

# Beyond Glycemia

Trimestrale a carattere scientifico

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

Anno IX - N. 1, 2019  
ISSN 2279-9729



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

**4** Nuovi algoritmi terapeutici: la morte delle sulfoniluree \_\_\_\_\_ Stefano Genovese

## Novità dei più recenti standard di cura SID-AMD

**10** La malattia CV come guida del trattamento del DM2 \_\_\_\_\_ Agostino Consoli

**15** Le novità dei nuovi standard di cura AMD e SID e Consensus ADA-EASD: aspetto renale \_\_\_\_\_ Roberto Pontremoli

**19** L'importanza del peso \_\_\_\_\_ Andrea Giaccari

# Beyond Glycemia

---

Anno IX - N. 1, 2019  
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** Giuseppe Paolisso  
Paolo Verdecchia

**Redazione Scientifica** Lucia Briatore  
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,

L'aggiornamento 2018 degli Standard di Cura SID-AMD ed il Documento di Consenso ADA EASD promulgato nello stesso anno contengono novità relative alle indicazioni per la terapia del diabete mellito di tipo 2 (DM2) che in qualche modo rivoluzionano l'algoritmo terapeutico. Questo numero della rivista è dedicato all'approfondimento di queste novità, ad una succinta disamina dei dati che le hanno determinate e ad alcune riflessioni su target del trattamento del diabete aggiuntivi rispetto al mero controllo della HbA1c.

Il primo articolo esplorerà quindi le ragioni per le quali entrambi i documenti "declassano" le sulfoniluree da farmaci di seconda linea a farmaci di terza linea, da utilizzare solo, eventualmente, quando, al fallimento di una duplice o triplice terapia con altri farmaci, vi siano importanti ragioni per non intraprendere un trattamento iniettivo, o quando impellenti ragioni economiche impediscano l'utilizzo di farmaci innovativi (più costosi ma sicuramente più sicuri e più efficaci). Il secondo articolo esplorerà invece l'altra fondamentale novità introdotta dai due documenti, ovvero la necessità che l'anamnesi

relativa alla malattia cardiovascolare debba costituire un punto di snodo cruciale per indirizzare le scelte. Saranno quindi riassunti i dati che hanno portato alla forte raccomandazione di utilizzare un agonista recettoriale del GLP-1 (GLP-1 RA) e/o un inibitore del SGLT2 (SGLT2i) in tutti i pazienti con accertata malattia cardiovascolare in atto e come la scelta tra le 2 classi di farmaci possa essere guidata dalla prevalenza di malattia aterosclerotica o dalla presenza di segni di insufficienza cardiaca o di insufficienza renale. Il terzo articolo focalizzerà l'attenzione sulla importanza di preservare la funzione renale nei soggetti con DM2, di come la presenza di alterazioni della funzione renale possa (e debba) influenzare le scelte terapeutiche e di come per alcune classi di farmaci innovativi esistano dati estremamente promettenti sulla possibilità che il loro impiego induca nefroprotezione.

L'ultimo articolo, infine, tratterà della necessità che una efficace terapia antidiabete non comporti un eccessivo guadagno ponderale e di quanto la capacità di indurre perdita di peso sia un importante valore aggiunto per qualunque approccio farmacologico al DM2.

*Il Board Scientifico*

# Nuovi algoritmi terapeutici: la morte delle sulfoniluree

Stefano **Genovese**

Unità di Diabetologia, Endocrinologia e Malattie Metaboliche – IRCCS Centro Cardiologico Monzino

Nell'edizione del 2018 degli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito redatti da AMD e SID si afferma che *"In associazione a metformina, sulla base del profilo complessivo di efficacia, tollerabilità e sicurezza, pioglitazone, inibitori DPP4, agonisti GLP1 o inibitori SGLT2 sono preferibili rispetto a acarbose, sulfoniluree o glinidi"* (Livello di prova I e Livello della raccomandazione B); e ancora *"La glibenclamide, che si associa ad un rischio di ipoglicemia maggiore anche rispetto alle altre sulfoniluree, non deve essere mai usata"* (Livello di prova I e Livello della raccomandazione A), Figura 1, (1).

Tali affermazioni si fondano sulle evidenze della letteratura scientifica e anche sul fatto che un farmaco "ideale" dovrebbe avere le seguenti caratteristiche: efficacia, sicurezza, vantaggi clinici aggiuntivi, scarsi effetti collaterali e, possibilmente, un basso costo (o meglio un elevato valore economico). Le sulfoniluree (SU), rispetto ad altri farmaci per la riduzione della glicemia, attualmente disponibili, non sono da considerare farmaci "ideali", soprattutto la glibenclamide. Innanzitutto le SU sono farmaci "datati": furono scoperte dal chimico Marcel Janbon e dai suoi collaboratori nel 1942, quando, studiando i sulfamidici, osservarono che uno di questi composti induceva ipoglicemia negli animali (2). Le SU stimolano la secrezione d'insulina in modo glucosio-indipendente. Si legano a specifici recettori sulle cellule beta, i cosiddetti SUR1, determinando la chiusura dei canali del potassio ATP dipendenti a cui i recettori sono accoppiati, ciò determina la depolarizzazione della membrana cellulare e l'apertura dei canali del calcio voltaggio-dipendenti. Il conseguente afflusso di ioni calcio extracellulari stimola il rilascio d'insulina. La glibenclamide per agire richiede anche la sua internalizzazione nelle cellule beta e ciò può spiegare l'azione prolungata sulla secrezione d'insulina ma anche un potenziale danno della stessa cellula beta.

Nella pratica clinica le SU sono utilizzate in monoterapia, in duplice associazione alla metformina (MET) e in triplice associazione con altri agenti che riducono la glicemia. La maggior parte delle linee guida suggeriva l'utilizzo delle SU al pari degli

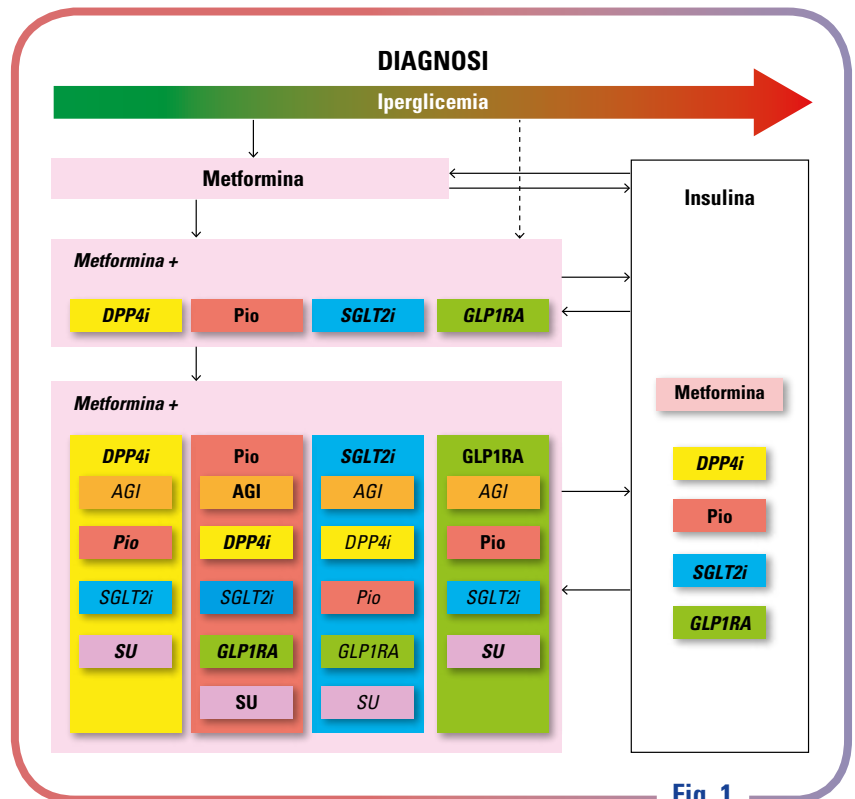


Fig. 1

altri farmaci, adducendo simile efficacia ma soprattutto minore costo. Alcune linee guida, da alcuni anni, raccomandavano cautela nell'utilizzo della glibenclamide nei pazienti anziani o in quelli con nefropatia e le NICE nel 2008 addirittura ne sconsigliavano già l'utilizzo (3, 4).

## Efficacia

Una meta-analisi, pubblicata nel 2013, ha riportato che le SU in monoterapia riducono i livelli di HbA1c di 1,51%

(17 mmol/mol) rispetto al placebo e in un range da 0,8 a 1,62% (9-18 mmol/mol) quando associate a un altro farmaco per via orale (5). Il problema è la persistenza di questo effetto: è ormai noto, infatti, che le SU hanno una minore durata d'azione - "durability" - rispetto alle altre classi di farmaci che riducono la glicemia. In particolare, non esercitano alcun significativo effetto protettivo sulla beta cellula, anzi studi *in vitro* hanno dimostrato che le SU inducono apoptosi cellulare, soprattutto la glibenclamide (6). L'UKPDS è stato il primo studio a dimostrare che le SU non avevano un effetto protettivo sulla beta cellula. Infatti dopo un calo iniziale dell'emoglobina glicata, i pazienti trattati con SU manifestavano un progressivo aumento della glicemia. I ricercatori dell'UKPDS ipotizzarono che l'incremento inarrestabile dell'emoglobina glicata, osservato con le SU, era il risultato di una progressiva diminuzione della funzione beta-cellulare; dopo tre anni dalla diagnosi il 50% dei pazienti diabetici doveva assumere un secondo farmaco per mantenere i livelli di emoglobina glicata <7,0% (7). Studi successivi, tra cui ADOPT, CHICAGO e il programma QUARTET, hanno confermato che dopo un iniziale calo dell'emoglobina glicata, l'utilizzo di glibenclamide, glimepiride e gliclazide, si associava a una progressiva diminuzione della funzione beta-cellulare, che determinava la perdita del controllo glicemico (8-10). Negli studi clinici randomizzati e controllati non ci sono eccezioni a questa costante perdita del controllo glicemico con le SU dopo il primo anno di terapia, pertanto si può affermare che la medicina basata sull'evidenza ha dimostrato che l'efficacia delle SU sulla riduzione della glicemia è di breve durata.

