabete di tipo 2 e compromissione renale<sup>1</sup>

	Placebo	eGFR da >60 a <90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>		eGFR da >30 a <60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	
		Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Placebo
<b>N</b>	95	98	97	187	187
<b>HbA1c (%)</b>					
Valore basale (media)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 95%)		-0,52* (-0,72; -0,32)	-0,68* (-0,88; -0,49)		-0,42* (-0,56; -0,28)
<b>N</b>	89	94	91	178	175
<b>Pazienti (%) con livello basale di HbA1c &gt;=7% che hanno raggiunto HbA1c &lt;7%<sup>2</sup></b>	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
<b>N</b>	95	98	97	187	187
<b>Peso corporeo (kg)<sup>3</sup></b>					
Valore basale (media)	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 95%)		-1,43 (-2,09; -0,77)	-2,00 (-2,66; -1,34)		-0,91 (-1,41; -0,41)
<b>N</b>	95	98	97	187	187
<b>Pressione Arteriosa Sistolica (mmHg)<sup>2</sup></b>					
Valore basale (media)	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 95%)		-3,57 (-6,86; -0,29)	-5,12 (-8,41; -1,82)		-4,28 (-6,88; -1,68)

<sup>1</sup> Analisi effettuate sui soggetti che hanno completato lo studio (Full Analysis Set) utilizzando il metodo dell'ultima osservazione effettuata (LOCF, Last Observation Carried Forward) prima della terapia ipoglicemizzante di emergenza

<sup>2</sup> Non valutato per la significatività statistica come risultato di una procedura di analisi confermativa sequenziale

\* p<0,0001

### Esito cardiovascolare

Lo studio in doppio cieco, controllato con placebo EMPA-REG OUTCOME ha confrontato dosi raggruppate di empagliflozin 10 mg e 25 mg con placebo in aggiunta alla terapia standard in pazienti con diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare accertata. Sono stati trattati 7.020 pazienti in totale (empagliflozin 10 mg: 2.345, empagliflozin 25 mg: 2.342, placebo: 2.333) seguiti per un periodo mediano di 3,1 anni. L'età media era 63 anni, l'HbA1c media era 8,1% e il 71,5% dei pazienti era di sesso maschile. Al basale, il 74% dei pazienti era in terapia con metformina, il 48% con insulina e il 43% con una sulfanilurea. Circa metà dei pazienti (52,2%) presentava una eGFR di 60-90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, il 17,8% di 45-60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e il 7,7% di 30-45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Alla settimana 12 è stato osservato un miglioramento della media aggiustata (ES, errore standard) dell'HbA1c rispetto al basale pari allo 0,11% (0,02) nel gruppo placebo, allo 0,65% (0,02) e allo 0,71% (0,02) nei gruppi empagliflozin 10 e 25 mg. Dopo le prime 12 settimane, il controllo della glicemia è stato ottimizzato in maniera indipendente dal trattamento oggetto di studio. Pertanto l'effetto è risultato attenuato alla settimana 94, con un miglioramento della media aggiustata (ES) dell'HbA1c pari allo 0,08% (0,02) nel gruppo placebo, allo 0,50% (0,02) e allo 0,55% (0,02) nei gruppi empagliflozin 10 e 25 mg. Empagliflozin si è dimostrato superiore nel ridurre l'endpoint primario composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale rispetto al placebo. L'effetto del trattamento è stato determinato da una significativa riduzione della morte cardiovascolare in assenza di variazioni significative dell'infarto miocardico non fatale o dell'ictus non fatale. La riduzione della morte cardiovascolare è risultata sovrapponibile per empagliflozin 10 mg e 25 mg (Figura 1) ed è stata confermata da un miglioramento della sopravvivenza totale (Tabella 10). L'efficacia nella prevenzione della mortalità cardiovascolare non è stata stabilita in modo definitivo negli utilizzatori degli inibitori della DPP-4 o nei pazienti di etnia nera, in quanto questi gruppi di pazienti sono stati rappresentati in maniera limitata nello studio EMPA-REG OUTCOME.

**Tabella 10** Effetto del trattamento per l'endpoint primario composito, le sue componenti e la mortalità<sup>1</sup>

	Placebo	Empagliflozin <sup>2</sup>
<b>N</b>	2.333	4.687
<b>Tempo al primo evento di morte CV, IM non fatale o ictus non fatale N (%)</b>	282 (12,1)	490 (10,5)
Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95,02%)*		0,86 (0,74, 0,99)
Valore della p per la superiorità		0,0382
<b>Morte CV N (%)</b>	137 (5,9)	172 (3,7)
Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95%)		0,62 (0,49, 0,77)
Valore della p		<0,0001
<b>IM non fatale N (%)</b>	121 (5,2)	213 (4,5)
Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95%)		0,87 (0,70, 1,09)
Valore della p		0,2189
<b>Ictus non fatale N (%)</b>	60 (2,6)	150 (3,2)
Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95%)		1,24 (0,92, 1,67)
Valore della p		0,1638
<b>Mortalità per tutte le cause N (%)</b>	194 (8,3)	269 (5,7)
Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95%)		0,68 (0,57, 0,82)
Valore della p		<0,0001
<b>Mortalità non CV N (%)</b>	57 (2,4)	97 (2,1)
Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95%)		0,84 (0,60, 1,16)

CV = cardiovascolare, IM = infarto miocardico

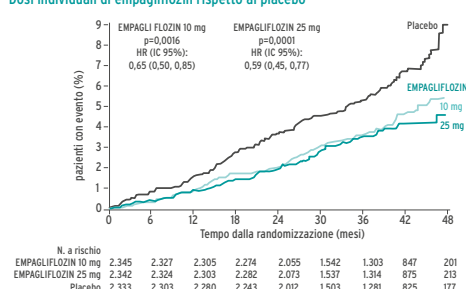
<sup>1</sup> Set di pazienti trattati (TS, treated set), ossia i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio

<sup>2</sup> Dosi raggruppate di empagliflozin 10 mg e 25 mg

\* Poiché i dati dello studio sono stati inclusi in un'analisi preliminare (interim analysis), è stato applicato un intervallo di confidenza bilaterale al 95,02%, che corrisponde a un valore di p inferiore allo 0,0498 per significatività.

**Figura 1** Tempo all'evento di morte cardiovascolare nello studio EMPA-REG OUTCOME

### Dosi individuali di empagliflozin rispetto al placebo



### Glicemia a digiuno

In quattro studi controllati verso placebo, il trattamento con empagliflozin in monoterapia o in aggiunta a metformina, pioglitazone o metformina più una sulfanilurea ha determinato variazioni medie del glucosio plasmatico a digiuno dal valore basale rispetto al placebo pari a -20,5 mg/dl [-11,4 mmol/l] per empagliflozin 10 mg e pari a -23,2 mg/dl [-1,29 mmol/l] per empagliflozin 25 mg rispetto

al placebo (7,4 mg/dl [0,41 mmol/l]). Questo effetto è stato osservato dopo 25 settimane e si è mantenuto per 76 settimane.

**Glucosio post-prandiale a 2 ore** Il trattamento con empagliflozin in aggiunta a metformina o a metformina e sulfanilurea ha determinato una riduzione clinicamente significativa del glucosio post-prandiale a 2 ore (test di tolleranza al pasto) a 24 settimane (in aggiunta a metformina: placebo +5,9 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -46,0 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -44,6 mg/dl, in aggiunta a metformina e sulfanilurea: placebo -2,3 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -35,7 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -36,6 mg/dl).

**Pazienti con livello basale di HbA1c elevato >10%** In un'analisi pre-specificata di dati aggregati di tre studi di fase III, il trattamento con empagliflozin 25 mg in aperto in pazienti con iperglicemia severa (N=184, valore basale medio di HbA1c 11,15%) ha determinato una riduzione clinicamente significativa dell'HbA1c del 3,27% alla settimana 24 rispetto al basale; in questi studi non sono stati inclusi i bracci con placebo o empagliflozin 10 mg.

**Peso corporeo** In un'analisi pre-specificata dei dati aggregati di 4 studi controllati verso placebo, il trattamento con empagliflozin ha determinato una riduzione del peso corporeo (-0,24 con placebo, -2,04 kg con empagliflozin 10 mg e -2,26 kg con empagliflozin 25 mg) alla settimana 24 che è stato mantenuto fino alla settimana 52 (-0,16 kg con placebo, -1,96 kg con empagliflozin 10 mg e -2,25 kg con empagliflozin 25 mg).

**Pressione arteriosa** L'efficacia e la sicurezza di empagliflozin è stata valutata in uno studio in doppio cieco controllato verso placebo della durata di 12 settimane in pazienti con diabete di tipo 2 e ipertensione in trattamento con diversi tipi di anti-diabetici e fino a 2 terapie antipertensive. Il trattamento con empagliflozin una volta al giorno ha determinato un miglioramento statisticamente significativo dell'HbA1c e della pressione sistolica e diastolica media nelle 24 ore determinata dal monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa (Tabella 11). Il trattamento con empagliflozin ha consentito una riduzione della pressione arteriosa sistolica (PAS) e della pressione arteriosa diastolica (PAD) da seduto.

**Tabella 1** Risultati di efficacia a 12 settimane in uno studio controllato verso placebo con empagliflozin in pazienti con diabete di tipo 2 e pressione arteriosa non controllata\*

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
<b>HbA1c (%) alla settimana 12<sup>1</sup></b>			
Valore basale (media)	7,90	7,87	7,92
Variazioni rispetto al valore basale <sup>2</sup>	0,03	-0,59	-0,62
Differenza rispetto al placebo <sup>2</sup> (IC 95%)		-0,62* (-0,72; -0,52)	-0,65* (-0,75; -0,55)
<b>PAS nelle 24 ore alla settimana 12<sup>3</sup></b>			
Valore basale (media)	131,72	131,34	131,18
Variazioni rispetto al valore basale <sup>4</sup>	0,48	-2,95	-3,68
Differenza rispetto al placebo <sup>4</sup> (IC 95%)		-3,44* (-4,78; -2,09)	-4,16* (-5,50; -2,83)
<b>PAD nelle 24 ore alla settimana 12<sup>3</sup></b>			
Valore basale (media)	75,16	75,13	74,64
Variazioni rispetto al valore basale <sup>5</sup>	0,32	-1,04	-1,40
Differenza rispetto al placebo <sup>5</sup> (IC 95%)		-1,36** (-2,15; -0,56)	-1,72* (-2,51; -0,93)

\* Analisi effettuate sui soggetti che hanno completato lo studio (Full Analysis Set)

<sup>1</sup> Last Observation Carried Forward (LOCF), valori successivi alla terapia antidiabetica di emergenza censurati (censored)

<sup>2</sup> Media aggiustata per valore basale di HbA1c, valore basale di eGFR, regione geografica e numero di medicinali antipertensivi

<sup>3</sup> Last Observation Carried Forward (LOCF), valori successivi alla terapia antidiabetica di emergenza o alla modificazione della terapia antipertensiva di emergenza censurati (censored)

<sup>4</sup> Media aggiustata per valore basale di pressione arteriosa sistolica (PAS), valore basale di HbA1c, valore basale di eGFR, regione geografica e numero di medicinali antipertensivi

<sup>5</sup> Media aggiustata per valore basale di pressione arteriosa diastolica (PAD), valore basale di HbA1c, valore basale di eGFR, regione geografica e numero di medicinali antipertensivi

\* valore di p < 0,0001

\*\* valore di p < 0,001

In un'analisi pre-specificata di dati aggregati di 4 studi controllati verso placebo, il trattamento con empagliflozin ha determinato una riduzione della pressione arteriosa sistolica (empagliflozin 10 mg: -3,9 mmHg; empagliflozin 25 mg: -4,3 mmHg) rispetto al placebo (-0,5 mmHg) e della pressione arteriosa diastolica (empagliflozin 10 mg: -1,8 mmHg; empagliflozin 25 mg: -2,0 mmHg) rispetto al placebo (-0,5 mmHg) alla settimana 24; tali riduzioni sono perdurate fino alla settimana 52.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Jardiance in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il diabete mellito di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

#### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

**Absorbimento** La farmacocinetica di empagliflozin è stata ampiamente caratterizzata in volontari sani e in pazienti con diabete di tipo 2. Dopo la somministrazione orale, empagliflozin è stato assorbito rapidamente, con concentrazioni plasmatiche di picco raggiunte 1,5 ore ( $t_{max}$  mediano) dopo l'assunzione della dose. In seguito le concentrazioni plasmatiche si sono ridotte in maniera bifasica con una fase di distribuzione rapida e una fase terminale relativamente lenta. L'AUC plasmatica media allo stato stazionario e la  $C_{max}$  erano di 1.870 nmol.h e 259 nmol/l con empagliflozin 10 mg e di 4.740 nmol.h e 687 nmol/l con empagliflozin 25 mg una volta al giorno. L'esposizione sistemica a empagliflozin è aumentata in modo proporzionale alla dose. I parametri farmacocinetici relativi alla singola dose e allo stato stazionario di empagliflozin sono risultati simili, suggerendo una farmacocinetica lineare in funzione del tempo. Non sono emerse differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di empagliflozin tra volontari sani e pazienti con diabete di tipo 2. La somministrazione di empagliflozin 25 mg dopo l'assunzione di un pasto ad elevato contenuto di calorie e di grassi ha determinato un'esposizione leggermente inferiore; l'AUC è diminuita di circa il 16% e la  $C_{max}$  è diminuita di circa il 37% rispetto alla condizione di digiuno. L'effetto del cibo osservato sulla farmacocinetica di empagliflozin non è stato considerato clinicamente rilevante; pertanto empagliflozin può essere somministrato con o senza cibo.

**Distribuzione** Il volume di distribuzione apparente allo stato stazionario è stato stimato a circa 73,8 l in base all'analisi di farmacocinetica sulla popolazione. In seguito a somministrazione di una soluzione orale di [<sup>14</sup>C]-empagliflozin a volontari sani, la diffusione nei globuli rossi era di circa il 37% e il legame con le proteine plasmatiche era dell'86%.

**Biotrasformazione** Non sono stati rilevati metaboliti primari di empagliflozin nel plasma umano; i metaboliti più abbondanti sono tre coniugati glucuronidici (2-, 3- e 6-O glucuronide). L'esposizione sistemica di ogni metabolita è risultata inferiore al 10% di tutto il materiale correlato al medicinale. Gli studi *in vitro* mostrano che la via metabolica primaria di empagliflozin nell'uomo è la glucuronidazione da parte delle uridina 5'-difosoglucuroniltransferasi UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 e UGT1A9.

**Eliminazione** In base all'analisi farmacocinetica sulla popolazione, l'emivita di eliminazione terminale apparente di empagliflozin è stimata a 12,4 ore, mentre la clearance orale apparente è di 10,6 l/ora. La variabilità tra i soggetti e la variabilità residua per la clearance orale di empagliflozin sono risultate del 39,1% e del 35,8%, rispettivamente. Con la monosomministrazione giornaliera, le concentrazioni plasmatiche di empagliflozin allo stato stazionario sono state raggiunte entro la quinta dose. Allo stato stazionario è stato osservato un accumulo fino al 22% relativamente all'AUC plasmatica, in modo coerente con l'emivita. In seguito a somministrazione di una soluzione orale di [<sup>14</sup>C]-empagliflozin a volontari sani, circa il 96% della radioattività correlata al medicinale è stata eliminata nelle feci (41%) o nelle urine (54%). La maggior parte della radioattività correlata al medicinale rilevata nelle feci è risultata quella rappresentata dal medicinale non modificato, e circa la metà della radioattività correlata al medicinale escreta nelle urine è risultata quella del medicinale non modificato.

**Popolazioni speciali Compromissione renale** Nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa (eGFR <30 - <90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e nei pazienti con insufficienza renale o con patologia renale terminale (ESRD, end stage renal disease), l'AUC di empagliflozin è aumentata rispettivamente di circa il 18%, 20%, 66% e 48% rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale.

I livelli plasmatici di picco di empagliflozin sono risultati simili nei soggetti con compromissione renale moderata e con insufficienza renale/ESRD rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale. I livelli plasmatici di picco di empagliflozin sono risultati più alti di circa il 20% nei soggetti con compromissione renale lieve e severa rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale. L'analisi di farmacocinetica sulla popolazione ha mostrato che la clearance orale apparente di empagliflozin diminuiva con la diminuzione di eGFR, comportando un aumento dell'esposizione al medicinale.

**Compromissione epatica** Nei soggetti con compromissione epatica lieve, moderata e severa in base alla classificazione Child Pugh, l'AUC di empagliflozin è aumentata rispettivamente di circa il 23%, il 47% e il 75%, mentre la  $C_{max}$  è aumentata rispettivamente di circa il 4%, il 23% e il 48%, rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale.

**Indice di massa corporea** Nell'analisi farmacocinetica di popolazione, l'indice di massa corporea non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di empagliflozin. In questa analisi, l'AUC stimata era inferiore rispettivamente del 5,82%, del 10,4% e del 17,3% nei soggetti con BMI di 30, 35 e 45 kg/m<sup>2</sup>, rispetto ai soggetti con indice di massa corporea di 25 kg/m<sup>2</sup>.

**Sesso** Nell'analisi farmacocinetica di popolazione, il sesso non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di empagliflozin.

**Razza** Nell'analisi farmacocinetica di popolazione, l'AUC stimata è risultata superiore del 13,5% nei soggetti asiatici con indice di massa corporea di 25 kg/m<sup>2</sup> rispetto ai soggetti non asiatici con indice di massa corporea di 25 kg/m<sup>2</sup>.

**Anziani** Nell'analisi farmacocinetica di popolazione, l'età non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di empagliflozin.

**Popolazione pediatrica** Non sono stati condotti studi per caratterizzare la farmacocinetica di empagliflozin 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 sicurezza farmacologica, genotossicità, fertilità e prime fasi dello sviluppo embrionale. In studi di tossicità a lungo termine condotti su roditori e cani, segni di tossicità sono stati osservati ad esposizioni uguali o superiori a 10 volte la dose clinica di empagliflozin. Gran parte della tossicità è risultata coerente con i meccanismi di farmacologia secondaria relativi alla perdita di glucosio nelle urine e agli squilibri elettrolitici, compresi la diminuzione del peso e del grasso corporeo, l'aumento dell'assunzione di cibo, la diarrea, la disidratazione, la diminuzione del glucosio sierico e l'aumento di altri parametri sierici che riflettono un aumento del metabolismo proteico e della gluconeogenesi, variazioni urinarie come poliuria e glicosuria, e variazioni microscopiche come la mineralizzazione a livello dei reni e di alcuni tessuti molli e vascolari. L'evidenza a livello microscopico degli effetti sul rene osservati in alcune specie comprendeva dilatazione tubulare e mineralizzazione pelvica e tubulare con un'esposizione superiore di circa 4 volte l'AUC clinica di empagliflozin associata alla dose di 25 mg. Empagliflozin non è genotossico. In uno studio di 2 anni sulla cancerogenicità, empagliflozin non ha aumentato l'incidenza dei tumori nei ratti femmina fino alla dose giornaliera massima di 700 mg/kg/giorno, che corrisponde a circa 72 volte l'esposizione AUC clinica massima ad empagliflozin. Nel ratto maschio sono state osservate lesioni proliferative vascolari benigne (emangiomi) del linfonodo mesenterico correlate al trattamento alle dosi più elevate, ma non a 300 mg/kg/giorno, che corrisponde a circa 26 volte l'esposizione clinica massima ad empagliflozin. È stata osservata una maggiore incidenza di tumori delle cellule interstiziali del testicolo nel ratto alla dose di 300 mg/kg/giorno e a dosi superiori, ma non a 100 mg/kg/giorno, che corrisponde a circa 18 volte l'esposizione clinica massima ad empagliflozin. Entrambi i tumori sono comuni nei ratti e la loro rilevanza per l'uomo è improbabile. Empagliflozin non ha aumentato l'incidenza dei tumori nei topi femmina a dosi fino a 1.000 mg/kg/giorno che corrisponde a circa 62 volte l'esposizione clinica massima ad empagliflozin. Empagliflozin ha indotto tumori renali nei topi maschi alla dose di 1.000 mg/kg/giorno, ma non a 300 mg/kg/giorno, che corrisponde a circa 11 volte l'esposizione clinica massima ad empagliflozin. Il meccanismo di azione di questi tumori dipende dalla predisposizione naturale del topo maschio alle patologie renali e dal fatto che la via metabolica non riflette quella dell'uomo. I tumori renali nel topo maschio sono considerati non rilevanti per l'uomo. Ad esposizioni sufficientemente in eccesso rispetto a quelle nell'uomo in seguito a dosi terapeutiche, empagliflozin non ha comportato effetti avversi sulla fertilità o sulle prime fasi dello sviluppo embrionale. Empagliflozin somministrato durante il periodo di organogenesi non è risultato teratogeno. Solo a dosi tossiche per la madre empagliflozin ha causato deformazione delle ossa degli arti nel ratto e ha aumentato le perdite embrionari nel coniglio. In studi di tossicità pre- e postnatale nel ratto, è stata osservata una riduzione dell'aumento di peso nella prole ad esposizioni della madre pari a circa 4 volte l'esposizione clinica massima ad empagliflozin. Non è stato rilevato un effetto simile con un'esposizione sistemica equivalente all'esposizione clinica massima ad empagliflozin. La rilevanza di tale risultato per gli effetti sull'uomo non è chiara. In uno studio di tossicità su ratti in fase giovanile, quando empagliflozin è stato somministrato a partire dal giorno 21 post-natale fino al giorno 90 post-natale, è stata osservata una dilatazione da minima a lieve, non avversa, dei tubuli e delle pelvi renali, nei ratti giovani solo alla dose di 100 mg/kg/giorno, equivalente all'incirca a 11 volte la dose clinica massima di 25 mg. Questi risultati erano assenti dopo un periodo di convalescenza senza farmaco della durata di 13 settimane.

#### 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

**6.1 Elenco degli eccipienti** Nucleo della compressa Lattosio monoidrato, Cellulosa microcristallina, Idrossipropilcellulosa, Croscarmellosa sodica, Silice anidra colloidale, Magnesio stearato

Rivestimento con film Ipromellosa, Titanio diossido (E171), Talco, Macrogol (400), 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 medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore** Blister perforati divisibili per dose unitaria di PVC/alluminio. Confezioni da 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 e 100 x 1 compresse rivestite con film. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento** Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Str. 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Germania

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

Jardiance 10 mg compresse rivestite con film	Jardiance 25 mg compresse rivestite con film
EU/1/14/930/010	EU/1/14/930/001
EU/1/14/930/011	EU/1/14/930/002
EU/1/14/930/012	EU/1/14/930/003
EU/1/14/930/013	EU/1/14/930/004
EU/1/14/930/014	EU/1/14/930/005
EU/1/14/930/015	EU/1/14/930/006
EU/1/14/930/016	EU/1/14/930/007
EU/1/14/930/017	EU/1/14/930/008
EU/1/14/930/018	EU/1/14/930/009

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

Data della prima autorizzazione: 22 maggio 2014

#### 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

04/2017

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

**Jardiance 10 mg e 25 mg**  
compresse rivestite con film – 28 compresse

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

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

**Classe di rimborsabilità A**

Prezzo €62,34

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

Synjardy 5 mg/850 mg compresse rivestite con film  
Synjardy 5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film  
Synjardy 12,5 mg/850 mg compresse rivestite con film  
Synjardy 12,5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Synjardy 5 mg/850 mg compresse rivestite con film  
Ogni compressa contiene 5 mg di empagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.  
Synjardy 5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film  
Ogni compressa contiene 5 mg di empagliflozin e 1.000 mg di metformina cloridrato.  
Synjardy 12,5 mg/850 mg compresse rivestite con film  
Ogni compressa contiene 12,5 mg di empagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.  
Synjardy 12,5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film  
Ogni compressa contiene 12,5 mg di empagliflozin e 1.000 mg di metformina cloridrato.  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compresa).  
Synjardy 5 mg/850 mg compresse rivestite con film Compresse rivestite con film, ovali, di colore bianco-giallastro, biconvesse, con "S5" e il logo Boehringer Ingelheim impressi su un lato e "850" impresso sull'altro lato (lunghezza della compressa: 19,2 mm, larghezza della compressa: 9,4 mm).  
Synjardy 5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film Compresse rivestite con film, ovali, di colore giallo-brunastro, biconvesse, con "S5" e il logo Boehringer Ingelheim impressi su un lato e "1000" impresso sull'altro lato (lunghezza della compressa: 21,1 mm, larghezza della compressa: 9,7 mm).  
Synjardy 12,5 mg/850 mg compresse rivestite con film Compresse rivestite con film, ovali, di colore bianco-rosato, biconvesse, con "S12" e il logo Boehringer Ingelheim impressi su un lato e "850" impresso sull'altro lato (lunghezza della compressa: 19,2 mm, larghezza della compressa: 9,4 mm).  
Synjardy 12,5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film Compresse rivestite con film, ovali, di colore marrone scuro-viola, biconvesse, con "S12" e il logo Boehringer Ingelheim impressi su un lato e "1000" impresso sull'altro lato (lunghezza della compressa: 21,1 mm, larghezza della compressa: 9,7 mm).

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

**4.1 Indicazioni terapeutiche** Synjardy è indicato per il trattamento degli adulti con diabete mellito di tipo 2 in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico:

- in pazienti non sufficientemente controllati con la massima dose tollerata di metformina in monoterapia
- in associazione con altri medicinali per il trattamento del diabete in pazienti non sufficientemente controllati con metformina e questi medicinali
- in pazienti già in trattamento con l'associazione di empagliflozin e metformina in compresse distinte.

Per i risultati degli studi riguardanti le associazioni, gli effetti sul controllo della glicemia e gli eventi cardiovascolari e le popolazioni studiate, vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1.

**4.2 Posologia e modo di somministrazione** **Posologia Adulti con normale funzione renale (GFR ≥ 90 mL/min)** La dose raccomandata è una compressa due volte al giorno. Il dosaggio deve essere personalizzato in base all'attuale regime terapeutico del paziente, all'efficacia e alla tollerabilità, usando la dose giornaliera raccomandata di 10 mg o 25 mg di empagliflozin, senza superare la massima dose giornaliera raccomandata di metformina.

Per i pazienti non sufficientemente controllati con metformina (in monoterapia o in associazione con altri medicinali per il trattamento del diabete) Nei pazienti non sufficientemente controllati con metformina, da sola o in associazione con altri medicinali per il trattamento del diabete, la dose iniziale raccomandata di Synjardy deve fornire empagliflozin 5 mg due volte al giorno (dose giornaliera pari a 10 mg) e la dose di metformina deve essere simile alla dose che si sta già assumendo. Nei pazienti che tollerano una dose giornaliera totale di empagliflozin di 10 mg e che necessitano di un maggiore controllo glicemico, la dose giornaliera totale di empagliflozin può essere aumentata a 25 mg. Quando Synjardy viene usato in associazione con una sulfanilurea e/o con insulina, può essere necessaria una dose inferiore di sulfanilurea e/o di insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Per i pazienti che passano dalla terapia con compresse distinte di empagliflozin e metformina I pazienti che passano dalla terapia con compresse distinte di empagliflozin (dose giornaliera totale pari a 10 mg o 25 mg) e metformina a Synjardy devono ricevere la stessa dose giornaliera di empagliflozin e metformina che stanno assumendo, o la dose di metformina più vicina alla dose terapeutica appropriata. Per le diverse dosi di metformina, Synjardy è disponibile in dosaggi da 5 mg di empagliflozin più 850 mg di metformina cloridrato, 5 mg di empagliflozin più 1.000 mg di metformina cloridrato, 12,5 mg di empagliflozin più 850 mg di metformina cloridrato e 12,5 mg di empagliflozin più 1.000 mg di metformina cloridrato.

#### Popolazioni speciali

**Compromissione renale** Non è raccomandato un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve. La GFR deve essere valutata prima di iniziare il trattamento con medicinali contenenti metformina e, successivamente, almeno una volta all'anno. Nei pazienti con aumentato rischio di ulteriore progressione della compromissione renale e negli anziani, la funzione renale deve essere valutata con maggior frequenza, ad es. ogni 3-6 mesi. Qualora non fosse disponibile un dosaggio adeguato di Synjardy, i singoli monocomponenti devono essere utilizzati al posto dell'associazione a dose fissa.

**Tabella 1:** Posologia per i pazienti con compromissione renale

GFR mL/min	Metformina	Empagliflozin
60-89	La massima dose giornaliera è 3.000 mg. Una riduzione della dose può essere presa in considerazione a fronte del peggioramento della funzione renale.	La massima dose giornaliera è 25 mg.
45-59	La massima dose giornaliera è 2.000 mg. La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.	Empagliflozin non deve essere iniziato. La dose deve essere aggiustata o mantenuta a una massima dose giornaliera di 10 mg.
30-44	La massima dose giornaliera è 1.000 mg. La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.	Empagliflozin non è raccomandato.
<30	Metformina è controindicata.	Empagliflozin non è raccomandato.

**Compromissione epatica** Questo medicinale non deve essere usato in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

**Anziani** A causa del meccanismo d'azione, la riduzione della funzionalità renale riduce l'efficacia glicemica di empagliflozin. Poiché la metformina è escreta dai reni e i pazienti anziani hanno una maggiore probabilità di avere una funzionalità renale ridotta, Synjardy deve essere usato con cautela in tali pazienti. Il monitoraggio della funzionalità renale è necessario per prevenire l'acidosi lattica associata a metformina, in particolare nei pazienti anziani (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni è necessario considerare un aumento del rischio di deplezione volumica (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). A causa dell'esperienza terapeutica limitata con empagliflozin nei pazienti di età pari o superiore a 85 anni, non è raccomandato l'inizio della terapia in questa popolazione (vedere paragrafo 4.4).

**Popolazione pediatrica** La sicurezza e l'efficacia di Synjardy nei bambini e negli adolescenti di età compresa

tra 0 e 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

**Modo di somministrazione** Synjardy deve essere assunto due volte al giorno insieme ai pasti per ridurre le reazioni avverse gastrointestinali associate a metformina. Tutti i pazienti devono continuare il loro regime dietetico con una distribuzione adeguata dell'assunzione di carboidrati durante il giorno. I pazienti in sovrappeso devono proseguire la propria dieta a basso contenuto calorico.