### Sicurezza - Ipoglicemia

In tutti gli studi di confronto con le altre classi di farmaci che riducono la glicemia, ad eccezione dell'insulina, le SU sono gravate da un maggiore e significativo numero di episodi ipoglicemici, sia lievi, sia severi. In uno studio condotto in Scozia nei primi anni 2000, era emerso che l'incidenza d'ipoglicemia severa nei pazienti trattati con SU era di 0,9 eventi per 100 pazienti/anno, con un costo diretto di circa 450 € per singolo evento (11). In uno studio successivo condotto dall'UK Hypoglycaemia Study Group è stato riportato che, in un arco temporale di 9-12 mesi, il 39% dei pazienti trattati con SU riferiva almeno un episodio ipoglicemico e il 7% un'ipoglicemia grave (12). Studi di confronto tra i farmaci secretagoghi indicano che il trattamento con glibenclamide è associato a un maggior numero di ipoglicemie con aumentata incidenza di episodi severi, rispetto alle altre SU, anche a parità di controllo glicemico (13).

### Aumento di peso

Nello studio UKPDS i pazienti trattati con SU aumentavano in media di 3-5 kg nei primi due anni di terapia (7). In tutti gli studi

clinici di confronto con i DPPIV-inibitori, i pazienti trattati con SU accusavano un aumento di peso di circa 2 kg, negli studi di confronto con SGLT2-inibitori e agonisti recettoriali del GLP1 la differenza di peso era ancora più marcata. Tra i meccanismi che determinano l'aumento di peso nel corso di terapia con SU, un ruolo importante è svolto dallo stimolo dell'appetito.

### Altri effetti collaterali

In aggiunta all'ipoglicemia e all'aumento di peso, nelle schede tecniche sono riportati altri effetti collaterali delle SU, tra questi: ittero ostruttivo, nausea e vomito, discrasie ematiche, dermatiti, debolezza muscolare, vertigini e soprattutto interazioni farmacologiche. Queste ultime sono molto importanti poiché il paziente con diabete di tipo 2 è spesso in polifarmacoterapia per la concomitante presenza di ipertensione arteriosa, dislipidemia e altre co-morbilità.

### Complicanze microvascolari

Nello studio UKPDS l'uso delle SU, nel contesto di un trattamento intensivo, riduceva in modo significativo il rischio di complicanze microvascolari, ma non determinava effetti su quelle macrovascolari (7). In un'analisi dello studio ACCORD sull'effetto del trattamento intensivo dell'iperglicemia sugli outcomes microvascolari (il 90% dei pazienti assumeva SU), gli autori concludevano che i benefici microvascolari dovevano essere valutati considerando l'aumento della mortalità totale e cardiovascolare, l'aumento di peso e l'elevato rischio di ipoglicemie gravi (14).

### Complicanze cardiovascolari e Mortalità

Studi di fisiopatologia hanno dimostrato che le SU (glimepiride compresa) riducono il flusso coronarico a riposo (15) e attenuano il sopra-slivellamento del tratto ST in corso di infarto miocardico acuto (16), con potenziali conseguenze sulle strategie diagnostico-terapeutiche da adottare in questa condizione clinica. Vi sono dati contrastanti su un possibile effetto pro-aritmico della glibenclamide (17, 18), mentre sono certi gli effetti negativi della glibenclamide sulla contrattilità ventricolare sia nel modello animale (19) sia nell'uomo (20).

Da un punto di vista clinico, bisogna innanzitutto considerare che l'ipoglicemia è ormai riconosciuta come uno dei principali fattori di rischio di eventi cardiovascolari e di mortalità, e che più di un terzo dei pazienti con diabete mellito di tipo 2 (T2DM) trattati con SU accusa ipoglicemie. Nello studio ADVANCE il 2% dei pazienti in trattamento intensivo accusava almeno un'ipoglicemia severa all'anno e tali episodi si associavano ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari e morte (21). Nello studio VADT il più potente fattore predittivo di mortalità per cause cardiovascolari era proprio l'ipoglicemia, il cui rischio

relativo era addirittura maggiore di quello di un precedente evento cardiovascolare (22). È stato anche pubblicato uno studio che ha dimostrato come ipoglicemie severe, indotte da SU, si associano a un aumentato rischio di aritmie ventricolari severe (23).

Negli ultimi 15 anni sono usciti molti studi epidemiologici che hanno evidenziato un aumentato rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti trattati con SU. Nel 2006 lo studio DARTS in Scozia dimostrò che i pazienti trattati con SU in monoterapia o in combinazione con MET erano a più elevato rischio di eventi cardiovascolari rispetto a quelli trattati con MET in monoterapia (24). In uno studio retrospettivo di coorte su oltre 250.000 veterani americani l'uso delle SU rispetto alla MET, per il trattamento iniziale del diabete, si associava ad un aumento di rischio di morte ed eventi cardiovascolari (25). In un altro studio retrospettivo di coorte originato dal "UK General Practice Research Database" le SU, sia di prima sia di seconda generazione, presentavano un profilo di rischio sfavorevole su tutti gli outcomes cardiovascolari indagati, rispetto alla MET (26). In un altro studio dello stesso database in cui erano stati indagati i regimi terapeutici utilizzati al fallimento della monoterapia con MET, è stato dimostrato che la monoterapia con SU presentava un rischio significativamente più elevato per mortalità totale, eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) e ictus (27). Le SU, però, non sono tutte uguali in termini di effetti cardiovascolari. In uno studio condotto a Taiwan su pazienti in monoterapia con glibenclamide, glimepiride e MET, osservati per dieci anni, coloro che avevano assunto MET e glimepiride risultavano a minor rischio di eventi cardiovascolari non fatali rispetto a quelli trattati con glibenclamide (28). In un altro studio condotto su pazienti anziani ricoverati per IMA o interventi di rivascolarizzazione coronarica percutanea, il trattamento con glibenclamide non era associato ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari rispetto alla gliclazide (29). In un studio osservazionale più recente, su un numero molto più grande di pazienti, l'utilizzo della glibenclamide, invece, si associava ad un rischio maggiore per sindromi coronariche acute rispetto all'uso di gliclazide (30). Monami e coll. in uno studio osservazionale di coorte su pazienti diabetici trattati con vari secretagoghi in associazione a biguanidi hanno mostrato che le SU con maggiore selettività per i recettori beta-cellulari, come la glimepiride e la gliclazide, erano associate ad una mortalità significativamente più bassa rispetto a quella osservata con la glibenclamide (31). In uno studio americano su oltre 20.000 pazienti seguiti per cinque anni, quelli che avevano iniziato terapia con glipizide, glibenclamide e glimepiride presentavano un rischio maggiore di mortalità per tutte le cause rispetto a quelli trattati con MET. Nel sottogruppo dei pazienti con coronaropatia, quelli trattati con glimepiride avevano un rischio

di mortalità minore rispetto a quelli in terapia con glipizide o glibenclamide (32).

Come suggerito nello studio di Monami, le differenze osservate su mortalità ed eventi cardiovascolari nei pazienti trattati con varie SU potrebbero essere imputate alla diversa selettività per i recettori beta-cellulari. Vi sono, infatti, recettori per le SU localizzati, oltre che nelle beta cellule, anche in altri tessuti come il muscolo scheletrico, il tessuto adiposo e il miocardio. I recettori per le SU del miocardio, i cosiddetti SUR2A, mediano effetti cardioprotettivi (33). Alcune SU legandosi ai SUR2A inibiscono i canali del potassio ATP dipendenti determinando depolarizzazione cellulare ed innalzamento del calcio intracellulare (34). In questo modo bloccano il pre-condizionamento ischemico, un meccanismo adattativo del miocardio in presenza di ischemia (35). Esperimenti condotti su cuori isolati di animali hanno dimostrato che alcune SU come la glibenclamide, ma non la glimepiride, annullano il pre-condizionamento (15). Nell'uomo, in un modello di occlusione sperimentale acuta di una coronaria, la glimepiride ma non la glibenclamide manteneva il pre-condizionamento ischemico (36).

In una meta-analisi eseguita includendo tutti i trial clinici di durata superiore a 6 mesi, che confrontavano la terapia con SU con altri trattamenti per il diabete mellito di tipo 2, l'uso delle SU si associava ad un aumento della mortalità e ad un maggiore rischio di ictus, mentre l'incidenza complessiva di eventi cardiovascolari maggiori non sembrava essere influenzata. Prendendo invece in considerazione i soli trial che confrontavano le SU e i DPP4-inibitori, si osservava che le SU erano gravate da una maggiore e significativa comparsa di eventi cardiovascolari (37).

In uno studio successivo che includeva anche una meta-analisi è stato suggerito che il trattamento con SU nei pazienti con T2DM può inibire gli effetti neuro-protettivi dei canali del potassio ATP dipendenti a livello cerebrale e aumentare il rischio di ictus (38).

Due grandi studi osservazionali condotti con una solida metodologia hanno messo a confronto l'associazione MET + SU e MET + DPP4 inibitori.

Nel primo studio Morgan e coll. hanno analizzato dati retrospettivi su circa 40.000 pazienti con T2DM inclusi nel Clinical Practice Research Datalink (CPRD), un database che comprende circa il 10% di tutti i pazienti trattati nell'ambito delle cure primarie nel Regno Unito. Il risultato principale è stato il riscontro di una significativa minore mortalità dei pazienti trattati con MET + DPP4 inibitori rispetto a quelli in terapia con MET + SU, una simile tendenza si osservava anche per i MACE (39). Nel secondo studio Eriksson e coll. hanno incluso tutti i pazienti con T2DM che avevano iniziato il trattamento di seconda linea con MET + SU o MET + DPP-4 inibitore in Svezia nel periodo

2006-2013 (rispettivamente 40.736 e 12.024 pazienti) e hanno dimostrato che il trattamento con MET + SU era associato ad un aumento del rischio di ipoglicemie gravi, eventi cardiovascolari fatali e non fatali e mortalità per tutte le cause rispetto a quello con MET + DPP4 inibitore (40).

Sul confronto tra SU e DPP4 inibitori restiamo in attesa dei risultati completi dello studio CAROLINA, un grande trial randomizzato e controllato di confronto testa-a-testa sugli aventi cardiovascolari tra una SU (glimepiride) e un DPP4 inibitore (linagliptin), che saranno disponibili a breve.