Se si dimentica una dose, questa deve essere assunta appena il paziente se ne ricorda. Tuttavia, non si deve assumere una dose doppia alla stessa ora. In tal caso, la dose dimenticata deve essere saltata.

#### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Qualsiasi tipo di acidosi metabolica acuta (come acidosi lattica, chetoacidosi diabetica).
- Pre-coma diabetico.
- Insufficienza renale severa (GFR <30 mL/min).
- Condizioni acute che possano alterare la funzionalità renale, come disidratazione, infezione severa, shock.
- Malattia che può causare ipossia tissutale (in particolare malattia acuta o peggioramento della malattia cronica), come: scompenso cardiaco, insufficienza respiratoria, recente infarto del miocardio, shock.
- Compromissione epatica, intossicazione acuta da alcol, alcolismo (vedere paragrafo 4.5).

**4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego** **Generali** Synjardy non deve essere usato in pazienti con diabete di tipo 1.

**Chetoacidosi diabetica** Negli studi clinici e dopo l'immissione in commercio sono stati segnalati casi rari di chetoacidosi diabetica (DKA, *diabetic ketoacidosis*), inclusi casi potenzialmente letali, in pazienti trattati con inibitori del co-transportatore sodio-glucosio (sodium-glucose linked transporter-2, SGLT2), compreso empagliflozin. In alcuni dei casi segnalati, la presentazione della malattia è stata atipica, associata solo a un moderato aumento dei valori glicemici, inferiori a 14 mmol/L (250 mg/dL). Non è noto se è più probabile che la DKA si manifesti con dosi più elevate di empagliflozin. Il rischio di DKA deve essere considerato in presenza di sintomi non specifici come nausea, vomito, anoressia, dolore addominale, sete eccessiva, difficoltà di respirazione, stato confusionale, stanchezza o sonnolenza insolite. Se questi sintomi si manifestano, i pazienti devono essere valutati immediatamente per determinare l'eventuale presenza di DKA, a prescindere dal livello di glicemia. Il trattamento con empagliflozin deve essere sospeso immediatamente nei pazienti in cui si sospetta o è stata diagnosticata DKA. Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti ricoverati in ospedale per interventi di chirurgia maggiore o per gravi patologie mediche acute. In entrambi i casi, il trattamento con empagliflozin può essere ripreso dopo che le condizioni del paziente si sono stabilizzate. Prima di iniziare il trattamento con empagliflozin, si devono prendere in considerazione i fattori della storia clinica del paziente che potrebbero predisporre alla DKA. I pazienti che possono essere esposti a un rischio più elevato di DKA comprendono i pazienti con una bassa riserva funzionale delle cellule beta (ad es., i pazienti con diabete di tipo 2 con peptide C basso o diabete autoimmune latente dell'adulto (latent autoimmune diabetes in adults, LADA) o i pazienti con storia di pancreatite), pazienti con condizioni che comportano una ridotta assunzione di cibo o una severa disidratazione, pazienti per i quali le dosi di insulina sono state ridotte e pazienti che richiedono un incremento di insulina a causa di patologia medica acuta, intervento chirurgico o abuso di sostanze alcoliche. Gli inibitori del SGLT2 devono essere utilizzati con cautela in questi pazienti. Non si raccomanda di riprendere il trattamento con gli inibitori del SGLT2 in pazienti con precedente storia di chetoacidosi diabetica in corso di trattamento con inibitori del SGLT2, a meno che non sia stato identificato e risolto un altro chiaro fattore scatenante. Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di empagliflozin in pazienti con diabete di tipo 1; pertanto empagliflozin non deve essere utilizzato per il trattamento di pazienti affetti da diabete di tipo 1. Dati limitati provenienti da studi clinici suggeriscono che la DKA si manifesta con frequenza comune quando i pazienti affetti da diabete di tipo 1 sono trattati con gli inibitori del SGLT2.

**Acidosi lattica** L'acidosi lattica, una complicanza metabolica molto rara ma grave, insorge con maggior frequenza a causa del peggioramento acuto della funzione renale o di malattia cardiorespiratoria o sepsi. L'accumulo di metformina si manifesta con il peggioramento acuto della funzionalità renale e aumenta il rischio di acidosi lattica. In caso di disidratazione (diarrea o vomito severi, febbre o ridotta assunzione di liquidi), la somministrazione di metformina deve essere interrotta temporaneamente e si deve raccomandare al paziente di rivolgersi a un operatore sanitario. Deve essere prestata cautela nell'iniziare il trattamento con medicinali che possono compromettere in modo acuto la funzione renale (come antipertensivi, diuretici e FANS) in pazienti trattati con metformina. Altri fattori di rischio di acidosi lattica sono l'eccessivo consumo di alcol, la compromissione epatica, il diabete scarsamente controllato, la chetosi, il digiuno prolungato e qualsiasi altra condizione associata ad ipossia, nonché l'uso in concomitanza di medicinali che possono causare acidosi lattica (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). I pazienti e/o le persone che li assistono devono essere informati in merito al rischio di acidosi lattica. L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale, crampi muscolari, astenia e ipotermia seguiti da coma. In presenza di sintomi sospetti, il paziente deve interrompere l'assunzione di metformina e richiedere immediatamente assistenza medica. I risultati di laboratorio di valore diagnostico sono pH ematico ridotto (< 7,35), aumentati livelli di lattato plasmatico (> 5 mmol/L) e aumentato gap anionico e rapporto lattato/piruvato.

**Somministrazione di agenti di contrasto iodati** La somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati può portare a nefropatia indotta da mezzo di contrasto. Questo causa l'accumulo di metformina e aumenta il rischio di acidosi lattica. La somministrazione di metformina deve essere interrotta prima o nel momento in cui viene effettuata l'indagine di imaging e non deve essere ripresa finché non siano trascorsi almeno 48 ore dall'esame, a condizione che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile, vedere paragrafi 4.2 e 4.5.

**Funzione renale** La GFR deve essere valutata prima di iniziare il trattamento e, successivamente, a intervalli regolari, vedere paragrafo 4.2. Metformina è controindicata in pazienti con GFR < 30 mL/min e deve essere interrotta temporaneamente in presenza di condizioni patologiche che alterano la funzione renale, vedere paragrafo 4.3.

**Funzionalità cardiaca** I pazienti con insufficienza cardiaca sono esposti a un rischio maggiore di ipossia e insufficienza renale. Synjardy può essere usato nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica stabile insieme a un monitoraggio regolare della funzionalità cardiaca e renale. Synjardy è controindicato nei pazienti con insufficienza cardiaca acuta e instabile a causa del componente metformina (vedere paragrafo 4.3).

**Danno epatico** In studi clinici con empagliflozin sono stati segnalati casi di danno epatico. Non è stata determinata una relazione di causa-effetto tra empagliflozin e il danno epatico.

**Interventi chirurgici** Metformina deve essere interrotta al momento di un intervento chirurgico in anestesia generale, spinale o epidurale. La terapia può essere ripresa non prima delle 48 ore successive all'intervento chirurgico o al riavvio della nutrizione orale, sempre che la funzionalità renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile.

**Rischio di deplezione volumica** In base al meccanismo d'azione degli inibitori del SGLT2, la diuresi osmotica che accompagna la glicosuria terapeutica può provocare una modesta riduzione della pressione arteriosa (vedere paragrafo 5.1). Pertanto è necessario prestare attenzione nei pazienti per i quali la diminuzione della pressione arteriosa indotta da empagliflozin può costituire un rischio, ad esempio i pazienti con patologie cardiovascolari note, i pazienti sottoposti a terapia antipertensiva e con storia di ipotensione, o i pazienti di età pari o superiore a 75 anni. In caso di condizioni che possono causare perdita di liquidi (ad esempio patologie gastrointestinali) si raccomanda l'attento monitoraggio dello stato volumico (ad esempio tramite esame obiettivo, misurazione della pressione arteriosa, analisi di laboratorio tra cui ematocrito) e degli elettroliti nei pazienti che ricevono Synjardy. Un'interruzione temporanea del trattamento con Synjardy deve essere presa in considerazione fino alla correzione della perdita di liquidi.

**Infezioni delle vie urinarie** Negli studi raggruppati (pooled) in doppio cieco, controllati con placebo, della durata di 18-24 settimane, la frequenza complessiva delle infezioni delle vie urinarie segnalate come evento avverso è risultata maggiore nei pazienti trattati con empagliflozin 10 mg con metformina come



terapia di base, rispetto ai pazienti trattati con placebo o con empagliflozin 25 mg con metformina come terapia di base (vedere paragrafo 4.8). Le infezioni complicate delle vie urinarie (comprese infezioni delle vie urinarie gravi, pielonefrite o urosepsi) si sono verificate con una frequenza simile nei pazienti trattati con empagliflozin e nei pazienti trattati con placebo. Tuttavia, nei pazienti con infezioni complicate delle vie urinarie è necessario prendere in considerazione l'interruzione temporanea del trattamento.

**Amputazioni a carico degli arti inferiori** È stato osservato un aumento dei casi di amputazione a carico degli arti inferiori (principalmente delle dita dei piedi) in studi clinici a lungo termine, attualmente in corso, condotti con un altro inibitore del SGLT2. Non è noto se ciò costituisca un effetto di classe. Come per tutti i pazienti diabetici, è importante consigliare i pazienti di eseguire regolarmente la cura preventiva del piede.

**Ematocrito elevato** È stato osservato l'aumento dell'ematocrito in associazione al trattamento con empagliflozin (vedere paragrafo 4.8).

**Anziani** L'effetto di empagliflozin sull'escrezione urinaria del glucosio è associato a diuresi osmotica, che può influenzare lo stato di idratazione. I pazienti di età pari o superiore a 75 anni possono presentare un rischio aumentato di deplezione volumica. Pertanto si deve prestare particolare attenzione alla loro assunzione di liquidi in caso di somministrazione di medicinali che possono portare a deplezione volumica (ad es., diuretici, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, ACE, *angiotensin converting enzyme*). L'esperienza terapeutica nei pazienti di età pari o superiore a 85 anni è limitata. Pertanto non è raccomandato l'inizio della terapia in questa popolazione (vedere paragrafo 4.2).

**Insufficienza cardiaca** L'esperienza in soggetti con insufficienza cardiaca di classe NYHA (*New York Heart Association*) I e II è limitata, e non vi è esperienza negli studi clinici con empagliflozin in soggetti con insufficienza cardiaca di classe NYHA III e IV. Nello studio EMPA-REG OUTCOME, il 10,1% dei pazienti presentava insufficienza cardiaca al basale. La riduzione della morte cardiovascolare in questi pazienti è risultata essere coerente con quella riscontrata nell'intera popolazione dello studio.

**Analisi delle urine** A causa del meccanismo d'azione, i pazienti che assumono Synjardy risulteranno positivi al test del glucosio nelle urine.

**4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione** La co-somministrazione di dosi multiple di empagliflozin e metformina non altera in modo significativo la farmacocinetica di empagliflozin o di metformina in soggetti sani. Non sono stati effettuati studi d'interazione per Synjardy. Le seguenti informazioni riflettono i dati disponibili sui singoli principi attivi.

#### Empagliflozin

##### Interazioni farmacodinamiche

**Diuretici** Poiché contiene empagliflozin, Synjardy può aumentare l'effetto diuretici diuretici tiazidici e dei diuretici dell'ansa e può aumentare quindi il rischio di disidratazione e di ipotensione (vedere paragrafo 4.4).

**Insulina e secretagoghi dell'insulina** L'insulina e i secretagoghi dell'insulina, come le sulfaniluree, possono aumentare il rischio di ipoglicemia. Pertanto, può essere necessario somministrare una dose inferiore di insulina o di secretagoghi dell'insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia quando usati in associazione con empagliflozin (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

##### Interazioni farmacocinetiche

**Effetti di altri medicinali su empagliflozin** I dati *in vitro* suggeriscono che la via primaria del metabolismo di empagliflozin nell'uomo è la glucuronidazione da parte delle uridina 5' difosfo (UDP) glucuroniltransferasi (UGT) 1A3, 1A8, 1A9 e 2B7. Empagliflozin è un substrato dei trasportatori umani di captazione degli anioni (*organic anion transporter*, OAT) e *organic anion transporting polypeptide*, (OATP) OAT3, OATP1B1 e OATP1B3, ma non di OAT1 e del trasportatore umano di captazione dei cationi (*organic cation transporter*, OCT) OCT2. Empagliflozin è un substrato della glicoproteina P (P-gp) e della proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP, *breast cancer resistance protein*). La somministrazione concomitante di empagliflozin e probenecid, un inibitore degli enzimi UGT e OAT3, ha mostrato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di picco ( $C_{max}$ ) di empagliflozin pari al 26% e un aumento dell'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) pari al 53%. Queste variazioni non sono state considerate clinicamente rilevanti. L'effetto dell'induzione di UGT su empagliflozin non è stato studiato. La somministrazione concomitante con induttori noti degli enzimi UGT deve essere evitata a causa del rischio potenziale di riduzione dell'efficacia. Uno studio di interazione con gemfibrozil, un inibitore *in vitro* dei trasportatori OAT3 e OATP1B1/3, ha mostrato che la  $C_{max}$  di empagliflozin aumentava del 15% e l'AUC aumentava del 59% in seguito alla somministrazione concomitante. Queste variazioni non sono state considerate clinicamente rilevanti. L'inibizione dei trasportatori OATP1B1/3 tramite somministrazione concomitante con rifampicina ha causato un aumento della  $C_{max}$  di empagliflozin pari al 75% e un aumento della AUC di empagliflozin pari al 35%. Queste variazioni non sono state considerate clinicamente rilevanti. L'esposizione ad empagliflozin è risultata simile con e senza somministrazione concomitante di verapamil, un inibitore della P-gp, evidenziando che l'inibizione della P-gp non ha effetti clinicamente rilevanti su empagliflozin. Studi di interazione suggeriscono che la farmacocinetica di empagliflozin non è influenzata dalla somministrazione concomitante con metformina, glicemipiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatina, torasemide e idroclorotiazide.

##### Effetti di empagliflozin su altri medicinali

Sulla base di studi *in vitro*, empagliflozin non inibisce, inattiva o induce le isoforme del CYP450. Empagliflozin non inibisce UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 o UGT2B7. Pertanto, interazioni tra medicinali che coinvolgono le principali isoforme di CYP450 e di UGT e medicinali substrati di tali enzimi, somministrati contemporaneamente con empagliflozin, sono considerate improbabili. Empagliflozin non inibisce la P-gp a dosi terapeutiche. Sulla base di studi *in vitro*, si considera improbabile che empagliflozin causi interazioni con altri medicinali che sono substrati della P-gp. La somministrazione concomitante di empagliflozin e digossina, un substrato della P-gp, ha determinato un aumento della AUC della digossina pari al 6% e un aumento della  $C_{max}$  della digossina pari al 14%. Queste variazioni non sono state considerate clinicamente rilevanti. Empagliflozin non inibisce i trasportatori umani di captazione come OAT3, OATP1B1 e OATP1B3 *in vitro* a concentrazioni plasmatiche clinicamente rilevanti; pertanto sono considerate poco probabili interazioni con medicinali substrati di tali trasportatori di captazione. Studi di interazione condotti su volontari sani suggeriscono che empagliflozin non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di metformina, glicemipiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, simvastatina, warfarin, ramipril, digossina, diuretici e contraccettivi orali.