Non è necessario approfondire i confronti tra SU, pioglitazone, SGLT2-inibitori e agonisti recettoriali del GLP1 perché, queste ultime tre classi di farmaci hanno chiaramente evidenziato un effetto favorevole sulle complicanze cardiovascolari e sulla mortalità nei pazienti con T2DM; infatti, negli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito si afferma che *“Nei pazienti con progressi eventi cardiovascolari maggiori SGLT-2 inibitori, GLP-1 agonisti a lunga durata d’azione e pioglitazone devono essere considerati farmaci di prima scelta, salvo controindicazioni”* (Livello di prova II e Livello della raccomandazione A) (1).

### Cancro

Questo è un ambito poco conosciuto ma dove vi sono interessanti risultati. In uno studio di coorte condotto in Canada su oltre 10.000 pazienti seguiti per 5 anni la mortalità dovuta al cancro era maggiore nei pazienti trattati con sulfoniluree rispetto a quelli trattati con metformina (41). Nel 2009 Monami e coll. mostrarono in uno studio caso/controllo che l’uso di glibenclamide per almeno 36 mesi si associava ad un’umentata incidenza di tumori mentre l’esposizione a metformina e gli-clazide era associata a una significativa riduzione del rischio di cancro (42).

Nel 2013 è stata pubblicata una meta-analisi che includeva trial clinici randomizzati e controllati, studi di coorte e studi caso-controllo che avevano valutato l’effetto della metformina e delle sulfoniluree sul rischio di cancro: l’analisi ha confermato che la metformina riduce il rischio di cancro mentre l’uso delle sulfoniluree può associarsi a un rischio aumentato (43).

### Costi

Uno degli argomenti che ha mantenuto in vita le SU negli ultimi anni è sicuramente il loro basso costo. Non ci sono dubbi che nei paesi in via di sviluppo, dove non è presente un Sistema Sanitario Nazionale (SSN) e nei quali il paziente deve provvedere alle proprie cure è meglio una SU, a basso costo, piuttosto che nessun trattamento. Il prezzo delle SU è certamente il più basso tra quelli dei farmaci che riducono la glicemia, ma è riduttivo e non corretto

valutare i costi di un farmaco considerando solo il suo prezzo di vendita.

Utilizzando la “cost consequence analysis” – un modello teorico di farmaco-economia - su una ipotetica coorte di 100.000 pazienti con diabete di tipo 2 non più controllati dalla MET in monoterapia è stato dimostrato che il maggior costo dei DPP4-inibitori era compensato da altri costi (ad es. il minore utilizzo di dispositivi per l’autocontrollo della glicemia, minore incidenza di ipoglicemie e MACE, e un più tardivo passaggio all’insulina, che è la terapia più costosa). La valutazione economica ha attestato che, rispetto alle SU, l’aggiunta di un DPP4-inibitore alla MET consente un risparmio per il SSN di -51.846.442 € in 3 anni. Inoltre è importante sottolineare che l’adozione del DPP4-inibitore, in una coorte di 100.000 pazienti diabetici, eviterebbe 26.882 eventi ipoglicemici non gravi, 6.528 eventi ipoglicemici gravi e 1.562 MACE. Questa analisi suggerisce che i DPP4-inibitori sono un’alternativa sostenibile e a basso costo, rispetto alle SU, per la gestione dei pazienti affetti da T2DM non controllati con MET in monoterapia, sia da un punto di vista clinico che economico (44).

### Conclusioni

Alla luce di quanto esposto ritengo che la decisione di AMD e SID di relegare le SU come ultima scelta per la terapia dei pazienti con T2DM sia corretta. Numerose evidenze, infatti, dimostrano che le SU non hanno più un ruolo rilevante nella terapia del T2DM, di conseguenza, il loro utilizzo dovrebbe essere fortemente ridimensionato. Bisognerebbe utilizzare le SU solo in caso d’intolleranza ad altre classi di farmaci e in una fase più tardiva di malattia ad es. in triplice associazione, utilizzando la gli-clazide a rilascio modificato. Se le SU fossero una nuova classe di farmaci, con le attuali normative imposte dalla FDA, non sarebbero approvate per l’impiego nella pratica clinica!

Desidero infine mettere l’accento su una situazione che si è venuta a creare nel nostro paese da quando sono disponibili i cosiddetti farmaci innovativi. È noto che solo il 40% dei pazienti con T2DM è seguito nei centri diabetologici mentre il 60% è preso in cura dai medici di medicina generale o da altri specialisti.

Ciò significa che la maggior parte dei pazienti con T2DM in Italia, al fallimento della monoterapia con MET, viene trattato prevalentemente con le SU, in quanto DPP4 inibitori, SGLT2 inibitori e agonisti recettoriali del GLP1 sono prescrivibili solo dagli specialisti endocrinologici e diabetologi con specifico piano terapeutico. Non esiste pertanto equità nell’accesso alle cure per le persone con T2DM e tale situazione, che dura da anni, è una chiara violazione di uno dei principi fondamentali del nostro SSN.

## BIBLIOGRAFIA

1. AMD-SID. Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2018. <http://www.siditalia.it/clinica/standard-di-cura-amd-sid> oppure <https://aemmedi.it/standard-di-cura/>
2. Janbon M, Chaptal J, Vedel A, Schaap J. Accidents hypoglycémiques graves par un sulfamidothiodiazol (le VK 57 ou 2254 RP). *Montpellier Med*. 1942; 441: 21–22
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012 Jun; 55(6): 1577-96
4. NICE National Institute for Health and Clinical Excellence. The management of type 2 diabetes. Issue Date: May 2008. <http://www.nice.org.uk/CG066>
5. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, Lung TW, Stevens RJ. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2013; 56: 973-84.
6. Maedler K, Carr RD, Bosco D, Zuellig RA, Berney T, Donath MY. Sulfonylurea induced beta-cell apoptosis in cultured human islets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jan; 90(1): 501-6
7. 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
8. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G, ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427–2443
9. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, Davidson MH, Kondos GT, D'Agostino RB Sr, Perez A, Provost JC, Haffner SM. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2006 Dec 6; 296 (21): 2572-81
10. Charbonnel B, Scherthaner G, Brunetti P, Matthews DR, Urquhart R, Tan MH, Hanefeld M. Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of glimepiride or metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 1093–1104
11. Leese GP, Wang J, Broomhall J, Kelly P, Marsden A, Morrison W, Frier BM, Morris AD; DARTS/MEMO Collaboration. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study of health service resource use. *Diabetes Care* 2003 Apr; 26 (4): 1176-80
12. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007 Jun; 50 (6): 1140-7
13. Tayek J. SUR receptor activity vs. incidence of hypoglycaemia and cardiovascular mortality with sulphonylurea therapy for diabetics. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2008, 10: 1128–1130
14. Faramariz Ismail-Beigi, Timothy Craven, Mary Ann Banerji, Jan Basile, Jorge Calles, Robert M Cohen, Robert Cuddihy, William C Cushman, Saul Genuth, Richard H Grimm Jr, Bruce P Hamilton, Byron Hoogwerf, Diane Karl, Lois Katz, Armand Krikorian, Patrick O'Connor, Rodica Pop-Busui, Ulrich Schubart, Debra Simmons, Harris Taylor, Abraham Thomas, Daniel Weiss, Irene Hramiak, for the ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial *Lancet*. 2010 Aug 7; 376 (9739): 419-30
15. Legtenberg RJ, Houston RJ, Oeseburg B, Smits P. Effects of sulfonylurea derivatives on ischemia-induced loss of function in the isolated rat heart. *Eur J Pharmacol* 2001 May 4; 419 (1): 85-92.
16. Huizar JF, Gonzalez LA, Alderman J, Smith HS. Sulfonylureas attenuate electrocardiographic ST-segment elevation during an acute myocardial infarction in diabetics. *J Am Coll Cardiol* 2003 Sep 17; 42 (6): 1017-21.
17. Najeed SA, Khan IA, Molnar J, Somberg JC. Differential effect of glyburide (glibenclamide) and metformin on QT dispersion: a potential adenosine triphosphate sensitive K<sup>+</sup> channel effect. *Am J Cardiol* 2002 Nov 15; 90(10): 1103-6.
18. Dhein S, Pejman P, Krüsemann K. Effects of the I(K,ATP) blockers glibenclamide and HMR1883 on cardiac electrophysiology during ischemia and reperfusion. *Eur J Pharmacol* 2000 Jun 16; 398 (2): 273-84.
19. Ren J, Dominguez LJ, Sowers JR, Davidoff AJ. Metformin but not glyburide prevents high glucose-induced abnormalities in relaxation and intracellular Ca<sup>2+</sup> transients in adult rat ventricular myocytes. *Diabetes* 1999 Oct; 48 (10): 2059-65.
20. Scognamiglio R, Avogaro A, Vigili de Kreutzenberg S, Negut C, Palisi M, Bagolin E, Tiengo A. Effects of treatment with sulfonylurea drugs or insulin on ischemia-induced myocardial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002 Mar; 51 (3): 808-12.
21. Sophia Zoungas, M.D., Ph.D., Anushka Patel, M.D., Ph.D., John Chalmers, M.D., Ph.D., Bastiaan E. de Galan, M.D., Ph.D., Qiang Li, M.Biostat., Laurent Billot, M.Sc., Mark Woodward, Ph.D., Toshiharu Ninomiya, M.D., Ph.D., Bruce Neal, M.D., Ph.D., Stephen MacMahon, D.Sc., Ph.D., Diederick E. Grobbee, M.D., Ph.D., Andre Pascal Kengne, M.D., Ph.D., Michel Marre, M.D., Ph.D., and Simon Heller, M.D., for the ADVANCE Collaborative Group. Severe Hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010 Oct 7; 363 (15): 1410-8
22. Frier BM, Scherthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care* 2011 May; 34 Suppl 2: S132-7
23. Stahn A, Pistrosch F, Ganz X, Teige M, Koehler C, Bornstein S, Hanefeld M. Relationship between hypoglycemic episodes and ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases: silent hypoglycemia and silent arrhythmias. *Diabetes Care* 2014 2014 Feb; 37(2): 516-20
24. Evans JM, Ogston SA, Emslie-Smith A, Morris AD. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Diabetologia* 2006 May; 49 (5): 930-6
25. Roumie CL, Hung AM, Greevy RA, Grijalva CG, Liu X, Murff HJ, Elasy TA, Griffin MR. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012 Nov 6; 157 (9): 601-10
26. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A, Hughes RI, Khunti K, Wilkins MR, Majeed A, Elliott P. Risk of cardiovascular disease and all-cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 2009 Dec 3; 339: b4731
27. Morgan CL, Poole CD, Evans M, Barnett AH, Jenkins-Jones S, Currie CJ. What next after metformin? A retrospective evaluation of the outcome of second-line, glucose-lowering therapies in people with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 Dec; 97 (12): 4605-12.
28. Hung YC, Lin CC, Wang TY, Chang MP, Sung FC, Chen CC. Oral hypoglycemic agents and the development of non-fatal cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2013 Nov; 29 (8): 673-9
29. Juurlink DN, Gomes T, Shah BR, Mamdani MM. Adverse cardiovascular events during treatment with glyburide (glibenclamide) or glimepiride in a high-risk population. *Diabet Med* 2012 Dec; 29 (12): 1524-8
30. Abdelmoneim AS, Eurich DT, Gamble JM, Johnson JA, Seubert JM, Qiu W, Simpson SH. Risk of acute coronary events associated with glyburide compared with glimepiride use in patients with type 2 diabetes: a nested case-control study. *Diabetes Obes Metab*. 2014 Jan; 16(1): 22-9.
31. Monami M, Luzzi C, Lamanna C, Chiasserini V, Addante F, Desideri CM, Masotti G, Marchionni N, Mannucci E. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin. *Diabetes Metab Res Rev* 2006 Nov-Dec; 22 (6): 477-82.
32. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A, Atreja A, Zimmerman RS. Increase in overall mortality risk in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide or glimepiride monotherapy versus metformin: a retrospective analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012 Sep; 14 (9): 803-9
33. Stoller DA, Fahrenbach JP, Chalupsky K, Tan BH, Aggarwal N, Metcalfe J, Hadhazy M, Shi NQ, Makielski JC, McNally EM. Cardiomyocyte sulfonylurea receptor 2-KATP channel mediates cardioprotection and ST segment elevation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010 Oct; 299 (4): H 1100-8
34. Terzic A, Jahangir A, Kurachi Y. Cardiac ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels: regulation by intracellular nucleotides and K<sup>+</sup> channel-opening drugs. *Am J Physiol* 1995 Sep; 269 (3 Pt 1): C 525-45.