#### Metformina

##### Uso concomitante non raccomandato

**Alcol** L'intossicazione acuta da alcol è associata a un aumentato rischio di acidosi lattica, in particolare nei casi di digiuno, malnutrizione o compromissione epatica.

**Medicinali cationici** Le sostanze cationiche eliminate mediante secrezione tubulare renale (ad esempio cimetidina) possono interagire con metformina competendo per i medesimi sistemi di trasporto tubulare renale.

**Agenti di contrasto iodati** La somministrazione di metformina deve essere interrotta prima o nel momento in cui viene effettuata l'indagine di imaging e non deve essere ripresa finché non siano trascorse almeno 48 ore dall'esame, a condizione che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile, vedere paragrafi 4.2 e 4.4.

**Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso** Alcuni medicinali possono influire negativamente sulla funzione renale, aumentando quindi il rischio di acidosi lattica, ad es. FANS, compresi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi (COX) II, gli ACE inibitori, gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II e i diuretici, in particolare i diuretici dell'ansa. Quando questi medicinali vengono utilizzati in associazione a metformina, si rende necessario un attento monitoraggio della funzione renale. I glucocorticoidi (somministrati per via sistemica e locale), i beta-2-agonisti e i diuretici possiedono attività iperglicemizzante intrinseca. Il paziente ne deve essere informato e il monitoraggio del glucosio ematico deve essere effettuato con maggiore frequenza, particolarmente all'inizio del trattamento con tali medicinali. Se necessario, la dose del medicinale anti-iperlipidizzante deve essere regolata durante la terapia con un altro medicinale ed al momento della sua interruzione.

**Insulina e secretagoghi dell'insulina** L'insulina e i secretagoghi dell'insulina, come le sulfaniluree, possono aumentare il rischio di ipoglicemia. Pertanto, può essere necessario somministrare una dose inferiore di insulina o di secretagoghi dell'insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia quando usati in associazione con metformina (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

**4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento** **Gravidanza** Non vi sono dati relativi all'uso di Synjardy o di empagliflozin in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali mostrano che empagliflozin attraversa la placenta nelle ultime settimane di gestazione in quantità molto limitata, ma non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulle prime fasi di sviluppo embrionale. Tuttavia, gli studi su animali hanno mostrato effetti avversi sullo sviluppo postnatale. Dati limitati suggeriscono che l'uso di metformina in donne in

gravidanza non è associato a un rischio aumentato di malformazioni congenite. Gli studi condotti sugli animali con empagliflozin associato a metformina o con metformina in monoterapia hanno mostrato una tossicità riproduttiva a dosi elevate di sola metformina (vedere paragrafo 5.3). Quando la paziente pianifica una gravidanza, e durante la gravidanza, si raccomanda di non trattare il diabete con questo medicinale, ma di utilizzare l'insulina per mantenere i livelli di glucosio nel sangue più vicini possibile alla norma, per ridurre il rischio di malformazioni del feto associate a livelli anomali di glucosio nel sangue.

**Allattamento** Metformina è escreta nel latte materno. Non è stato mostrato alcun effetto su neonati/lattanti allattati da donne trattate. Non sono disponibili dati sull'escrezione di empagliflozin nel latte materno umano. Dati disponibili su animali hanno mostrato l'escrezione di empagliflozin e metformina nel latte. Un rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Questo medicinale non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

**Fertilità** Non sono stati condotti studi sull'effetto di Synjardy o di empagliflozin sulla fertilità umana. Gli studi condotti sugli animali con empagliflozin e metformina non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

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

Synjardy altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere invitati a prendere precauzioni per evitare l'ipoglicemia durante la guida di veicoli e l'uso di macchinari, in particolare quando Synjardy è usato in associazione con una sulfanilurea e/o con insulina.

#### 4.8 Effetti indesiderati

**Riassunto del profilo di sicurezza** La sicurezza di empagliflozin aggiunto a metformina è stata valutata in studi clinici su un totale di 12.245 pazienti con diabete di tipo 2, dei quali 8.199 sono stati trattati con empagliflozin aggiunto a metformina da sola o in associazione a una sulfanilurea, pioglitazone o insulina.

Studi in doppio cieco controllati verso placebo con esposizione da 18 a 24 settimane, hanno incluso 3.456 pazienti, dei quali 1.271 trattati con empagliflozin 10 mg aggiunto a metformina e 1.259 con empagliflozin 25 mg aggiunto a metformina. Gli eventi avversi più comuni segnalati negli studi clinici sono stati ipoglicemia in associazione con insulina e/o sulfanilurea, infezioni delle vie urinarie, infezioni del tratto genitale e aumento della minzione (vedere la descrizione dei singoli effetti indesiderati). Non sono state identificate reazioni avverse aggiuntive negli studi clinici con empagliflozin in aggiunta a metformina rispetto agli effetti indesiderati dei singoli componenti.

**Tabella delle reazioni avverse** Le reazioni avverse sono elencate per frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come molto comune ( $\geq 1/100$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), o molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 2** Reazioni avverse riportate negli studi controllati con placebo

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Infezioni ed infestazioni		Moniliasi vaginale, vulvovaginite, balanite e altre infezioni genitali <sup>1,2</sup> Infezioni delle vie urinarie <sup>1,2</sup>			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia (quando utilizzato con sulfanilurea o insulina) <sup>1</sup>	Sete <sup>2</sup>		Cetoacidosi diabetica <sup>3,4</sup>	Acidosi lattica <sup>3</sup> Carenza di vitamina B12 <sup>3,4</sup>
Patologie del sistema nervoso		Disturbi del gusto <sup>3</sup>			
Patologie vascolari			Deplezione volumica <sup>1,2</sup>		
Patologie gastrointestinali	Sintomi gastrointestinali <sup>3,5</sup>				
Patologie epatobiliari					Anomalie dei test di funzionalità epatica <sup>3</sup> Epatite <sup>3</sup>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito (generalizzato) <sup>2,3</sup>			Eritema <sup>3</sup> Orticaria <sup>3</sup>
Patologie renali e urinarie		Minzione aumentata <sup>1,2</sup>	Disuria <sup>2</sup>		
Esami diagnostici		Lipidi sierici aumentati <sup>2,c</sup>	Creatininemia aumentata/velocità di filtrazione glomerulare diminuita <sup>1</sup> Ematocrito aumentato <sup>2,d</sup>		

<sup>1</sup> Vedere i sottoparagrafi di seguito per informazioni aggiuntive

<sup>2</sup> Reazioni avverse identificate per empagliflozin in monoterapia

<sup>3</sup> Reazioni avverse identificate per metformina in monoterapia

<sup>4</sup> Il trattamento a lungo termine con metformina è stato associato a diminuzione dell'assorbimento di vitamina B12, che può causare in casi molto rari una carenza di vitamina B12 clinicamente significativa (ad esempio anemia megaloblastica)

<sup>5</sup> Sintomi gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita di appetito si verificano frequentemente all'inizio della terapia e si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi

<sup>c</sup> Derivato dall'esperienza dopo l'immissione in commercio

<sup>d</sup> Vedere paragrafo 4.4

<sup>e</sup> Gli aumenti percentuali medi dai valori basali rispettivamente per empagliflozin 10 mg e 25 mg rispetto al placebo sono risultati essere per il colesterolo totale del 5,0% e del 5,2% rispetto al 3,7%; per il colesterolo HDL del 4,6% e del 2,7% rispetto a -0,5%; per il colesterolo LDL del 9,1% e del 8,7% rispetto al 7,8%; per i trigliceridi del 5,4% e del 10,8% rispetto al 12,1%

<sup>f</sup> Le variazioni medie dell'ematocrito dai valori basali sono risultate essere rispettivamente del 3,6% e del 4,0% per empagliflozin 10 mg e 25 mg rispetto allo 0% per il placebo. Nello studio EMPA-REG OUTCOME, i valori dell'ematocrito sono tornati verso i valori basali dopo un periodo di follow-up di 30 giorni successivo alla sospensione del trattamento.

#### Descrizione di specifiche reazioni avverse

**Ipoglicemia** La frequenza dell'ipoglicemia dipendeva dalla terapia di base concomitante nei rispettivi studi ed è risultata simile per empagliflozin e placebo in aggiunta a metformina, in aggiunta a linagliptin e metformina, per l'associazione di empagliflozin con metformina in pazienti naïve al medicinale rispetto a quelli trattati con empagliflozin e metformina come componenti individuali e in aggiunta alla terapia standard. Una frequenza maggiore è stata rilevata con la somministrazione di empagliflozin in aggiunta a metformina e a sulfanilurea (empagliflozin 10 mg: 16,1%, empagliflozin 25 mg: 11,5% e placebo: 8,4%), o in aggiunta a metformina e insulina (empagliflozin 10 mg: 31,3%, empagliflozin 25 mg: 36,2% e placebo: 34,7%).

**Ipoglicemia grave (eventi che necessitano di assistenza)** La frequenza complessiva dei pazienti che hanno riportato episodi ipoglicemici gravi è risultata bassa ( $< 1\%$ ) e simile per empagliflozin e placebo in aggiunta a metformina e per l'associazione di empagliflozin con metformina in pazienti naïve al medicinale rispetto a quelli trattati con empagliflozin e metformina come componenti individuali e in aggiunta alla terapia standard. Gli episodi ipoglicemici gravi si sono verificati rispettivamente nello 0,5%, nello 0% e nello 0,5% dei pazienti trattati con empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg e placebo in aggiunta a metformina e insulina. Nessun paziente ha avuto episodi ipoglicemici gravi nell'associazione con metformina e una sulfanilurea e in aggiunta a linagliptin e metformina.

**Infezioni delle vie urinarie** La frequenza complessiva delle infezioni delle vie urinarie segnalate come

eventi avversi è risultata maggiore nei pazienti trattati con metformina che ricevevano empagliflozin 10 mg (8,8%) rispetto a empagliflozin 25 mg (6,6%) o placebo (7,8%). In modo simile al placebo, le infezioni delle vie urinarie osservate con empagliflozin sono state segnalate più frequentemente nei pazienti con una storia di infezioni delle vie urinarie croniche o ricorrenti. L'intensità (lieve, moderata, severa) delle infezioni delle vie urinarie è risultata simile rispetto al placebo. Le infezioni delle vie urinarie come evento avverso sono state segnalate più frequentemente per empagliflozin 10 mg rispetto al placebo nei pazienti di sesso femminile, ma non per empagliflozin 25 mg. Le frequenze delle infezioni delle vie urinarie erano ridotte per i pazienti di sesso maschile e risultavano bilanciate fra i gruppi di trattamento.

**Moniliasi vaginale, vulvovaginite, balanite e altre infezioni genitali** La moniliasi vaginale, la vulvovaginite, la balanite ed altre infezioni genitali sono state segnalate più frequentemente nei pazienti trattati con metformina che ricevevano empagliflozin 10 mg (4,0%) ed empagliflozin 25 mg (3,9%) rispetto al placebo (1,3%) e sono state segnalate più frequentemente per empagliflozin rispetto al placebo nelle pazienti di sesso femminile. La differenza nella frequenza è risultata meno evidente nei pazienti di sesso maschile. Le infezioni del tratto genitale sono state di intensità lieve e moderata; non sono state segnalate infezioni di intensità severa.

**Minzione aumentata** Come atteso dal meccanismo d'azione, la minzione aumentata (inclusi i termini MedDRA pollachiuria, poliuria e nicturia) è stata osservata con maggiore frequenza nei pazienti in trattamento di base con metformina che ricevevano empagliflozin 10 mg (3,0%) ed empagliflozin 25 mg (2,9%), rispetto ai pazienti trattati con placebo (1,4%) in aggiunta alla terapia di base con metformina. Nella maggior parte dei casi, la minzione aumentata è stata di intensità lieve o moderata. La frequenza segnalata della nicturia è stata paragonabile per placebo ed empagliflozin (<1%).

**Deplezione volemica** La frequenza complessiva della deplezione volemica (inclusi i termini MedDRA diminuzione della pressione arteriosa (ambulatoriale), diminuzione della pressione sistolica, disidratazione, ipotensione, ipovolemia, ipotensione ortostatica e sincope) nei pazienti in trattamento di base con metformina che ricevevano empagliflozin è risultata scarsa: 0,6% per empagliflozin 10 mg, 0,3% per empagliflozin 25 mg e 0,1% quando il placebo era aggiunto alla terapia di base con metformina. L'effetto di empagliflozin sull'escrezione urinaria del glucosio è associato alla diuresi osmotica, che può influenzare lo stato di idratazione dei pazienti di età pari o superiore ai 75 anni. Nei pazienti di età ≥75 anni sono stati segnalati eventi di deplezione volemica in un singolo paziente trattato con empagliflozin 25 mg in aggiunta alla terapia con metformina.

**Creatinemia aumentata/ velocità di filtrazione glomerulare diminuita** La frequenza complessiva di pazienti che hanno presentato un aumento della creatinemia e una diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare è risultata simile per empagliflozin e placebo quale aggiunta a metformina (creatinemia aumentata: empagliflozin 10 mg 0,5%, empagliflozin 25 mg 0,1%, placebo 0,4%; velocità di filtrazione glomerulare diminuita: empagliflozin 10 mg 0,1%, empagliflozin 25 mg 0%, placebo 0,2%). Gli aumenti iniziali della creatinina e le diminuzioni iniziali delle velocità di filtrazione glomerulare nei pazienti trattati con empagliflozin in aggiunta alla terapia con metformina sono risultati generalmente di natura transitoria durante il trattamento continuo oppure reversibili dopo l'interruzione del trattamento con questo medicinale.

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

**4.9 Sovradosaggio Sintomi Empagliflozin** In studi clinici controllati, dosi singole fino a 800 mg di empagliflozin (equivalenti a 32 volte la massima dose giornaliera raccomandata) somministrate a volontari sani e dosi giornaliere multiple fino a 100 mg di empagliflozin (equivalenti a 4 volte la massima dose giornaliera raccomandata) somministrate a pazienti con diabete di tipo 2 non hanno mostrato alcuna tossicità. Empagliflozin ha aumentato l'escrezione urinaria di glucosio determinando un aumento del volume urinario. L'aumento osservato del volume urinario non è risultato dose-dipendente e non è clinicamente significativo. Non c'è esperienza con dosi superiori a 800 mg nell'uomo.

**Metformina** Non è stata riscontrata ipoglicemia con dosi di metformina fino a 85 g, sebbene in tali circostanze si sia manifestata acidosi lattica. Un sovradosaggio elevato di metformina o i rischi concomitanti possono portare ad acidosi lattica. L'acidosi lattica è un'emergenza medica e deve essere trattata in ospedale.

**Trattamento** In caso di sovradosaggio è necessario avviare un trattamento adeguato allo stato clinico del paziente. Il metodo più efficace per rimuovere il lattato e la metformina è l'emodialisi. La rimozione di empagliflozin per emodialisi non è stata studiata.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

**5.1 Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: Medicinali usati nel diabete, associazioni di antidiabetici orali, codice ATC: A10BD20

**Meccanismo d'azione** Synjardy combina due medicinali anti-iperlipemicizzanti con meccanismi di azione complementari per migliorare il controllo glicemico nei pazienti con diabete di tipo 2: empagliflozin, un inibitore del co trasportatore sodio glucosio di tipo 2 (SGLT 2), e metformina cloridrato, che appartiene alla classe delle biguanidi.

**Empagliflozin** Empagliflozin è un inibitore reversibile, molto potente (IC<sub>50</sub> di 1,3 nmol), competitivo e selettivo di SGLT2. Empagliflozin non inibisce altri trasportatori del glucosio importanti per il trasporto del glucosio nei tessuti periferici ed è 5.000 volte più selettivo per SGLT2 che per SGLT1, il trasportatore principale responsabile dell'assorbimento di glucosio nell'intestino. SGLT2 è espresso abbondantemente a livello renale, mentre l'espressione in altri tessuti è assente o molto ridotta. È responsabile, quale trasportatore principale, del riassorbimento del glucosio dal filtrato glomerulare nella circolazione. Nei pazienti con diabete di tipo 2 e iperglicemia, viene filtrata e riassorbita una quantità maggiore di glucosio. Empagliflozin migliora il controllo glicemico nei pazienti con diabete di tipo 2 riducendo il riassorbimento renale di glucosio. La quantità di glucosio rimossa dal rene tramite il meccanismo glucosurico è dipendente dalla concentrazione di glucosio nel sangue e dalla velocità di filtrazione glomerulare. L'inibizione del SGLT2 nei pazienti con diabete di tipo 2 e iperglicemia causa un aumento dell'escrezione di glucosio nelle urine. Inoltre, l'inizio della terapia con empagliflozin aumenta l'escrezione del sodio che porta a diuresi osmotica e alla riduzione del volume intravascolare. Nei pazienti con diabete di tipo 2, l'escrezione urinaria di glucosio è aumentata immediatamente dopo la prima dose di empagliflozin ed è continuata per un intervallo di somministrazione di 24 ore. L'aumentata escrezione urinaria del glucosio è rimasta costante al termine del periodo di trattamento di 4 settimane, con una media di 78 g/die circa con empagliflozin 25 mg. L'aumentata escrezione urinaria di glucosio ha causato una riduzione immediata dei livelli plasmatici di glucosio nei pazienti con diabete di tipo 2. Empagliflozin migliora i livelli plasmatici di glucosio a digiuno e post-prandiali. Il meccanismo d'azione di empagliflozin è indipendente dalla funzione delle cellule beta e dall'azione dell'insulina e questo contribuisce a ridurre il rischio di ipoglicemia. Sono stati notati miglioramenti dei marker surrogati della funzionalità delle cellule beta, compreso il modello HOMA-β (Homeostasis Model Assessment, HOMA-β). Inoltre, l'escrezione urinaria di glucosio determina una perdita di calorie, associata a perdita di grasso corporeo e riduzione del peso. La glicosuria osservata con empagliflozin è accompagnata da lieve diuresi, che può contribuire ad una riduzione moderata e sostenuta della pressione arteriosa. La glicosuria, la natriuresi e la diuresi osmotica osservate con empagliflozin potrebbero contribuire al miglioramento degli esiti cardiovascolari.

**Metformina** Metformina è una biguanide con effetti anti-iperlipemicizzanti in grado di ridurre il livello di glucosio plasmatico sia basale sia postprandiale. Essa non stimola la secrezione di insulina e perciò non produce ipoglicemia. Metformina può agire secondo 3 meccanismi:

- riducendo la produzione di glucosio epatico tramite inibizione della gluconeogenesi e della glicogenolisi,
- nel muscolo, aumentando la sensibilità all'insulina, migliorando la captazione periferica e l'utilizzo del glucosio,
- ritardando l'assorbimento intestinale di glucosio.

Metformina stimola la sintesi di glicogeno intracellulare agendo sulla glicogeno sintetasi. Metformina aumenta la capacità di trasporto di tutti i tipi di trasportatori di membrana del glucosio (GLUT) conosciuti finora.

Nell'uomo, indipendentemente dall'azione sulla glicemia, metformina ha effetti favorevoli sul metabolismo lipidico. Ciò è stato osservato a dosi terapeutiche in studi clinici controllati a medio o a lungo termine: metformina riduce il colesterolo totale, il colesterolo LDL (Low Density Lipoprotein) e i livelli di trigliceridi.

**Efficacia e sicurezza clinica** Il miglioramento del controllo glicemico e la riduzione della morbidità e mortalità cardiovascolare sono parte integrante del trattamento del diabete di tipo 2.

L'efficacia glicemica e gli esiti cardiovascolari sono stati valutati su un totale di 10.366 pazienti con diabete di tipo 2 trattati in 9 studi clinici in doppio cieco, controllati verso placebo o con controllo attivo della durata di almeno 24 settimane; di questi, 2.950 pazienti hanno ricevuto empagliflozin 10 mg e 3.701 pazienti

hanno ricevuto empagliflozin 25 mg in aggiunta alla terapia con metformina. Di questi, 266 o 264 pazienti sono stati trattati rispettivamente con empagliflozin 10 mg o 25 mg in aggiunta a metformina più insulina. Il trattamento con empagliflozin in associazione con metformina con o senza altri medicinali antidiabetici (pioglitazone, sulfanilurea, inibitori dell'enzima DPP-4 (dipeptidil peptidasi) e insulina) ha determinato miglioramenti clinicamente rilevanti nell'emoglobina glicata (HbA1c), nella glicemia a digiuno (FPG, *fasting plasma glucose*), nel peso corporeo e nella pressione arteriosa sistolica e diastolica. La somministrazione di empagliflozin 25 mg ha consentito ad una maggiore proporzione di pazienti di raggiungere l'obiettivo dell'HbA1c inferiore al 7% e una proporzione minore di pazienti ha dovuto ricorrere a terapia anti-iperlipemicizzante di emergenza rispetto a empagliflozin 10 mg e al placebo. Nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni, sono state osservate riduzioni numericamente inferiori di HbA1c con il trattamento con empagliflozin. Un livello basale di HbA1c più elevato è risultato associato a una maggiore riduzione della HbA1c. Inoltre, empagliflozin in aggiunta alla terapia standard ha ridotto la mortalità cardiovascolare nei pazienti con diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare accertata.

**Empagliflozin in aggiunta a metformina, sulfanilurea, pioglitazone** Empagliflozin in aggiunta a metformina, metformina e sulfanilurea, o pioglitazone e metformina, ha determinato riduzioni statisticamente significative (p<0,0001) dell'HbA1c e del peso corporeo rispetto al placebo (Tabella 3). Inoltre, ha determinato una riduzione clinicamente significativa del glucosio plasmatico a digiuno e della pressione sistolica e diastolica rispetto al placebo. Nell'estensione di questi studi, condotte in doppio cieco e controllate con placebo, la riduzione di HbA1c, del peso corporeo e della pressione arteriosa si sono mantenute fino alla settimana 76.

**Tabella 3:** Risultati di efficacia di studi di 24 settimane con empagliflozin controllati con placebo

IN AGGIUNTA ALLA TERAPIA CON METFORMINA <sup>a</sup>			
	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
<b>HbA1c (%)</b>			
Valore basale (media)	7,90	7,94	7,86
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	-0,13	-0,70	-0,77
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79; -0,48)
N	184	199	191
<b>Pazienti (%) con livello basale di HbA1c ≥7% che hanno raggiunto HbA1c &lt;7%<sup>2</sup></b>	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
<b>Peso corporeo (kg)</b>			
Valore basale (media)	79,73	81,59	82,21
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	-0,45	-2,08	-2,46
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56; -1,46)
N	207	217	213
<b>Pressione Arteriosa Sistolica (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Valore basale (media)	128,6	129,6	130,0
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	-0,4	-4,5	-5,2
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 95%)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9; -2,7)
IN AGGIUNTA ALLA TERAPIA CON METFORMINA E CON SULFANILUREA <sup>a</sup>			
	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
<b>HbA1c (%)</b>			
Valore basale (media)	8,15	8,07	8,10
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	-0,17	-0,82	-0,77
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-0,64* (-0,79; -0,49)	-0,59* (-0,74; -0,44)
N	216	209	202
<b>Pazienti (%) con livello basale di HbA1c ≥7% che hanno raggiunto HbA1c &lt;7%<sup>2</sup></b>	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
<b>Peso corporeo (kg)</b>			
Valore basale (media)	76,23	77,08	77,50
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	-0,39	-2,16	-2,39
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48; -1,50)
N	225	225	216
<b>Pressione Arteriosa Sistolica (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Valore basale (media)	128,8	128,7	129,3
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	-1,4	-4,1	-3,5
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 95%)		-2,7 (-4,6; -0,8)	-2,1 (-4,0; -0,2)
IN AGGIUNTA ALLA TERAPIA CON PIOGLITAZONE E CON METFORMINA <sup>a</sup>			
	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	124	125	127
<b>HbA1c (%)</b>			
Valore basale (media)	8,15	8,07	8,10
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	-0,11	-0,55	-0,70
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-0,45* (-0,69, -0,21)	-0,60* (-0,83, -0,36)
N	118	116	123
<b>Pazienti (%) con livello basale di HbA1c ≥7% che hanno raggiunto HbA1c &lt;7%<sup>2</sup></b>	8,5	22,4	28,5
N	124	125	127
<b>Peso corporeo (kg)</b>			
Valore basale (media)	79,45	79,44	80,98
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	0,40	-1,74	-1,59
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-2,14* (-2,93, -1,35)	-2,00* (-2,78, -1,21)
N	124	125	127
<b>Pressione Arteriosa Sistolica (mmHg)<sup>2,3</sup></b>			
Valore basale (media)	125,5	126,3	126,3
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	0,8	-3,5	-3,3
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 95%)		-4,2** (-6,94, -1,53)	-4,1** (-6,76, -1,37)

<sup>a</sup> Analisi effettuate sui soggetti che hanno completato lo studio (Full Analysis Set) utilizzando il metodo dell'ultima osservazione effettuata (LOCF, Last Observation Carried Forward) prima della terapia anti-iperlipemicizzante di emergenza

<sup>1</sup> Analisi per sottogruppi di pazienti con terapia di base aggiuntiva con metformina (FAS, LOCF)  
<sup>2</sup> Media aggiustata per il valore basale  
<sup>3</sup> Non valutato per la significatività statistica come parte di una procedura di analisi confermativa sequenziale  
<sup>4</sup> LOCF, valori successivi alla terapia antipertensiva di emergenza censurati (censored)  
\* valore di p <0,0001  
\*\* valore di p <0,01

**Empagliflozin in associazione con metformina in pazienti naïve al medicinale** Uno studio con disegno fattoriale della durata di 24 settimane è stato condotto per valutare l'efficacia e la sicurezza di empagliflozin in pazienti naïve al medicinale. Il trattamento con empagliflozin in associazione con metformina (5 mg e 500 mg; 5 mg e 1.000 mg; 12,5 mg e 500 mg e 12,5 mg e 1.000 mg somministrati due volte al giorno) ha ottenuto miglioramenti statisticamente significativi nell'HbA1c (Tabella 4), ed ha portato a riduzioni superiori nella FPG (rispetto ai singoli componenti) e nel peso corporeo (rispetto alla metformina).

**Tabella 4:** Risultati di efficacia a 24 settimane che confrontano empagliflozin in associazione con metformina rispetto ai singoli componenti

	Empagliflozin 10 mg <sup>b</sup>			Empagliflozin 25 mg <sup>b</sup>			Metformina <sup>c</sup>	
	+ met 1.000 mg <sup>d</sup>	+ met 2.000 mg <sup>d</sup>	No met	+ met 1.000 mg <sup>d</sup>	+ met 2.000 mg <sup>d</sup>	No met	1.000 mg	2.000 mg
N	169	171	172	170	170	167	171	170
<b>HbA1c (%)</b>								
Basale (media)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Variazione dal basale <sup>e</sup>	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Confronto vs. empa (IC 95%) <sup>f</sup>	-0,63* (-0,86, -0,40)	-0,72* (-0,96, -0,49)		-0,57* (-0,81, -0,34)	-0,72* (-0,95, -0,48)			
Confronto vs. met (IC 95%) <sup>f</sup>	-0,79* (-1,03, -0,56)	-0,33* (-0,56, -0,09)		-0,75* (-0,98, -0,51)	-0,33* (-0,56, -0,10)			

Met = metformina; empa = empagliflozin

<sup>1</sup> media aggiustata in base al valore basale

<sup>2</sup> Analisi effettuate sui soggetti che hanno completato lo studio (Full Analysis Set) utilizzando un approccio per casi osservati (OC)

<sup>3</sup> Somministrato in due dosi giornaliere egualmente suddivise quando somministrato insieme a metformina

<sup>4</sup> Somministrata in due dosi giornaliere egualmente suddivise

<sup>5</sup> p ≤ 0,0062 per HbA1c

**Empagliflozin in pazienti non controllati adeguatamente con metformina e linagliptin**

In pazienti non controllati adeguatamente con metformina e linagliptin 5 mg, il trattamento con empagliflozin 10 mg o 25 mg ha determinato riduzioni statisticamente significative (p < 0,0001) dell'HbA1c e del peso corporeo rispetto al placebo (Tabella 5). Inoltre, ha portato a riduzioni clinicamente significative della FPG e della pressione sistolica e diastolica rispetto al placebo.

**Tabella 5:** Risultati di efficacia di uno studio controllato con placebo della durata di 24 settimane in pazienti non adeguatamente controllati con metformina e linagliptin 5 mg

	IN AGGIUNTA A METFORMINA E LINAGLIPTIN 5 mg		
	Placebo <sup>b</sup>	Empagliflozin <sup>c</sup>	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
<b>HbA1c (%)<sup>3</sup></b>			
Valore basale (media)	7,96	7,97	7,97
Variazione rispetto al valore basale <sup>e</sup>	0,14	-0,65	-0,56
Differenza rispetto al placebo (IC 95%)		-0,79* (-1,02, -0,55)	-0,70* (-0,93, -0,46)
N	100	100	107
<b>Pazienti (%) con valore basale di HbA1c ≥7% che hanno raggiunto HbA1c &lt;7%<sup>2</sup></b>	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
<b>Peso corporeo (kg)<sup>3</sup></b>			
Valore basale (media)	82,3	88,4	84,4
Variazione rispetto al valore basale <sup>e</sup>	-0,3	-3,1	-2,5
Differenza rispetto al placebo (IC 95%)		-2,8* (-3,5, -2,1)	-2,2* (-2,9, -1,5)
N	106	109	110
<b>Pressione Arteriosa Sistolica (mmHg)<sup>4</sup></b>			
Valore basale (media)	130,1	130,4	131,0
Variazione rispetto al valore basale <sup>e</sup>	-1,7	-3,0	-4,3
Differenza rispetto al placebo (IC 95%)		-1,3 (-4,2, 1,7)	-2,6 (-5,5, 0,4)

<sup>1</sup> Media aggiustata per il valore basale

<sup>2</sup> Non valutato per la significatività statistica; non parte della procedura di analisi sequenziale per gli endpoint secondari

<sup>3</sup> Il modello basato sulle misure ripetute con modelli misti (MMRM, mixed model repeated measures) sui soggetti che hanno completato lo studio (Full Analysis Set) utilizzando un approccio basato sui casi osservati (OC) comprendeva HbA1c basale, eGFR (MDRD) basale, regione geografica, visita, trattamento e interazione trattamento per visita. Per quanto riguarda il peso, è stato incluso il peso al basale.