35. Cleveland JC Jr, Meldrum DR, Cain BS, Banerjee A, Harken AH. Oral sulfonylurea hypoglycemic agents prevent ischemic preconditioning in human myocardium. Two paradoxes revisited. *Circulation* 1997 Jul 1; 96(1): 29-32
36. Klepzig H, Kober G, Matter C, Luus H, Schneider H, Boedeker KH, Kiowski W, Amann FW, Gruber D, Harris S, Burger W. Sulfonylureas and ischaemic preconditioning: a double-blind, placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide. *Eur Heart J* 1999 Mar; 20 (6): 439-46
37. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Oct; 15(10): 938-53
38. Liu R, Wang H, Xu B, Chen W, Turlova E, Dong N, Sun CL, Lu Y, Fu H, Shi R, Barszczyk A, Yang D, Jin T, Mannucci E, Feng ZP, Sun HS. Cerebrovascular Safety of Sulfonylureas: The Role of KATP Channels in Neuroprotection and the Risk of Stroke in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2016 Sep;65(9):2795-809
39. Morgan CL, Mukherjee J, Jenkins-Jones S, Holden SE, Currie CJ. Combination therapy with metformin plus sulphonylureas versus metformin plus DPP-4 inhibitors: association with major adverse cardiovascular events and all-cause mortality. *Diabetes Obes Metab* 2014 Oct; 16(10): 977-83
40. Eriksson JW, Bodegard J, Nathanson D, Thuresson M, Nyström T, Norhammar A. Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality. *Diabetes Res Clin Pract* 2016 Jul; 117: 39-47
41. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care* 29: 254–258, 2006
42. Monami M, Lamanna C, Balzi D, Marchionni N, Mannucci E. Sulphonylureas and cancer: a case-control study. *Acta Diabetol* 2009 46: 279–284
43. Thakkar B, Aronis KN, Vamvini MT, Shields K, Mantzoros CS. Metformin and sulphonylureas in relation to cancer risk in type II diabetes patients: a meta-analysis using primary data of published studies. *Metabolism* 2013 Jul; 62 (7): 922-34
44. Lorenzoni V, Baccetti F, Genovese S, Torre E, Turchetti G. Cost-consequence analysis of sitagliptin versus sulfonylureas as add-on therapy for the treatment of diabetic patients in Italy. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2017, 9: 699–710

# La malattia CV come guida del trattamento del DM2

Agostino **Consoli**

*Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento  
Università degli Studi G. d'Annunzio di Chieti-Pescara*

Negli ultimi 10-15 anni lo sviluppo di farmaci per il trattamento del DM2 ha conosciuto una evoluzione entusiasmante. Nel giro di pochi anni almeno tre nuove classi di farmaci (ciascuna rappresentata da svariate molecole) sono state approvate per uso clinico, mentre anche farmaci "tradizionali", come le preparazioni insuliniche, hanno conosciuto nuove evoluzioni.

Questo importante e, per certi versi, rapido allargamento della offerta terapeutica ha portato alla necessità di definire algoritmi terapeutici che potessero guidare il clinico nella scelta del farmaco o, meglio, delle associazioni di farmaci più idonee per fare fronte ai bisogni di ciascun determinato paziente (1, 2.) Di qui la necessità della elaborazione di linee guida che tenessero conto delle evidenze cliniche che si andavano (e, ovviamente, si vanno ancora) accumulando relativamente all'uso delle diverse strategie terapeutiche per il DM2.

Tuttavia, le linee guida più accreditate e seguite, tra cui i Documenti di Consenso emessi dalle principali Società Scientifiche Internazionali di Diabetologia, ovvero ADA ed EASD, dopo aver all'inizio addirittura tardato a riconoscere il valore aggiunto dei nuovi farmaci, fino alla edizione precedente all'ultima (3) (quella pubblicata in versione definitiva nell'ottobre 2018) si limitavano a descrivere vantaggi e svantaggi delle diverse classi di farmaci senza suggerire per alcuna classe un uso prioritario in determinate categorie di pazienti. Quindi, le indicazioni fornite su come intensificare la terapia nei pazienti che non raggiungevano il compenso metabolico ottimale in monoterapia con metformina (che comunque è ancora oggi indicata come "first step" farmacologico nel trattamento del diabete mellito di tipo 2) non indicavano caratteristiche cliniche del paziente che potessero decisamente guidare una precisa scelta verso una determinata classe di farmaci. Questo è completamente cambiato nell'ultimo Documento di Consenso ADA/EASD (2), con cambiamenti che erano stati largamente anticipati nella comunità diabetologica italiana con la pubblicazione degli Standard di Cura SID-AMD 2018 (1). Il primo cambiamento importante contenuto nei Documenti di Consenso più recenti riguarda il "declassamento" delle sulfoniluree a farmaco da terza linea di intervento: di questo si discute in un altro articolo di questo speciale.

Il secondo cambiamento è relativo invece alla individuazione della patologia cardiovascolare o cardiorenale eventualmente in atto come snodo fondamentale per indirizzare le scelte farmacologiche successive alla monoterapia con metformina. Infatti, sia gli Standard di Cura SID-AMD 2018 che il Documento di Consenso ADA/EASD 2018 sul trattamento farmacologico del diabete mellito di tipo 2 propongono, al fallimento della terapia con metformina, uno snodo fondamentale: viene suggerito di valutare *in primis* se la persona con diabete ha una malattia cardiovascolare e/o una compromissione della funzione renale. Se questo è il caso, l'algoritmo prende una strada precisa ed il suggerimento è quello di utilizzare un farmaco della classe dei GLP-1 RA con comprovati effetti di protezione cardiovascolare (4-6) o un farmaco della classe degli SGLT2i con comprovati effetti di protezione cardiovascolare (7-9). I documenti citati scendono poi in ulteriori dettagli relativi a questa raccomandazione e suggeriscono che, se nell'ambito della patologia cardiovascolare dalla quale il paziente è affetto prevale la malattia aterosclerotica (ad esempio, pregresso infarto del miocardio) allora, tra le due classi di farmaci, la preferenza andrebbe data ai GLP-1 RA (scegliendo tra le molecole con comprovati effetti di protezione cardiovascolare), mentre, se sono presenti segni di scompenso cardiaco e/o se è presente insufficienza renale cronica, la preferenza andrebbe data agli SGLT2i.

Questa indicazione trova un suo preciso razionale nei risultati degli studi (ormai numerosi) che sono stati condotti con queste classi di farmaci per documentare la loro sicurezza cardiovascolare. È noto che, dopo le polemiche suscitate dai controversi dati sulla potenziale associazione tra terapia con rosiglitazone ed aumento del rischio cardiovascolare (10), le principali agenzie regolatorie (FDA ed EMA) hanno imposto a tutte le aziende che volessero introdurre o mantenere sul mercato nuove terapie per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 di condurre trial di sicurezza cardiovascolare su un ampio numero di soggetti ad alto rischio dove il farmaco in oggetto, usato in "add on" alla terapia tradizionale, fosse confrontato con un placebo (11). L'end point comune di tutti questi trial era la dimostrazione della non inferiorità verso placebo del farmaco in questione relativa-

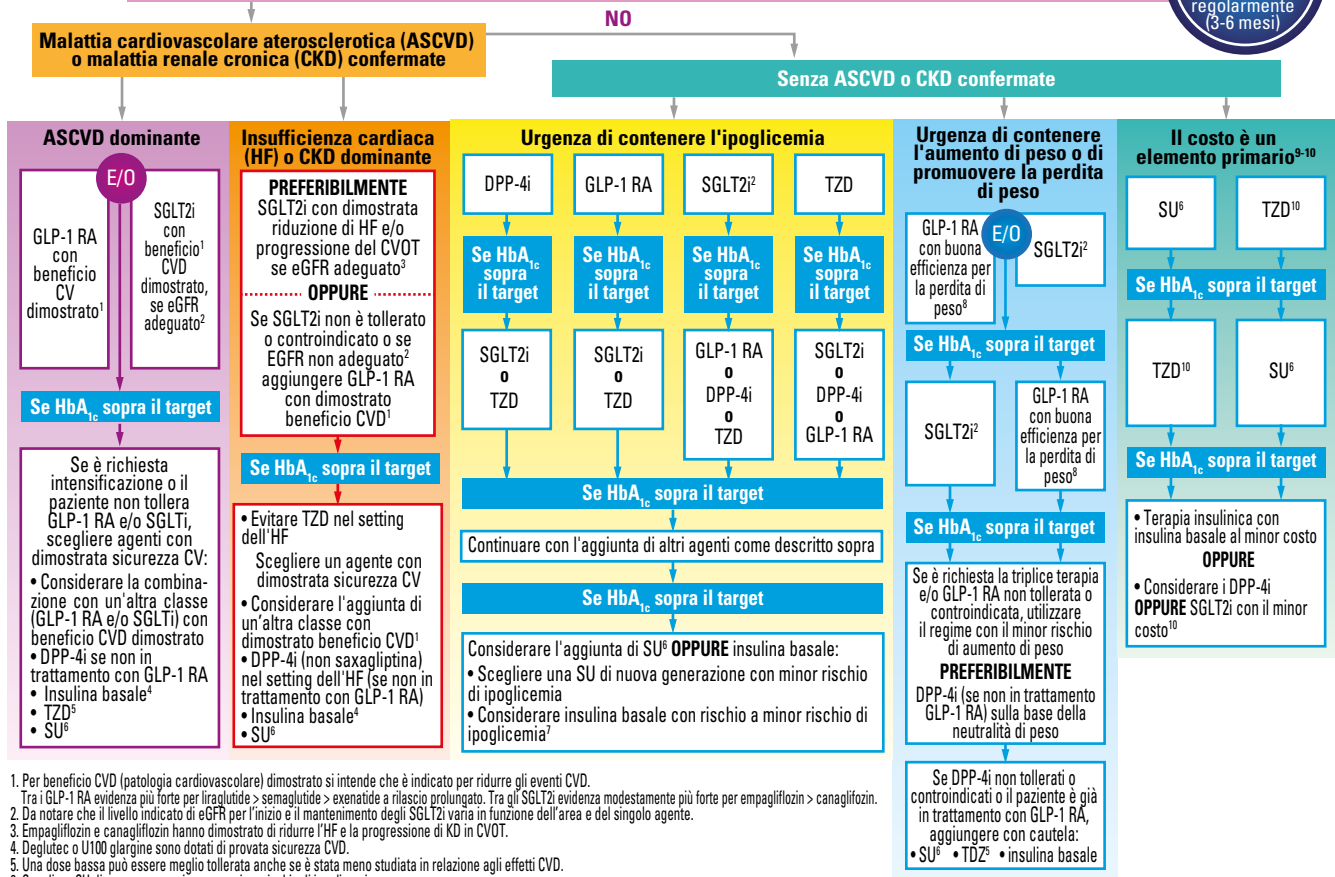
mente alla comparsa di eventi cardiovascolari maggiori (MACE: morte cardiovascolare, infarto non fatale, ictus non fatale) raggruppati in un unico end point composito primario. Tutti i trial condotti fino ad ora hanno fornito ampie e solide garanzie circa la piena sicurezza cardiovascolare di tutti i farmaci testati (sia della classe dei DPP-IV inibitori (12–15), che del GLP-1 R (4,6,16–18) che degli SGLT2 inibitori (7–9)). Tuttavia, per farmaci della classe dei GLP-1 RA e degli SGLT2 inibitori, l'analisi successiva a quella della non-inferiorità verso placebo dimostrava, perlomeno in pazienti con malattia cardiovascolare già diagnosticata, che rappresentavano la grande maggioranza dei soggetti arruolati in questi studi, un numero di eventi inferiore rispetto a quelli osservati nel braccio in trattamento con placebo, interpretabile come effetto di protezione cardiovascolare. Per i farmaci della classe di GLP-1 RA questo effetto era evidente

relativamente agli eventi cardiovascolari maggiori (MACE), che nei soggetti esposti a terapia con liraglutide (4) o semaglutide (5) risultavano ridotti rispettivamente del 13% e del 26%, con una riduzione del 9% (che tuttavia non raggiungeva la significatività statistica) nei soggetti trattati con exenatide LAR e con assenza di effetto protettivo nei soggetti esposti a lixisenatide. Nei soggetti esposti a trattamento con liraglutide si osservava anche una riduzione significativa di circa il 20% delle morti per causa cardiovascolare. Nessun segnale di protezione tuttavia si osservava, per i farmaci di questa classe, relativamente alle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e, seppure negli studi con liraglutide e semaglutide si sia osservata una riduzione dell'occorrenza di un endpoint renale composito nei soggetti esposti al farmaco attivo, questa era sostanzialmente "trainata" da una riduzione della evoluzione verso micro o macro albuminu-

**Schema Generale dell'approccio farmacologico al DM2 secondo l'ultimo documento di consenso ADA /EASD**

La terapia di prima linea è metformina e stile di vita generale (inclusi controllo del peso e attività fisica) se HbA<sub>1c</sub> è sopra al target procedere come indicato sotto

Per evitare l'inerzia clinica, rivalutare e modificare il trattamento regolarmente (3-6 mesi)



1. Per beneficio CVD (patologia cardiovascolare) dimostrato si intende che è indicato per ridurre gli eventi CVD.  
 2. Tra i GLP-1 RA evidenza più forte per liraglutide > semaglutide > exenatide a rilascio prolungato. Tra gli SGLT2i evidenza modestamente più forte per empagliflozin > canagliflozin.  
 3. Da notare che il livello indicato di eGFR per l'inizio e il mantenimento degli SGLT2i varia in funzione dell'area e del singolo agente.  
 4. Deglutec o U100 glargine sono dotati di provata sicurezza CVD.  
 5. Una dose bassa può essere meglio tollerata anche se è stata meno studiata in relazione agli effetti CVD.  
 6. Scegliere SU di nuova generazione con minor rischio di ipoglicemia.  
 7. Deglutec/glargine U300 < glargine U100 / detemir < insulina NPH.  
 8. Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide.  
 9. In assenza di specifiche comorbidità (ossia nessuna CVD conclamata, basso rischio di ipoglicemia e bassa priorità di evitare l'aumento di peso o nessuna comorbidità relativa al peso).  
 10. Considerare il costo nazionale/locale. In alcune nazioni TZD relativamente più costosi di DPP-4i.

(da ref. 23)

Fig. 1

Curve della mortalità CV e delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco nello studio EMPA-REG

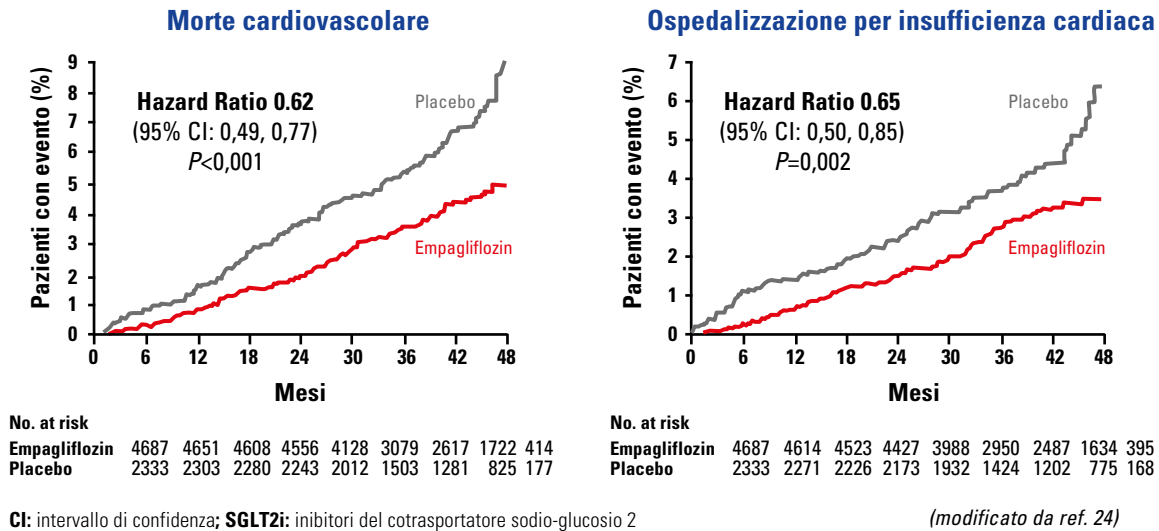


Fig. 2

ria, ma senza effetti significativi sulla preservazione del filtrato glomerulare. Ai dati disponibili al momento della presentazione del Consenso ADA/EASD vanno oggi aggiunti anche i risultati dello studio HARMONY (18) con albiglutide, che dimostravano un significativa riduzione del 22% dell'endpoint composito primario nei soggetti esposti al farmaco attivo e le anticipazioni dei dati relativi allo studio REWIND (19) con dulaglutide, che saranno ufficialmente presentati nel giugno 2019, ma che, per quello che è dato di capire dalla diffusione di un press release, sembrerebbero confermare anche per questo altro farmaco della classe un effetto protettivo nei confronti dell'occorrenza di eventi cardiovascolari maggiori.