<sup>4</sup> Il modello MMRM comprendeva pressione arteriosa sistolica basale e HbA1c basale come covariate (e) lineare (e) ed eGFR basale, regione geografica, trattamento, visita e interazione visita per trattamento come effetti fissi.

<sup>5</sup> I pazienti randomizzati al gruppo placebo hanno ricevuto placebo più linagliptin 5 mg con metformina come terapia di base

<sup>6</sup> I pazienti randomizzati al gruppo empagliflozin 10 mg o 25 mg hanno ricevuto empagliflozin 10 mg o 25 mg e linagliptin 5 mg con metformina come terapia di base

\* Valore p < 0,0001

In un sottogruppo prespecificato di pazienti con HbA1c basale pari o superiore a 8,5%, la riduzione dal valore basale di HbA1c è stata -1,3% con empagliflozin 10 mg o 25 mg a 24 settimane (p < 0,0001) rispetto al placebo.

**Dati a 24 mesi su empagliflozin come terapia aggiuntiva alla terapia con metformina rispetto a glicemipiride**

In uno studio di confronto dell'efficacia e della sicurezza di empagliflozin 25 mg rispetto a glicemipiride (fino a 4 mg al giorno) condotto su pazienti con controllo glicemico inadeguato che assumevano solo metformina, il trattamento giornaliero con empagliflozin ha determinato una maggiore riduzione dell'HbA1c (Tabella 6) e una riduzione clinicamente significativa del glucosio plasmatico a digiuno rispetto a glicemipiride. Empagliflozin somministrato giornalmente ha determinato una riduzione statisticamente significativa del peso corporeo, della pressione sistolica e diastolica e degli eventi ipoglicemici rispetto a glicemipiride (2,5% per empagliflozin, 24,2% per glicemipiride, p<0,0001).

**Tabella 6:** Risultati di efficacia a 104 settimane di uno studio di confronto di empagliflozin con glicemipiride come terapia aggiuntiva alla metformina

	Empagliflozin 25 mg	Glicemipiride <sup>b</sup>
N	765	780
<b>HbA1c (%)</b>		
Valore basale (media)	7,92	7,92
Variazioni rispetto al valore basale <sup>e</sup>	-0,66	-0,55
Differenza rispetto a glicemipiride <sup>f</sup> (IC 97,5%)	-0,11* (-0,20, -0,01)	
N	690	715
<b>Pazienti (%) con livello basale di HbA1c ≥7% che hanno raggiunto HbA1c &lt;7%<sup>2</sup></b>	33,6	30,9
N	765	780
<b>Peso corporeo (kg)</b>		
Valore basale (media)	82,52	83,03
Variazioni rispetto al valore basale <sup>e</sup>	-3,12	1,34
Differenza rispetto a glicemipiride <sup>f</sup> (IC 97,5%)	-4,46** (-4,87, -4,05)	
N	765	780
<b>Pressione Arteriosa Sistolica (mmHg)<sup>3</sup></b>		
Valore basale (media)	133,4	133,5
Variazioni rispetto al valore basale <sup>e</sup>	-3,1	2,5
Differenza rispetto a glicemipiride <sup>f</sup> (IC 97,5%)	-5,6** (-7,0, -4,2)	

<sup>1</sup> Analisi effettuate sui soggetti che hanno completato lo studio (Full Analysis Set) utilizzando il metodo dell'ultima osservazione effettuata (LOCF, Last Observation Carried Forward) prima della terapia anti-iperlipidemicante di emergenza

<sup>2</sup> Fino a 4 mg di glicemipiride

<sup>3</sup> Media aggiustata per il valore basale

<sup>4</sup> Non valutato per la significatività statistica come parte di una procedura di analisi confermativa sequenziale

<sup>5</sup> LOCF, valori successivi alla terapia antipertensiva di emergenza censurati (censored)

\* valore di p <0,0001 per la non inferiorità e valore di p = 0,0153 per la superiorità

\*\* valore di p <0,0001

**Aggiunta alla terapia con insulina Empagliflozin in aggiunta a dosi multiple giornaliere di insulina** L'efficacia e la sicurezza di empagliflozin in aggiunta a dosi multiple giornaliere di insulina e metformina come terapia concomitante, sono state valutate in uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 52 settimane. Durante le 18 settimane iniziali e le 12 settimane finali dello studio, la dose di insulina è stata mantenuta stabile, mentre tra le settimane 19 e 40 il dosaggio è stato regolato per raggiungere un livello di glucosio pre-prandiale <100 mg/dL [5,5 mmol/L] e un livello di glucosio post-prandiale <140 mg/dL [7,8 mmol/L]. Alla settimana 18, empagliflozin ha indotto miglioramenti statisticamente significativi nell'HbA1c rispetto al placebo (Tabella 7). Alla settimana 52, il trattamento con empagliflozin ha determinato una diminuzione clinicamente significativa dell'HbA1c, un risparmio di insulina rispetto al placebo e una diminuzione del peso corporeo statisticamente significativi.

**Tabella 7:** Risultati di efficacia a 18 settimane e a 52 settimane di uno studio controllato verso placebo di empagliflozin in aggiunta a dosi multiple giornaliere di insulina e metformina

	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	135	128	137
<b>HbA1c (%) alla settimana 18<sup>a</sup></b>			
Valore basale (media)	8,29	8,42	8,29
Variazioni rispetto al valore basale <sup>e</sup>	-0,58	-0,99	-1,03
Differenza rispetto al placebo <sup>f</sup> (IC 97,5%)		-0,41* (-0,61, -0,21)	-0,45* (-0,65, -0,25)
N	86	84	87
<b>HbA1c (%) alla settimana 52<sup>b</sup></b>			
Valore basale (media)	8,26	8,43	8,38
Variazioni rispetto al valore basale <sup>e</sup>	-0,86	-1,23	-1,31
Differenza rispetto al placebo <sup>f</sup> (IC 97,5%)		-0,37** (-0,67, -0,08)	-0,45* (-0,74, -0,16)
N	84	84	87
<b>Pazienti (%) con livello basale di HbA1c ≥7% che hanno raggiunto HbA1c &lt;7% alla settimana 52<sup>b,c</sup></b>	27,4	41,7	48,3
N	86	83	86
<b>Dose di insulina (UI/giorno) alla settimana 52<sup>b,3</sup></b>			
Valore basale (media)	91,01	91,77	90,22
Variazioni rispetto al valore basale <sup>e</sup>	12,84	0,22	-2,25
Differenza rispetto al placebo <sup>f</sup> (IC 97,5%)		-12,61** (-21,43, -3,80)	-15,09** (-23,79, -6,40)
N	86	84	87
<b>Peso corporeo (kg) alla settimana 52<sup>b</sup></b>			
Valore basale (media)	97,78	98,86	94,93
Variazioni rispetto al valore basale <sup>e</sup>	0,42	-2,47	-1,94
Differenza rispetto al placebo <sup>f</sup> (IC 97,5%)		-2,89* (-4,29, -1,49)	-2,37* (-3,75, -0,98)

<sup>1</sup> Analisi per sottogruppi di pazienti con terapia di base aggiuntiva con metformina (FAS, LOCF)

<sup>2</sup> Analisi per sottogruppi di pazienti con terapia di base aggiuntiva con metformina (PPS-Completers, LOCF)

<sup>3</sup> Media aggiustata per il valore basale

<sup>4</sup> Non valutato per la significatività statistica come parte di una procedura di analisi confermativa sequenziale

<sup>5</sup> Settimane 19-40: regime treat-to-target per l'aggiustamento della dose di insulina per raggiungere i livelli target di glucosio predefiniti (pre-prandiale <100 mg/dL (5,5 mmol/L), post-prandiale <140 mg/dL (7,8 mmol/L))

\* valore di p ≤0,0005

\*\* valore di p <0,005

**Empagliflozin in aggiunta a insulina basale** L'efficacia e la sicurezza di empagliflozin in aggiunta a insulina basale e metformina come terapia concomitante sono state valutate in uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 78 settimane. Durante le 18 settimane iniziali la dose di insulina è stata mantenuta stabile, ma è stata regolata per raggiungere un livello di glucosio plasmatico a digiuno <100 mg/dL nelle 60 settimane successive. Alla settimana 18, empagliflozin ha mostrato miglioramenti statisticamente significativi nell'HbA1c. Una percentuale maggiore di pazienti trattati con empagliflozin e con livello basale di HbA1c ≥7,0% ha raggiunto l'obiettivo di HbA1c <7% rispetto al placebo (Tabella 8). Alla settimana 78 erano mantenuti la diminuzione dell'HbA1c e l'effetto sul risparmio di insulina di empagliflozin rispetto al placebo. Inoltre, empagliflozin ha determinato una riduzione del glucosio plasmatico a digiuno, del peso corporeo e della pressione arteriosa.



**Tabella 8:** Risultati di efficacia a 18 settimane e a 78 settimane di uno studio controllato verso placebo con empagliflozin in aggiunta a insulina basale e metformina

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
N	96	107	99
<b>HbA1c (%) alla settimana 18</b>			
Valore basale (media)	8,02	8,21	8,35
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	-0,09	-0,62	-0,72
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-0,54* (-0,77; -0,30)	-0,63* (-0,88; -0,39)
N	89	105	94
<b>HbA1c (%) alla settimana 78</b>			
Valore basale (media)	8,03	8,24	8,29
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	-0,08	-0,42	-0,71
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-0,34** (-0,64; -0,05)	-0,63* (-0,93; -0,33)
N	89	105	94
<b>Insulina basale: dose alla settimana 78 (UI/giorno)</b>			
Valore basale (media)	49,61	47,25	49,37
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	4,14	-2,07	-0,28
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-6,21** (-11,81; -0,61)	-4,42 (-10,18; 1,34)

<sup>1</sup>Analisi per sottogruppi della popolazione FAS (Full Analysis Set) di pazienti che ricevono terapia di base aggiuntiva con metformina e che hanno completato lo studio, determinata utilizzando l'ultima osservazione portata a termine (LOCF, Last Observation Carried Forward) prima della terapia anti-iperglicemizzante di emergenza

<sup>2</sup>Media aggiustata per il valore basale

\* valore di p < 0,0001

\*\* valore di p < 0,025

**Empagliflozin e linagliptin in terapia aggiuntiva a metformina** In uno studio in doppio cieco su pazienti con controllo glicemico inadeguato, il trattamento per 24 settimane con dosi di empagliflozin più linagliptin in aggiunta a terapia con metformina ha determinato una riduzione statisticamente significativa (p<0,0001) dell'HbA1c (variazione dal valore basale di -1,08% per empagliflozin 10 mg più linagliptin 5 mg, 1,19% per empagliflozin 25 mg più linagliptin 5 mg, -0,70% per linagliptin 5 mg). Rispetto a linagliptin 5 mg entrambi i dosaggi di empagliflozin più linagliptin 5 mg hanno determinato una riduzione statisticamente significativa del glucosio plasmatico a digiuno e della pressione arteriosa. Entrambi i dosaggi hanno determinato una riduzione statisticamente significativa del peso corporeo, espressa come variazione di kg e di percentuale. Una proporzione maggiore di pazienti trattati con empagliflozin più linagliptin e con livello basale di HbA1c  $\geq 7,0\%$  ha raggiunto l'obiettivo di HbA1c <7% rispetto a linagliptin 5 mg. Le riduzioni clinicamente significative di HbA1c risultavano sostenute per 52 settimane.

**Empagliflozin due volte al giorno o una volta al giorno in aggiunta a terapia con metformina** L'efficacia e la sicurezza di empagliflozin due volte al giorno rispetto a una volta al giorno (dose giornaliera 10 mg e 25 mg) come terapia aggiuntiva in pazienti con controllo glicemico insufficiente con metformina in monoterapia sono state valutate in uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 16 settimane. Dopo 16 settimane, tutti i trattamenti con empagliflozin hanno determinato una diminuzione statisticamente significativa dell'HbA1c dal valore basale (media totale 7,8%) rispetto al placebo. Empagliflozin due volte al giorno più terapia di base con metformina ha determinato riduzioni paragonabili di HbA1c, rispetto ai regimi di dosaggio una volta al giorno, con una differenza fra i trattamenti nelle riduzioni di HbA1c dal valore basale a 16 settimane di -0,02% (IC 95% -0,16; 0,13) per empagliflozin 5 mg due volte al giorno rispetto a 10 mg una volta al giorno, e -0,11% (IC 95% -0,26; 0,03) per empagliflozin 12,5 mg due volte al giorno rispetto a 25 mg una volta al giorno.

**Esito cardiovascolare** Lo studio in doppio cieco, controllato con placebo EMPA-REG OUTCOME ha confrontato dosi raggruppate (pooled) di empagliflozin 10 mg e 25 mg con placebo in aggiunta alla terapia standard in pazienti con diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare accertata. Sono stati trattati 7.020 pazienti in totale (empagliflozin 10 mg: 2.345, empagliflozin 25 mg: 2.342, placebo: 2.333) seguiti per un periodo medio di 3,1 anni. L'età media era 63 anni, l'HbA1c media era 8,1% e il 71,5% dei pazienti era di sesso maschile. Al basale, il 74% dei pazienti era in terapia con metformina, il 48% con insulina e il 43% con una sulfanilurea. Circa metà dei pazienti (52,2%) presentava una eGFR di 60-90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, il 17,8% di 45-60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e il 7,7% di 30-45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Alla settimana 12 è stato osservato un miglioramento della media aggiustata (ES, errore standard) dell'HbA1c rispetto al basale pari allo 0,11% (0,02) nel gruppo placebo, allo 0,65% (0,02) e allo 0,71% (0,02) nei gruppi empagliflozin 10 e 25 mg. Dopo le prime 12 settimane, il controllo della glicemia è stato ottimizzato in maniera indipendente dal trattamento oggetto di studio. Pertanto l'effetto è risultato attenuato alla settimana 94, con un miglioramento della media aggiustata (ES) dell'HbA1c pari allo 0,08% (0,02) nel gruppo placebo, allo 0,50% (0,02) e allo 0,55% (0,02) nei gruppi empagliflozin 10 e 25 mg. Empagliflozin si è dimostrato superiore nel ridurre l'endpoint primario composto di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale rispetto al placebo. L'effetto del trattamento è stato determinato da una significativa riduzione della morte cardiovascolare in assenza di variazioni significative dell'infarto miocardico non fatale o dell'ictus non fatale. La riduzione della morte cardiovascolare è risultata sovrapponibile per empagliflozin 10 mg e 25 mg (Figura 1) ed è stata confermata da un miglioramento della sopravvivenza totale (Tabella 9). L'efficacia nella prevenzione della mortalità cardiovascolare non è stata stabilita in modo definitivo negli utilizzatori degli inibitori della DPP-4 o nei pazienti di etnia nera, in quanto questi gruppi di pazienti sono stati rappresentati in maniera limitata nello studio EMPA-REG OUTCOME.

**Tabella 9:** Effetto del trattamento per l'endpoint primario composto, le sue componenti e la mortalità<sup>a</sup>

	Placebo	Empagliflozin <sup>b</sup>
N	2,333	4,687
<b>Tempo al primo evento di morte CV, IM non fatale o ictus non fatale N (%)</b>	282 (12,1)	490 (10,5)
Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95,02%) <sup>*</sup>		0,86 (0,74; 0,99)
Valore della p per la superiorità		0,0382
Morte CV N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
<b>Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95%)</b>		0,62 (0,49; 0,77)
Valore della p		<0,0001
IM non fatale N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95%)		0,87 (0,70; 1,09)
<b>Valore della p</b>		0,2189
Ictus non fatale N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95%)		1,24 (0,92; 1,67)
Valore della p		0,1638
<b>Mortalità per tutte le cause N (%)</b>	194 (8,3)	269 (5,7)
Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95%)		0,68 (0,57; 0,82)
Valore della p		<0,0001
<b>Mortalità non CV N (%)</b>	57 (2,4)	97 (2,1)
Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95%)		0,84 (0,60; 1,16)

CV = cardiovascolare, IM = infarto miocardico

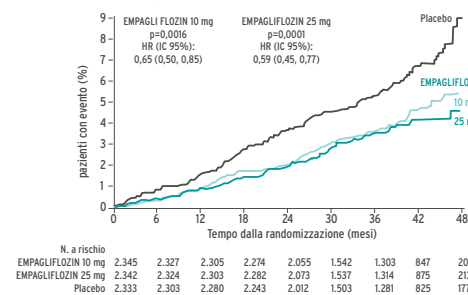
<sup>a</sup> Set di pazienti trattati (TS, treated set), ossia i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio

<sup>b</sup> Dosi raggruppate (pooled) di empagliflozin 10 mg e 25 mg

\* Poiché i dati dello studio sono stati inclusi in un'analisi preliminare (interim analysis), è stato applicato un intervallo di confidenza bilaterale al 95,02%, che corrisponde a un valore di p inferiore allo 0,0498 per significatività.

**Figura 1** Tempo all'evento di morte cardiovascolare nello studio EMPA-REG OUTCOME

Dosi individuali di empagliflozin rispetto al placebo



**Glicemia postprandiale a 2 ore** Il trattamento con empagliflozin in aggiunta a metformina o a metformina e sulfanilurea ha determinato un miglioramento clinicamente significativo della glicemia postprandiale a 2 ore (test di tolleranza al pasto) a 24 settimane (in aggiunta a metformina: placebo +5,9 mg/dL, empagliflozin 10 mg -46,0 mg/dL, empagliflozin 25 mg -44,6 mg/dL; in aggiunta a metformina e sulfanilurea: placebo -2,3 mg/dL, empagliflozin 10 mg -35,7 mg/dL, empagliflozin 25 mg -36,6 mg/dL).

**Pazienti con livello basale di HbA1c  $\geq 9\%$**  In un'analisi pre-specificata condotta su pazienti con livello basale di HbA1c  $\geq 9,0\%$ , il trattamento con empagliflozin 10 mg o 25 mg in aggiunta a metformina ha determinato riduzioni statisticamente significative dell'HbA1c a 24 settimane (variazione della media aggiustata rispetto al basale: -1,49% con empagliflozin 25 mg, -1,40% con empagliflozin 10 mg e -0,44% con il placebo).

**Peso corporeo** In un'analisi pre-specificata di dati aggregati di 4 studi controllati verso placebo, il trattamento con empagliflozin (il 68% di tutti i pazienti assumeva terapia di base con metformina) ha determinato una riduzione del peso corporeo rispetto al placebo alla settimana 24 (-2,04 kg per empagliflozin 10 mg, -2,26 kg per empagliflozin 25 mg e -0,24 kg per placebo); tale riduzione è perdurata fino alla settimana 52 (-1,96 kg per empagliflozin 10 mg, -2,25 kg per empagliflozin 25 mg e -0,16 kg per placebo).

**Pressione arteriosa** L'efficacia e la sicurezza di empagliflozin è stata valutata in uno studio in doppio cieco controllato verso placebo della durata di 12 settimane in pazienti con diabete di tipo 2 e ipertensione in trattamento con diversi tipi di antidiabetici e fino a 2 terapie antipertensive. Il trattamento con empagliflozin una volta al giorno ha determinato un miglioramento statisticamente significativo dell'HbA1c e della pressione sistolica e diastolica media nelle 24 ore determinata da monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa (Tabella 10). Il trattamento con empagliflozin ha determinato una riduzione della Pressione Arteriosa Sistolica e della Pressione Arteriosa Diastolica da seduto.

**Tabella 10:** Risultati di efficacia a 12 settimane in uno studio controllato verso placebo con empagliflozin in pazienti con diabete di tipo 2 e pressione arteriosa non controllata<sup>a</sup>

	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
<b>HbA1c (%) alla settimana 12<sup>1</sup></b>			
Valore basale (media)	7,90	7,87	7,92
Variazioni rispetto al valore basale <sup>2</sup>	0,03	-0,59	-0,62
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 95%) <sup>2</sup>		-0,62* (-0,72; -0,52)	-0,65* (-0,75; -0,55)
<b>Pressione Arteriosa Sistolica nelle 24 ore alla settimana 12<sup>3</sup></b>			
Valore basale (media)	131,72	131,34	131,18
Variazioni rispetto al valore basale <sup>4</sup>	0,48	-2,95	-3,68
Differenza rispetto al placebo <sup>4</sup> (IC 95%)		-3,44* (-4,78; -2,09)	-4,16* (-5,50; -2,83)
<b>Pressione Arteriosa Diastolica nelle 24 ore alla settimana 12<sup>3</sup></b>			
Valore basale (media)	75,16	75,13	74,64
Variazioni rispetto al valore basale <sup>5</sup>	0,32	-1,04	-1,40
Differenza rispetto al placebo <sup>5</sup> (IC 95%)		-1,36** (-2,15; -0,56)	-1,72* (-2,51; -0,93)

<sup>a</sup> Analisi effettuate sui soggetti che hanno completato lo studio (Full Analysis Set)

<sup>1</sup> Last Observation Carried Forward (LOCF), valori successivi alla terapia antidiabetica di emergenza censurati (censored)

<sup>2</sup> Media aggiustata per valore basale di HbA1c, valore basale di velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR), regione geografica e numero di medicinali antipertensivi

<sup>3</sup> Last Observation Carried Forward (LOCF), valori successivi alla terapia antidiabetica di emergenza o alla modifica della terapia antipertensiva di emergenza censurati (censored)

<sup>4</sup> Media aggiustata per valore basale di Pressione Arteriosa Sistolica (PAS), valore basale di HbA1c, valore basale di eGFR, regione geografica e numero di medicinali antipertensivi

<sup>5</sup> Media aggiustata per valore basale di Pressione Arteriosa Diastolica (PAD), valore basale di HbA1c, valore basale di eGFR, regione geografica e numero di medicinali antipertensivi

\* valore di p < 0,0001

\*\* valore di p < 0,001

In un'analisi pre-specificata di dati aggregati di 4 studi controllati verso placebo, il trattamento con empagliflozin (il 68% di tutti i pazienti assumeva terapia di base con metformina) ha determinato una riduzione della pressione arteriosa sistolica (empagliflozin 10 mg: -3,9 mmHg; empagliflozin 25 mg: -4,3 mmHg) rispetto al placebo (-0,5 mmHg) e della pressione arteriosa diastolica (empagliflozin 10 mg: -1,8 mmHg; empagliflozin 25 mg: -2,0 mmHg) rispetto al placebo (-0,5 mmHg) alla settimana 24; tali riduzioni sono perdurate fino alla settimana 52. **Metformina** Lo studio prospettico randomizzato (UKPDS) ha stabilito il beneficio a lungo termine del controllo intensivo del glucosio ematico nel diabete di tipo 2. L'analisi dei risultati per i pazienti in sovrappeso trattati con metformina dopo l'insuccesso della sola dieta ha mostrato:

- una riduzione significativa del rischio assoluto di ogni complicanza correlata al diabete nel gruppo trattato con metformina, 29,8 eventi/1.000 anni-paziente, rispetto alla sola dieta, 43,3 eventi/1.000 anni-paziente (p=0,0023), e rispetto ai gruppi trattati con terapia combinata con sulfanilurea e monoterapia insulinica, 40,1 eventi/1.000 anni-paziente (p=0,0034).
- una riduzione significativa del rischio assoluto di ogni tipo di mortalità correlata al diabete: metformina 7,5 eventi/1.000 anni-paziente, sola dieta 12,7 eventi/1.000 anni-paziente, (p=0,017).
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità globale: metformina 13,5 eventi/1.000 anni-paziente, rispetto alla sola dieta 20,6 eventi/1.000 anni-paziente, (p=0,01) e rispetto ai gruppi trattati con terapia combinata con sulfanilurea e monoterapia insulinica 18,9 eventi/anni-paziente (p=0,02).
- una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto miocardico: metformina 11 eventi/1.000 anni-paziente, sola dieta 18 eventi/1.000 anni-paziente, (p=0,01).

**Popolazione pediatrica** L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Synjardy in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il diabete mellito di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

**5.2 Proprietà farmacocinetiche Synjardy** I risultati degli studi di bioequivalenza nei soggetti sani hanno dimostrato che le compresse di Synjardy (associazione empagliflozin/metformina cloridrato) 5 mg/850 mg, 5 mg/1.000 mg, 12,5 mg/850 mg e 12,5 mg/1.000 mg sono bioequivalenti alla co-somministrazione delle corrispondenti dosi di empagliflozin e metformina come compresse distinte. La somministrazione di empagliflozin/metformina 12,5 mg/1.000 mg a stomaco pieno ha determinato una diminuzione del 9% dell'AUC e una diminuzione del 28% della C<sub>max</sub> per empagliflozin, rispetto alla condizione di digiuno. Per la metformina, l'AUC era diminuita del 12% e la C<sub>max</sub> era diminuita del 26% rispetto alle condizioni di digiuno. L'effetto del cibo osservato su empagliflozin e metformina non è considerato clinicamente rilevante. Tuttavia, poiché si raccomanda l'assunzione di metformina con i pasti, si propone l'assunzione di Synjardy con il cibo. I seguenti paragrafi descrivono le proprietà farmacocinetiche dei singoli principi attivi di Synjardy.



**Empagliflozin Assorbimento** La farmacocinetica di empagliflozin è stata ampiamente caratterizzata in volontari sani e in pazienti con diabete di tipo 2. Dopo la somministrazione orale, empagliflozin è stato assorbito rapidamente, con concentrazioni plasmatiche di picco raggiunte 1,5 ore ( $t_{max}$  mediano) dopo l'assunzione della dose. In seguito, le concentrazioni plasmatiche si sono ridotte in maniera bifasica con una fase di distribuzione rapida e una fase terminale relativamente lenta. L'AUC plasmatica media allo stato stazionario e la  $C_{max}$  erano di 1.870 nmol.h e 259 nmol/L con empagliflozin 10 mg e di 4.740 nmol.h e 687 nmol/L con empagliflozin 25 mg una volta al giorno. L'esposizione sistemica a empagliflozin è aumentata in modo proporzionale alla dose. I parametri farmacocinetici relativi alla singola dose e allo stato stazionario di empagliflozin sono risultati simili, suggerendo una farmacocinetica lineare in funzione del tempo. Non sono emerse differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di empagliflozin tra volontari sani e pazienti con diabete di tipo 2. La farmacocinetica di empagliflozin 5 mg due volte al giorno e di empagliflozin 10 mg una volta al giorno sono state confrontate in soggetti sani. L'esposizione complessiva (AUC<sub>0-24</sub>) a empagliflozin in un periodo di 24 ore con empagliflozin 5 mg somministrato due volte al giorno era simile a empagliflozin 10 mg somministrato una volta al giorno. Come previsto, empagliflozin 5 mg somministrato due volte al giorno rispetto a empagliflozin 10 mg una volta al giorno ha determinato una  $C_{max}$  inferiore e concentrazioni plasmatiche minime più elevate ( $C_{min}$ ). La somministrazione di empagliflozin 25 mg dopo l'assunzione di un pasto ad elevato contenuto di calorie e di grassi ha determinato un'esposizione leggermente inferiore; l'AUC è diminuita di circa il 16% e la  $C_{max}$  è diminuita di circa il 37% rispetto alla condizione di digiuno. L'effetto del cibo osservato sulla farmacocinetica di empagliflozin non è stato considerato clinicamente rilevante; pertanto empagliflozin può essere somministrato con o senza cibo. Sono stati ottenuti risultati simili quando le compresse di Synjardy (associazione empagliflozin/metformina) sono state somministrate con pasti ad elevato contenuto di calorie e di grassi.

**Distribuzione** Il volume di distribuzione apparente allo stato stazionario è stato stimato essere circa 73,8 L in base all'analisi di farmacocinetica sulla popolazione. In seguito a somministrazione di una soluzione orale di [<sup>14</sup>C]-empagliflozin a volontari sani, la diffusione nei globuli rossi era di circa il 37% e il legame con le proteine plasmatiche era dell'86%.

**Biotrasformazione** Non sono stati rilevati metaboliti primari di empagliflozin nel plasma umano, intesi come almeno il 10% del materiale totale correlato al medicinale; i metaboliti più abbondanti sono tre coniugati glucuronidici (2-, 3- e 6-O-glucuronide). Gli studi in vitro mostrano che la via metabolica primaria di empagliflozin nell'uomo è la glucuronidazione da parte delle uridina 5'-difosfoglucuroniltransferasi UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 e UGT1A9.

**Eliminazione** In base all'analisi farmacocinetica sulla popolazione, l'emivita di eliminazione terminale apparente di empagliflozin è stimata a 12,4 ore, mentre la clearance orale apparente è di 10,6 L/ora. La variabilità tra i soggetti e la variabilità residua per la clearance orale di empagliflozin sono risultate del 39,1% e del 35,8%, rispettivamente. Con la monosomministrazione giornaliera, le concentrazioni plasmatiche di empagliflozin allo stato stazionario sono state raggiunte entro la quinta dose. In accordo con l'emivita, allo stato stazionario è stato osservato un accumulo fino al 22% rispetto all'AUC plasmatica. In seguito a somministrazione di una soluzione orale di [<sup>14</sup>C]-empagliflozin a volontari sani, circa il 96% della radioattività correlata al medicinale è stata eliminata nelle feci (41%) o nelle urine (54%). La maggior parte della radioattività correlata al medicinale rilevata nelle feci è risultata quella rappresentata dal medicinale non modificato, e circa la metà della radioattività correlata al medicinale escreta nelle urine è risultata quella del medicinale non modificato.