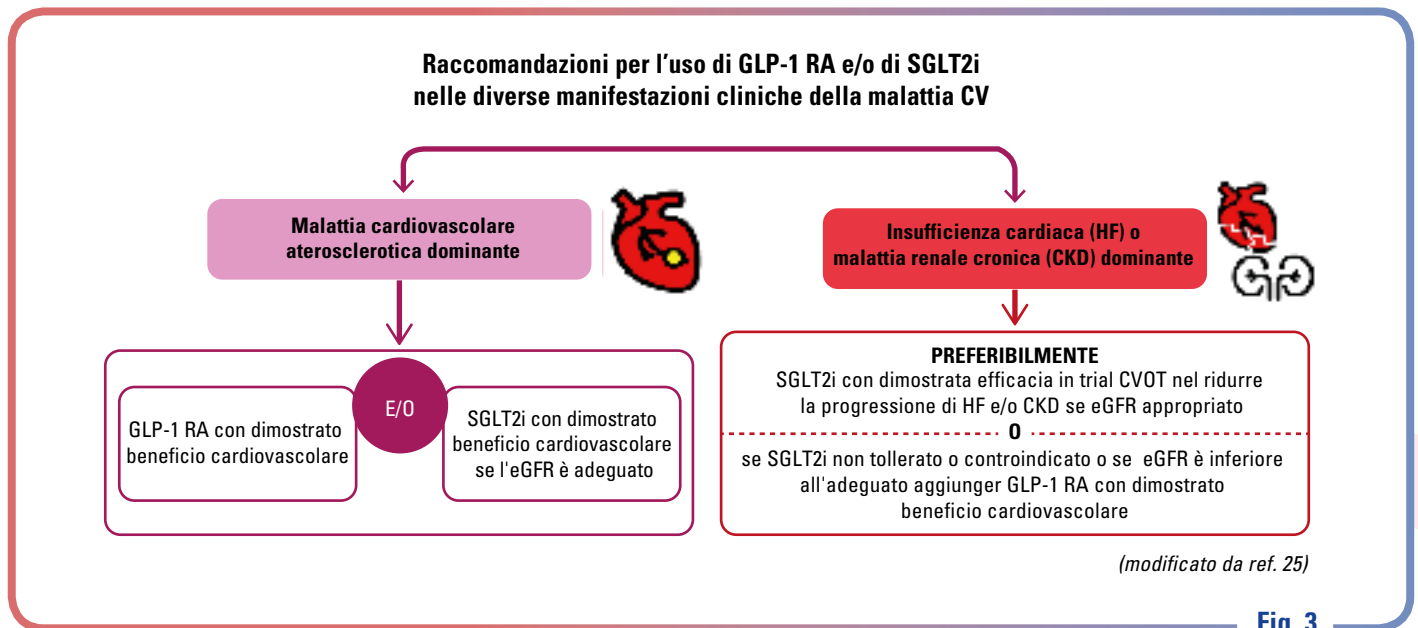
Queste sono dunque le evidenze sulla base delle quali sia gli Standard di Cura SID-AMD che il Consenso ADA/EASD raccomandano fortemente che, qualora la persona con diabete di tipo 2 abbia i segni clinici di una patologia cardiovascolare a forte impronta aterosclerotica, tra le strategie terapeutiche per il controllo metabolico di questa persona venga inserita una molecola della classe dei GLP-1 RA.

I documenti in questione, tuttavia, seppure indichino come preferibile in questa categoria di soggetti un GLP-1 RA, suggeriscono anche che in sua vece possa essere usato un SGLT2i. Le ragioni di questo suggerimento derivano dai risultati dei trial di sicurezza cardiovascolare condotti con questa classe di farmaci, che hanno anch'essi dimostrato una riduzione dei MACE nei soggetti esposti al trattamento attivo. In questi soggetti, infatti si assisteva ad una significativa riduzione del 14% del rischio dell'occorrenza di uno degli eventi dell'endpoint primario composito sia nello stu-

dio EMPA-REG (7) con empagliflozin che nel programma CANVAS (8) con canagliflozin. Tuttavia, quello che colpiva maggiormente, specie nello studio EMPA-REG, era che il trattamento con empagliflozin si associava ad una impressionante riduzione di quasi il 40% del rischio di morte da cause cardiovascolari. Questo dato era accompagnato da una riduzione altrettanto importante della mortalità per tutte le cause, che si riduceva di oltre il 30%. I dati degli studi CANVAS e DECLARE (9) (condotti rispettivamente con canagliflozin e dapagliflozin), seppur non così eclatanti come i risultati dello studio EMPA-REG, dimostravano sostanzialmente lo stesso trend. Nello studio CANVAS, infatti, il rischio dell'occorrenza di un endpoint composito costituito da morte per cause cardiovascolari o ospedalizzazione per scompenso cardiaco si riduceva significativamente del 22%, mentre per lo stesso endpoint una significativa riduzione del 17% si osservava nello studio DECLARE.

È opportuno sottolineare che anche nello studio EMPA-REG l'analisi dell'endpoint secondario "ospedalizzazione per scompenso cardiaco" rivelava una importante riduzione del 35% del rischio di occorrenza di questo endpoint nei soggetto esposti al trattamento con il farmaco attivo. L'effetto protettivo nei confronti della ospedalizzazione per scompenso compariva sin dalle prime settimane di trattamento e si manteneva nel tempo per tutta la durata del follow up dello studio.

Proprio il dato relativo alla protezione nei confronti del rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco potrebbe essere considerato il più importante relativamente alla protezione cardiovascolare associata al trattamento con SGLT2i. Infatti la



**Fig. 3**

significatività della riduzione dell'endpoint composito morte cardiovascolare o ospedalizzazione per scompenso cardiaco negli studi CANVAS e DECLARE è chiaramente "tirata" dalla riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e l'importante effetto di empagliflozin sulla mortalità cardiovascolare e sulla mortalità per tutte le cause ha un andamento esattamente parallelo all'altrettanto importante effetto della molecola sulla riduzione della ospedalizzazione per scompenso. Inoltre i dati sullo scompenso cardiaco sia relativamente ad empagliflozin che a dapagliflozin sono stati confermati da 2 studi osservazionali retrospettivi su ampi data base elettronici (studio EMPRISE20 e studio CVD-REAL (21)) che hanno dimostrato un riduzione di quasi il 50% dei casi di ospedalizzazione per scompenso cardiaco incidente in soggetto esposti a questi farmaci verso soggetti esposti ad altri farmaci orali per il diabete.

Alla luce di queste evidenze di comprende come, nelle raccomandazioni del documento di consenso ADA/EASD, quando in un soggetto con diabete mellito di tipo 2 e malattia cardiovascolare accertata siano prevalenti i segni di una insufficienza della pompa cardiaca, è comunque raccomandato l'uso, nell'ambito della strategia terapeutica complessiva, di un SGLT2i con comprovati effetti di protezione cardiovascolare o di un GLP-1 RA con comprovati effetti di protezione cardiovascolare, ma la preferenza va decisamente data ad un farmaco della classe delle gliflozine. E, tra i farmaci della classe delle gliflozine, le evidenze più solide nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari sono proprio quelle relative ad empagliflozin.

Il documento ADA/EASD raccomanda che la preferenza venga data a farmaci della classe degli SGLT2i anche in persone con DM2 e malattia cardiovascolare accertata che abbiano una in-

sufficienza renale cronica. Questo potrebbe sembrare paradossale, in quanto, riducendosi l'effetto anti-iperglicemizzante degli SGLT2i col ridursi della filtrazione glomerulare, l'uso degli SGLT2i come farmaci per il diabete non è indicato in soggetti con filtrato glomerulare inferiore a 45 ml/min. Tuttavia, dall'analisi degli endpoint renali degli studi EMPA-REG, CANVAS e DECLARE-TIMI è emerso che, a paragone dei soggetti esposti a placebo, nei soggetti esposti a trattamento attivo con queste molecole è possibile osservare, nel corso del follow-up, una preservazione del filtrato glomerulare che, seppur si riduca di qualche ml/min nel periodo immediatamente successivo all'inizio del trattamento, subisce poi una riduzione, nel corso del follow up, significativamente inferiore alla riduzione che si osserva invece nei soggetti del braccio placebo. Questi dati dovranno essere confermati da studi disegnati ad hoc per la valutazione degli effetti del trattamento con gliflozine sulla funzione renale (che sono attualmente in corso), ma sono stati di per sé sufficienti a generare il suggerimento, contenuto nel documento di consenso ADA/EASD, di preferire molecole della classe delle gliflozine in persone con DM2 e malattia cardiovascolare accertata nelle quali siano presenti segni di un incipiente deterioramento della funzione renale.

In conclusione, dalla lettura degli ultimi Standard di Cura SID-AMD e dal Documento di Consenso ADA/EASD si evince che, tra le caratteristiche fenotipiche delle persone con diabete mellito di tipo 2, la presenza di malattia cardiovascolare clinicamente accertata è un criterio dirimente per indirizzare decisamente le scelte terapeutiche verso l'utilizzo di GLP-1 RA e/o di SGLT2i. In entrambe le classi di farmaci vengono indicate molecole con più pronunciate evidenze di efficacia nella protezione

cardiovascolare di questi soggetti. Tra queste molecole delle due classi una leggera preferenza potrebbe essere accordata ai GLP-1 RA in pazienti con prevalente malattia aterosclerotica. Vanno senz'altro preferiti gli SGLT2i in soggetto con segni di insufficienza cardiaca e/o di insufficienza renale. È opportuno ricordare che, secondo i documenti in questione, GLP-1 RA e/o SGLT2i **dovrebbero assolutamente** essere usati nelle tipologie di pazienti appena descritti: questo non vuol dire tuttavia che l'impiego di questi farmaci debba essere limitato a queste categorie. L'impiego di farmaci di queste classi è infatti potenzialmente utile in tutte le persone con diabete mellito di tipo 2 che falliscono la monoterapia con metformina: certamente, secondo i documenti in questione, sono preferibili alle sulfoniluree.

Ulteriori dati ottenuti dal completamento di studi in corso potrebbero anche renderli preferibili al pioglitazone o gli inibitori della DPP-IV, farmaci ai quali comunque non sono inferiori nella generale priorità di scelta.

Va infine ricordato che i pazienti con malattia cardiovascolare accertata, nei quali l'uso di GLP-1 RA o SGLT2i è **assolutamente raccomandato**, rappresentano circa il 25% dei soggetti con diabete mellito di tipo 2. Ad oggi, in Italia, non più del 5% dei soggetti con diabete mellito di tipo 2 sono trattati con SGLT2i e non più del 3% con GLP-1 RA (22). È evidente che è ancora necessario percorrere molta strada perché le importanti proprietà protettive di queste classi di farmaci possano essere sfruttate appieno.