**Popolazioni speciali Compromissione renale** Nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa (clearance della creatinina <30 - <90 mL/min) e nei pazienti con insufficienza renale o con patologia renale terminale (ESRD, *end stage renal disease*), l'AUC di empagliflozin è aumentata rispettivamente di circa il 18%, 20%, 66% e 48% rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale. I livelli plasmatici di picco di empagliflozin sono risultati simili nei soggetti con compromissione renale moderata e con insufficienza renale/ESRD rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale. I livelli plasmatici di picco di empagliflozin sono risultati più alti di circa il 20% nei soggetti con compromissione renale lieve e severa rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale. L'analisi di farmacocinetica sulla popolazione ha mostrato che la clearance orale apparente di empagliflozin diminuisce con la diminuzione della clearance della creatinina, comportando un aumento dell'esposizione al medicinale.

**Compromissione epatica** Nei soggetti con compromissione epatica lieve, moderata e severa in base alla classificazione Child-Pugh, l'AUC di empagliflozin è aumentata rispettivamente di circa il 23%, il 47% e il 75%, mentre la  $C_{max}$  è aumentata rispettivamente di circa il 4%, il 23% e il 48%, rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale.

**Indice di massa corporea** Nell'analisi farmacocinetica di popolazione, l'indice di massa corporea non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di empagliflozin. In questa analisi, l'AUC stimata era inferiore rispettivamente del 5,82%, del 10,4% e del 17,3% nei soggetti con BMI di 30, 35 e 45 kg/m<sup>2</sup>, rispetto ai soggetti con indice di massa corporea di 25 kg/m<sup>2</sup>.

**Sesso** Nell'analisi farmacocinetica di popolazione, il sesso non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di empagliflozin.

**Etnia** Nell'analisi farmacocinetica di popolazione, l'AUC stimata è risultata superiore del 13,5% nei soggetti asiatici con indice di massa corporea di 25 kg/m<sup>2</sup> rispetto ai soggetti non asiatici con indice di massa corporea di 25 kg/m<sup>2</sup>.

**Anziani** Nell'analisi farmacocinetica di popolazione, l'età non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di empagliflozin.

**Popolazione pediatrica** Non sono stati condotti studi per caratterizzare la farmacocinetica di empagliflozin in pazienti pediatrici.

**Metformina Assorbimento** Dopo una dose orale di metformina, il  $T_{max}$  è raggiunto in 2,5 ore. La biodisponibilità assoluta di una compressa di metformina cloridrato di 500 mg o 850 mg è di circa il 50-60% nei soggetti sani. Dopo una dose orale, la frazione non assorbita rilevata nelle feci era del 20-30%. Dopo la somministrazione orale, l'assorbimento di metformina è saturabile ed incompleto. Si presume che la farmacocinetica di assorbimento di metformina sia non-lineare. Alle dosi e agli schemi di dosaggio raccomandati per metformina, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono raggiunte entro 24-48 ore e sono generalmente inferiori ad 1 microgrammo/mL. Negli studi clinici controllati, i livelli plasmatici massimi di metformina ( $C_{max}$ ) non hanno superato i 5 microgrammi/mL, anche alle dosi massime. Il cibo riduce l'entità e ritarda leggermente l'assorbimento di metformina. In seguito a somministrazione di una dose di 850 mg di metformina cloridrato, la concentrazione plasmatica di picco è risultata inferiore del 40%, l'AUC si è ridotta del 25% e il tempo alla concentrazione plasmatica di picco si è prolungato di 35 minuti. La rilevanza clinica di tali riduzioni non è nota.

**Distribuzione** Il legame con le proteine plasmatiche è trascurabile. Metformina si distribuisce negli eritrociti. Il picco ematico è inferiore rispetto al picco plasmatico e si raggiunge approssimativamente con la stessa tempistica. Gli eritrociti rappresentano molto probabilmente un compartimento di distribuzione secondario. Il volume di distribuzione (Vd) medio varia tra 63 e 276 L.

**Biotrasformazione** La metformina è escreta immodificata nelle urine. Nell'uomo non sono stati identificati metaboliti.

**Eliminazione** La clearance renale della metformina è >400 mL/min, indicando che la metformina è eliminata per filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. A seguito di una dose orale, l'emivita apparente terminale di eliminazione è di circa 6,5 ore. Quando la funzionalità renale è compromessa, la clearance renale è diminuita in proporzione a quella della creatinina, pertanto l'emivita di eliminazione è prolungata, con il conseguente aumento dei livelli di metformina nel plasma.

**Popolazioni speciali Popolazione pediatrica** Studio a dose singola: dopo dosi singole di metformina cloridrato 500 mg, i pazienti pediatrici hanno mostrato un profilo farmacocinetico simile a quello osservato negli adulti sani. Studio a dose multipla: dopo dosi ripetute di 500 mg due volte al giorno per 7 giorni in pazienti pediatrici la concentrazione plasmatica di picco ( $C_{max}$ ) e l'esposizione sistemica (AUC<sub>0-24</sub>) erano ridotte rispettivamente di circa il 33% e il 40% rispetto ad adulti diabetici che hanno ricevuto dosi ripetute di 500 mg due volte al giorno per 14 giorni. Poiché la dose è titolata individualmente in base al controllo glicemico, questo dato è di rilevanza clinica limitata.

**5.3 Dati preclinici di sicurezza Empagliflozin e metformina** Studi generali di tossicità sui ratti fino a 13 settimane eseguiti con l'associazione empagliflozin e metformina non hanno rivelato organi bersaglio aggiuntivi rispetto a quelli identificati con empagliflozin o metformina in monoterapia. Alcune risposte risultavano aumentate dal trattamento in associazione, ad esempio gli effetti sulla fisiologia renale, sull'equilibrio elettrolitico e sullo stato acido/base. Tuttavia, solo l'ipocloremia è stata considerata come reazione avversa ad esposizioni circa 9 e 3 volte l'AUC clinica alla massima dose raccomandata di empagliflozin e metformina, rispettivamente. Uno studio sullo sviluppo embriofetale nei ratti in gravidanza

non ha indicato un effetto teratogeno attribuito alla co-somministrazione di empagliflozin e metformina ad esposizioni circa 14 volte l'AUC clinica di empagliflozin associato alla dose più elevata, e 4 volte l'AUC clinica di metformina associata alla dose di 2.000 mg.

**Empagliflozin** I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità, fertilità e prime fasi dello sviluppo embrionale. In studi di tossicità a lungo termine condotti su roditori e cani, segni di tossicità sono stati osservati ad esposizioni uguali o superiori a 10 volte la dose clinica di empagliflozin. Gran parte della tossicità è risultata coerente con i meccanismi di farmacologia secondaria relativi alla perdita di glucosio nelle urine e agli squilibri elettrolitici, compresi la diminuzione del peso e del grasso corporeo, l'aumento dell'assunzione di cibo, la diarrea, la disidratazione, la diminuzione del glucosio sierico e l'aumento di altri parametri sierici che riflettono un aumento del metabolismo proteico e della gluconeogenesi, variazioni urinarie come poliuria e glicosuria, e variazioni microscopiche come la mineralizzazione a livello dei reni e di alcuni tessuti molli e vascolari. L'evidenza a livello microscopico degli effetti sul rene osservati in alcune specie comprendeva dilatazione tubulare e mineralizzazione pelvica e tubulare con un'esposizione superiore circa 4 volte l'AUC clinica di empagliflozin associata alla dose di 25 mg. Empagliflozin non è genotossico. In uno studio di carcinogenicità di 2 anni, empagliflozin non ha aumentato l'incidenza dei tumori nei ratti femmina fino alla dose giornaliera massima di 700 mg/kg/giorno, che corrisponde a circa 72 volte l'AUC clinica massima di empagliflozin. Nel ratto maschio sono state osservate lesioni proliferative vascolari benigne (emangiomi) del linfonodo mesenterico correlate al trattamento alle dosi più elevate, ma non a 300 mg/kg/giorno, che corrisponde a circa 26 volte l'esposizione clinica massima ad empagliflozin. È stata osservata una maggiore incidenza di tumori delle cellule interstiziali del testicolo nel ratto alla dose di 300 mg/kg/giorno e a dosi superiori, ma non a 100 mg/kg/giorno, che corrisponde a circa 18 volte l'esposizione clinica massima ad empagliflozin. Entrambi i tumori sono comuni nei ratti e la loro rilevanza per l'uomo è improbabile. Empagliflozin non ha aumentato l'incidenza dei tumori nei topi femmina a dosi fino a 1.000 mg/kg/giorno, che corrisponde a circa 62 volte l'esposizione clinica massima ad empagliflozin. Empagliflozin ha indotto tumori renali nei topi maschi alla dose di 1.000 mg/kg/giorno, ma non a 300 mg/kg/giorno, che corrisponde a circa 10 volte l'esposizione clinica massima ad empagliflozin. Il meccanismo di azione di questi tumori dipende dalla predisposizione naturale del topo maschio alle patologie renali e dal fatto che la via metabolica non riflette quella dell'uomo. I tumori renali nel topo maschio sono considerati non rilevanti per l'uomo. Ad esposizioni sufficientemente in eccesso rispetto a quelle nell'uomo in seguito a dosi terapeutiche, empagliflozin non ha comportato effetti avversi sulla fertilità o sulle prime fasi dello sviluppo embrionale. Empagliflozin somministrato durante il periodo di organogenesi non è risultato teratogeno. Solo a dosi tossiche per la madre, empagliflozin ha causato deformazione delle ossa degli arti nel ratto e ha aumentato le perdite embriofetali nel coniglio.

In studi di tossicità pre- e postnatale nel ratto, è stata osservata una riduzione dell'aumento di peso nella prole ad esposizioni della madre pari a circa 4 volte l'esposizione clinica massima ad empagliflozin. Non è stato rilevato un effetto simile con un'esposizione sistemica equivalente all'esposizione clinica massima ad empagliflozin. La rilevanza di tale risultato per gli effetti sull'uomo non è chiara.

In uno studio di tossicità su ratti in fase giovanile, quando empagliflozin è stato somministrato a partire dal giorno 21 post-natale fino al giorno 90 post-natale, è stata osservata una dilatazione da minima a lieve, non avversa, dei tubuli e delle pelvi renali, nei ratti giovani solo alla dose di 100 mg/kg/giorno, equivalente all'incirca a 11 volte la dose clinica massima di 25 mg. Questi risultati erano assenti dopo un periodo di convalescenza senza farmaco della durata di 13 settimane.

**Metformina** I dati preclinici per metformina non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità o potenziale cancerogeno o tossicità della riproduzione. A dosaggi di 500 mg/kg/giorno somministrati a ratti Wistar Hannover, associati a metformina pari a 7 volte la massima dose raccomandata per l'uomo, è stata osservata teratogenicità con metformina, in particolare un aumento del numero di malformazioni scheletriche.

**6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE 6.1 Elenco degli eccipienti** Synjardy 5 mg/850 mg compresse rivestite con film e Synjardy 5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film Nucleo della compressa: Amido di mais, Copovidone (valore K nominale: 28), Silice colloidale anidra, Magnesio stearato. Rivestimento della compressa Ipromellosa, Macrogol 400, Titanio diossido (E171), Talco, Ossido di ferro giallo (E172). Synjardy 12,5 mg/850 mg compresse rivestite con film e Synjardy 12,5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film Nucleo della compressa Amido di mais, Copovidone (valore K nominale: 28), Silice colloidale anidra, Magnesio stearato. Rivestimento della compressa Ipromellosa, Macrogol 400, Titanio diossido (E171), Talco, Ossido di ferro nero (E172), Ossido di ferro rosso (E172).

**6.2 Incompatibilità** Non pertinente.

**6.3 Periodo di validità** 3 anni

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore** Blister perforati divisibili per dose unitaria di PVC/PVDC/alluminio. Confezioni da 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 e 100 x 1 compresse rivestite con film e confezioni multiple contenenti 120 (2 confezioni da 60 x 1), 180 (2 confezioni da 90 x 1) e 200 (2 confezioni da 100 x 1) compresse rivestite con film. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento** Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Germania

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

Synjardy 5 mg/850 mg compresse rivestite con film	Synjardy 12,5 mg/850 mg compresse rivestite con film
EU/1/15/1003/001	EU/1/15/1003/019
EU/1/15/1003/002	EU/1/15/1003/020
EU/1/15/1003/003	EU/1/15/1003/021
EU/1/15/1003/004	EU/1/15/1003/022
EU/1/15/1003/005	EU/1/15/1003/023
EU/1/15/1003/037	EU/1/15/1003/039
EU/1/15/1003/006	EU/1/15/1003/024
EU/1/15/1003/007	EU/1/15/1003/025
EU/1/15/1003/008	EU/1/15/1003/026
EU/1/15/1003/009	EU/1/15/1003/027
Synjardy 5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film	Synjardy 12,5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film
EU/1/15/1003/010	EU/1/15/1003/028
EU/1/15/1003/011	EU/1/15/1003/029
EU/1/15/1003/012	EU/1/15/1003/030
EU/1/15/1003/013	EU/1/15/1003/031
EU/1/15/1003/014	EU/1/15/1003/032
EU/1/15/1003/038	EU/1/15/1003/040
EU/1/15/1003/015	EU/1/15/1003/033
EU/1/15/1003/016	EU/1/15/1003/034
EU/1/15/1003/017	EU/1/15/1003/035
EU/1/15/1003/018	EU/1/15/1003/036

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

Data della prima autorizzazione: 27 maggio 2015

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

04/2017

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

**Synjardy 5 mg/850 mg, 5 mg/1000 mg, 12,5 mg/850 mg, 12,5 mg/1000 mg compresse rivestite con film, 56 compresse**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti -internista, endocrinologo, geriatra (RRL)

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

**Classe di rimborsabilità A**

Prezzo € 59,22



# Semplice.<sup>1</sup>

# Ogni giorno.<sup>1</sup>

Depositato presso AIFA in data 7/3/2018

Trajenta 5 mg compresse rivestite con film -  
28 compresse

Prezzo € 61,90

Classe di rimborsabilità: A

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

Prescrizione del medicinale soggetta a Piano Terapeutico unico, disponibile sul sito istituzionale dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

1. Aronson R, 2012. Expert Opin. Pharmacother. 13(10): 1535-1539

  
Trajenta  
linagliptin

**Jardiance®**   
(empagliflozin)

**Synjardy®**   
(empagliflozin/  
metformin HCl)

Nel trattamento del diabete di tipo 2  
**PROTEGGI PIÙ VITE  
DALLA MORTE  
CARDIOVASCOLARE<sup>1, 2</sup>**

**EMPA-REG OUTCOME  
ha dimostrato L'EFFETTO  
CARDIOPROTETTIVO  
di EMPAGLIFLOZIN  
nel paziente con diabete  
di tipo 2 e malattia  
cardiovascolare<sup>3</sup>**

Depositato presso AIFA in data 21/04/2017

Divulgato con RCP

**Bibliografia:**

- 1) Jardiance - Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- 2) Synjardy - Riassunto delle caratteristiche del Prodotto
- 3) Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update; Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee / Can J Diabetes 40

**AGGIORNAMENTO  
RCP<sup>1, 2</sup>**