## BIBLIOGRAFIA

- Standard di cura AMD-SID. <http://www.siditalia.it/clinica/standard-di-cura-amd-sid>. Accessed April 8, 2019.
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669-2701. doi:10.2337/dci18-0033
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):140-149. doi:10.2337/DC14-2441
- Nauack MA, Nissen SE, Pocock S, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. 2016:1-12. doi:10.1056/NEJMoa1603827
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141
- Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(13). doi:10.1056/NEJMoa1612917
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-657. doi:10.1056/NEJMoa1611925
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-357. doi:10.1056/NEJMoa1812389
- Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med*. 2007;356(24):2457-2471. doi:10.1056/NEJMoa072761
- Fda. Guidance for Industry Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. 2008. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>. Accessed November 2, 2016.
- Spinar J, Smahelova A. [SAVOR TIMI 53 - Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus]. *SAVOR-TIMI 53 - Vysled saxagliptinu a kardiovaskularni Vysled u pacientu s diabetes Mellit 2 typu*. 2013;59(11):1003-1007. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med1&NEWS=N&AN=24279445>.
- White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327-1335. doi:10.1056/NEJMoa1305889
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (TECOS). *N Engl J Med*. 2015;373(3):150608133014007. doi:10.1056/NEJMoa1501352
- Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk. *JAMA*. 2019;321(1):69. doi:10.1001/jama.2018.18269
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome (ELIXA). *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247-2257. doi:10.1056/NEJMoa1509225
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. September 2016;NEJMoa1607141. doi:10.1056/NEJMoa1607141
- Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10157):1519-1529. doi:10.1016/S0140-6736(18)32261-X
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Design and baseline characteristics of participants in the R esearching cardiovascular E vents with a W eekly IN cretin in D iabetes ( REWIND ) trial on the cardiovascular effects of dulaglutide. *Diabetes, Obes Metab*. 2018;20(1):42-49. doi:10.1111/dom.13028
- Patrono E et al. AHA Scientific Sessions 2018; poster Sa1112/1112. Initial results from EMPRISE real-world evidence study | Press. <https://www.boehringer-ingenheim.com/press-release/initial-results-empri-real-world-evidence-study>. Accessed April 8, 2019.
- Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs Clinical Perspective. *Circulation*. 2017;136(3):249-259. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190
- ARNO diabete. <http://www.siditalia.it/ricerca/centro-studi-e-ricerche/68-arno-diabete>. Accessed April 8, 2019.
- (Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669-2701.)
- (Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128.)
- (Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128.)

# Le novità dei nuovi standard di cura AMD e SID e Consensus ADA-EASD: Aspetto renale

Roberto Pontremoli

Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi e Policlinico San Martino, Genova

Dal 20 al 40 per cento delle persone con diabete sviluppa malattia renale cronica (MRC), ovvero una riduzione del filtrato glomerulare (GFR) al di sotto di 60 ml/min o un aumento dell'escrezione urinaria di albumina, nel corso della vita (1). La presentazione e l'evoluzione della malattia renale in corso di diabete tipo 2 (DT2) è meno nota rispetto al Diabete tipo 1, più complessa ed eterogenea, e verosimilmente riflette il coinvolgimento di agenti patogenetici (ipertensione arteriosa, aterosclerosi) anche diversi al diabete.

D'altra parte, la malattia renale, fin dalle sue fasi iniziali, comporta un significativo aumento di rischio di eventi cardiovascolari (CV). I pazienti con diabete tipo 2 e MRC in fase conservativa hanno un rischio di morire per cause CV più elevato di quello di progredire fino allo stadio di ESRD (2).

Le strategie terapeutiche per la prevenzione dello sviluppo della MRC e per il rallentamento della sua progressione verso l'ESRD nei pazienti diabetici sono tradizionalmente basate su un approccio multifattoriale: controllo ottimale della glicemia, trattamento antipertensivo preferenzialmente con farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina (RAAS) e correzione degli altri fattori di rischio CV (3).

Queste strategie terapeutiche, tuttavia, si sono dimostrate solo parzialmente efficaci. Così, la prevalenza di nefropatia in corso di diabete negli ultimi venti anni è rimasta sostanzialmente immutata, a differenza delle complicanze macrovascolari come ictus, infarto miocardico e vasculopatia periferica, la cui incidenza ha mostrato una netta tendenza alla riduzione. La cura per pazienti con diabete e MRC costituisce una delle principali fonti di spesa per i Sistemi Sanitari nei paesi occidentali.

## Terapia ipoglicemizzante e nefroprotezione

L'ottenimento di un controllo glicometabolico ottimale con farmaci ipoglicemizzanti è tradizionalmente considerato fondamentale per la prevenzione del danno renale (4). Alcuni studi tuttavia (ADVANCE, ACCORD, VADT) hanno gettato ombre

sull'utilità di una terapia aggressiva dimostrando che essa, se da un lato può ridurre l'incidenza di complicanze microvascolari, dall'altro comporta svantaggi e rischi in termini CV e di mortalità (5). Per questo motivo, a partire dal 2008 l'ente regolatorio statunitense (FDA) ha richiesto che, per essere approvati ed inseriti in commercio, i nuovi farmaci ipoglicemizzanti venissero testati per verificarne la sicurezza soprattutto cardiovascolare. Questa politica "regolatoria" ha portato alla realizzazione di una serie di studi clinici che hanno aperto prospettive entusiasmanti relativamente alla possibilità di ridurre, attraverso il controllo glicometabolico, non solo il rischio di complicanze microvascolari ma anche l'incidenza di eventi CV e la mortalità. Queste considerazioni sono particolarmente importanti per il trattamento dei pazienti nefropatici poiché l'efficacia dei farmaci tradizionali è limitata e il loro utilizzo spesso controindicato in presenza di una riduzione del GFR (Tabella 1). Inoltre, solo alcune classi di farmaci ipoglicemizzanti hanno dimostrato di offrire specifici effetti di nefroprotezione in termini di riduzione dell'albuminuria e/o di preservazione a lungo termine del GFR (Tabella 2).

## Nuovi farmaci ipoglicemizzanti e nefroprotezione: un cambio di paradigma?

Tra le classi di farmaci recentemente entrate nell'uso clinico due meritano di essere considerate in particolare per i loro effetti favorevoli sulla protezione renale, oltretutto sulla mortalità e sugli eventi CV: gli SGLT2-I (o gliifozine) e gli Agonisti del recettore per il Glucagon Like Peptide-1 (GLP1-RA).

*Le gliifozine* esplicano il loro effetto ipoglicemizzante inibendo selettivamente il riassorbimento di glucosio a livello del tubulo renale, e producendo una glicosuria che tende ad autolimitarsi quando si riduce il carico di glucosio filtrato al glomerulo. Questo meccanismo di azione consente di associare una notevole maneggevolezza di impiego ad una discreta efficacia ipoglicemizzante. Questi farmaci riducono la pressione arteriosa incrementando la natriuresi e facilitano la perdita di peso corporeo inducendo un bilancio calorico nega-

Utilizzo dei farmaci ipoglicemizzanti e funzione renale

eGFR fino a (ml/min* 1.73 m <sup>2</sup> )	90	80	70	60	50	40	30	20	10	Dialisi
<b>Metformina</b>	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Red	Red
<b>Acarbosio</b>	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Red	Red
<b>Gliptine</b>										
Sitagliptin	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
Vildagliptin	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
Saxagliptin	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Red
Linagliptin	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Alogliptin	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
<b>GLP1 agonisti</b>										
Exenatide	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Red	Red	Red
Exenatide LAR	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Red	Red	Red
Liraglutide	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red
Lixisenatide	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Red	Red
Dulaglutide	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red
<b>Sulfoniluree</b>										
Glibenclamide	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Red	Red
Gliclazide	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Red	Red
Glimepiride	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Red	Red
<b>Repaglinide</b>	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Red	Red
<b>Pioglitazone</b>	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red
<b>Gliflozine</b>										
Dapagliflozin	Green	Green	Green	Green	Yellow	Red	Red	Red	Red	Red
Empagliflozin	Green	Green	Green	Green	Yellow	Red	Red	Red	Red	Red
Canagliflozin	Green	Green	Green	Green	Yellow	Red	Red	Red	Red	Red

Molti farmaci ipoglicemizzanti devono essere ridotti o sono controindicati nei pazienti con MRC (modificato da Standard Italiani di Cura del Diabete 2018)

Tab. 1



**Effetto dei farmaci ipoglicemizzanti sugli *outcomes* renali *indipendente dall'effetto sul controllo glicemico***

Farmaco	↓ Albuminuria	Rallentamento ↓ GFR	↓ ESRD
Metformina	–	No	No
SU	No	No	No
Repaglinide	No data	No data	No data
Pioglitazone	Si (modesto)	No data	No data
DPP4-inibitori	Si (modesto)	No	No
<b>GLP-1 RA</b>	Si	Si (Dulaglutide)	Dati ins.
SGLT2-inibitori	Si	Si	Si
Insulina	–	–	–

**Tab. 2**

tivo. Sebbene i meccanismi ipotizzati per spiegare lo spiccato effetto di nefroprotezione siano molteplici e complessi (6), a livello dell'emodinamica renale questi farmaci sono in grado di ridurre la pressione intraglomerulare provocando una vaso-costrizione dell'arteriola afferente mediante l'attivazione del tubulo-glomerular feedback. Il risultato è una riduzione della pressione intraglomerulare e, nell'immediato, del GFR a livello del singolo nefrone, un meccanismo che risulta essere additivo e complementare a quello osservato con l'impiego degli inibitori del SRAA.

A lungo termine, queste modificazioni emodinamiche determinano un effetto protettivo e favorevole sul glomerulo mantenendo i valori di GFR e riducendo l'albuminuria. Negli studi clinici completati fino ad oggi, gli effetti nefroprotettivi (e anche di protezione sullo scompenso cardiaco) delle glifozine sono risultati evidenti sia nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari aterosclerotici sia in quelli a più basso rischio, senza che si potesse evidenziare alcuna eterogeneità di efficacia sulla base del rischio globale del paziente (7).

*Gli agonisti recettoriali del GLP-1* sono in grado di stimolare la secrezione di insulina ed inibire quella di glucagone. Questi farmaci inducono senso di sazietà promuovendo la riduzione del peso corporeo. Si tratta di una classe di farmaci molto eterogenea dal punto di vista strutturale con potenziali effetti ancillari favorevoli dal punto di vista CV e renale (8). Alcune di queste molecole hanno dimostrato di ridurre la mortalità CV ed esercitare effetti di nefroprotezione, come ad esempio la riduzione dell'albuminuria, sebbene non sembrano manifestarsi effetti sul GFR, almeno nel breve medio termine (9).

**Le nuove raccomandazioni**

In conclusione, sia SGLT2i che GLP1-RA, indipendentemente dall'effetto ipoglicemizzante sembrano ridurre il rischio di eventi CV in pazienti con pregressa malattia CV aterosclerotica. Tale effetto è meno evidente nei pazienti a più basso rischio globale. Gli SGLT2i si sono dimostrati in grado di prevenire l'insorgenza di albuminuria, ridurre l'entità quando presente e preservare a lungo termine i valori di GFR nei pazienti. Questi effetti nefro-protettivi sembrano additivi

rispetto all'utilizzo dei tradizionali farmaci inibitori del SRAA, ed indipendenti dal profilo di rischio globale del paziente e dalla presenza e dal grado di compromissione renale, ciò che fa supporre che potrebbero in parte essere indipendenti dall'effetto glicosurico.

Sulla scorta degli entusiasmanti risultati clinici registrati nei grandi trials ad oggi completati, le principali società scientifiche diabetologiche (10, 11) hanno recentemente aggiornato le raccomandazioni terapeutiche (Figura 1) enfatizzando l'utilità di un utilizzo precoce di queste classi di farmaci sulla base della tipologia di rischio CV nel singolo paziente. Le stesse indicazioni sono state recepite dalle Società diabetologiche italiane SID e AMD nel documento sugli standard di Cura del Diabete in Italia (12).

L'impatto dell'eventuale applicazione sistematica di queste nuove strategie terapeutiche potrà solo essere valutato nei prossimi 5-10 anni ma è ipotizzabile ed auspicabile che, anche a livello di popolazione, si possa registrare una riduzione nell'incidenza di MRC e soprattutto di progressione verso l'ESRD.

## Raccomandazioni per la terapia ipoglicemizzante nei pazienti con Malattia renale Cronica. Documento di consenso ADA-EASD 2018

### Metformina, se tollerata e non controindicata

- Se HbA1c NON a target: Titolare Metformina in base a GFR e aggiungere SGLT2i o GLP-1RA
- Se HbA1c a target: considera switch a SGLT2i o GLP-1RA se non ancora utilizzati o considerare target glicemici più bassi e introdurre SGLT2i o GLP-1RA (rivalutazioni periodiche)



- Preferibilmente: SGLT2i (di provata efficacia) se GFR adeguato
- Oppure, se SGLT2i non tollerato, controindicato o GFR non adeguato aggiungere GLP-1RA (di provata efficacia)



Se HbA1c superiore al target



- Evitare TZD nel contesto di scompenso cardiaco
- **Scegliere un farmaco di provata sicurezza CV**
- Scegli un farmaco dell'altra classe con provata efficacia nella protezione CV
- DPP4-i (NON Saxagliptin) se scompenso cardiaco (se non già in trattamento con GLP-1RA)
- Insulina (basale)
- Sulfaniluree

(Modificato da Consensus Paper EASD-ADA Diabetes Care 2018)

Fig. 1

## BIBLIOGRAFIA

1. Viazi F, Russo GT, Ceriello A, Fioretto P, Giorda C, De Cosmo S, Pontremoli R. Natural history and risk factors for diabetic kidney disease in patients with T2D: lessons from the AMD-annals. *J Nephrol*. 2018 561-3
2. Newman JD, Vani AK, Aleman JO, Weintraub HS, Berger JS, Schwartzbard AZ. The Changing Landscape of Diabetes Therapy for Cardiovascular Risk Reduction: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct 9;72(15):1856-1869
3. Chamberlain JJ, Herman WH, Leal S, Rhinehart AS, Shubrook JH, Skolnik N, Kalyani RR. Pharmacologic Therapy for Type 2 Diabetes: Synopsis of the 2017 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 18;166(8):572-578
4. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, Maggo J, Gray V, De Berardis G, Ruospo M, Natale P, Saglimbene V, Badve SV, Cho Y, Nadeau-Fredette AC, Burke M, Faruque L, Lloyd A, Ahmad N, Liu Y, Tiv S, Wiebe N, Strippoli GF. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA*. 2016; 316: 313-24.
5. Akalin S, Berntorp K, Ceriello A, Das AK, Kilpatrick ES, Koblík T, Munichoodappa CS, Pan CY, Rosenthal W, Shestakova M, Wolnik B, Woo V, Yang WY, Yilmaz MT; Global Task Force on Glycaemic Control. Intensive glucose therapy and clinical implications of recent data: a consensus statement from the Global Task Force on Glycaemic Control. *Int J Clin Pract*. 2009 63: 1421-5
6. Bell RM, Yellon DM. SGLT2 inhibitors: hypotheses on the mechanism of cardiovascular protection. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Jun;6(6):435-437. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30314-5.
7. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Furtado RHM, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019 Jan 5;393(10166):31-39.
8. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, Abd El Aziz M, Drucker DJ. Cardiovascular Actions and Clinical Outcomes With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Circulation*. 2017 Aug 29;136(9):849-870
9. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtado RHM, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes Trials. *Circulation*. 2019 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868.
10. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl. 1):S124-S138 <https://doi.org/10.2337/dc19-S011>
11. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl. 1):S103-S123 <https://doi.org/10.2337/dc19S010>
12. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018.

# L'importanza del peso

Andrea Giaccari

*Responsabile del Centro Malattie Endocrine e Metaboliche - TeamDiabete  
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS ed Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

Vi è una forte e consistente evidenza che la gestione dell'obesità è indispensabile nel trattamento del diabete di tipo 2, riuscendo persino ritardare la progressione dal prediabete a diabete di tipo 2 franco (1). Nei pazienti con diabete di tipo 2 in sovrappeso o obesi, è stato dimostrato che la perdita di peso migliora il controllo glicemico e riduce la necessità di farmaci per il diabete (2). Piccoli studi hanno dimostrato che nei pazienti con diabete di tipo 2 e obesità, la restrizione energetica più estrema con diete ipocaloriche può ridurre l'HbA1c fino a valori inferiori al 6.5% e glicemia a digiuno a inferiore a 126 mg/dl anche in assenza di terapia farmacologica o procedure chirurgiche (3). I miglioramenti nella glicemia indotti dalla perdita di peso si dimostrano più efficaci nella storia naturale del diabete di tipo 2 quando la resistenza all'insulina associata all'obesità ha causato una disfunzione delle cellule beta ancora reversibile, con capacità secretoria dell'insulina relativamente conservata (4).

Una significativa perdita di peso può essere raggiunta con programmi di stile di vita che raggiungono un deficit energetico di 500-750 kcal die, con un totale calorico nella maggior parte dei casi di circa 1.200- 1.500 kcal die per le donne e 1.500- 1.800 kcal die per gli uomini, adattato al peso di partenza. La perdita di peso del 3-5% è il minimo necessario per ottenere un minimo beneficio clinico (5). Tuttavia, i benefici di un calo ponderale sono progressivi; obiettivi di perdita di peso più intensi (5%, 7%, 15%, ecc.) possono essere perseguiti, se necessario, per raggiungere un peso nella norma purché possano essere raggiunti in modo fattibile e sicuro. Le diete utilizzabili possono differire nelle limitazioni dei vari tipi di nutrienti (come cibi ad alto contenuto di grassi o ad alto contenuto di carboidrati) ma sono efficaci soprattutto se creano il deficit energetico necessario (5).

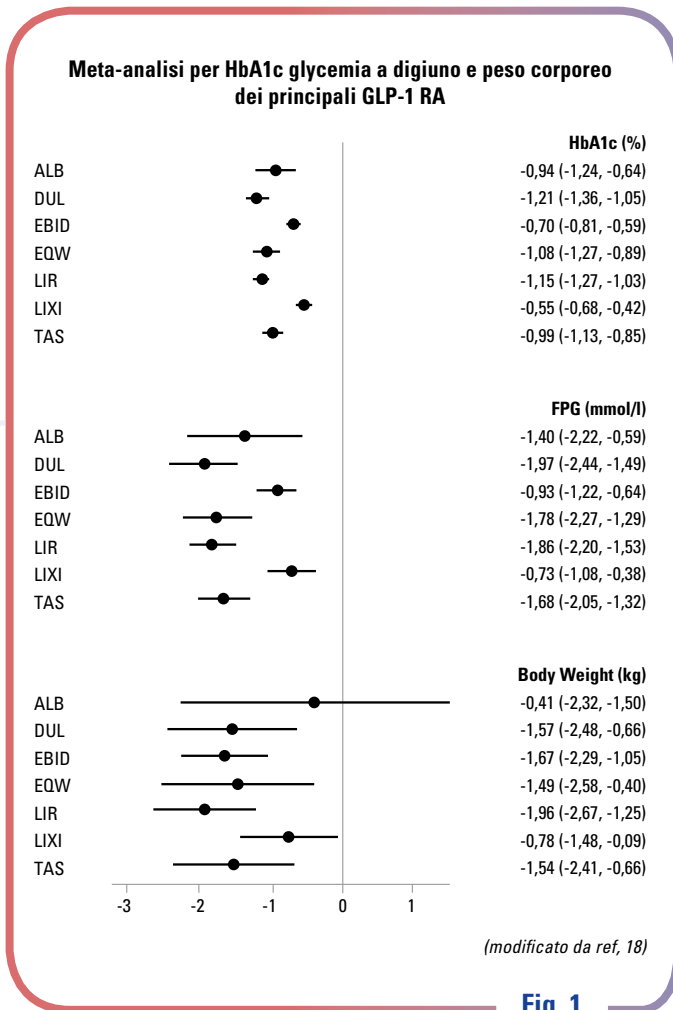
Importante è anche il contributo che può essere fornito da un piano di intensificazione dell'attività fisica. Anche se lo studio Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) non ha dimostrato che un intervento intensivo sullo stile di vita riduce gli eventi cardiovascolari negli adulti con diabete di tipo 2 in sovrappeso o obesi (6), ha comunque dimostrato la pos-

sibilità di raggiungere e mantenere a lungo termine perdita di peso nei pazienti con diabete di tipo 2, e rappresenta un possibile modello per il calo ponderale a lungo termine. Sebbene i risultati siano solo a 3 anni, effetti simili sono stati ottenuti anche in Italia (7).

Diversi tipi di chirurgia bariatrica (detta talvolta chirurgia metabolica) (8) permettono significativi e duraturi cali ponderali, anche con miglioramento del controllo delle glicemie in pazienti con diabete di tipo 2. Numerosi studi clinici, alcuni anche randomizzati e controllati, dimostrano che la chirurgia metabolica raggiunge un controllo glicemico e la riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete di tipo 2 e obesità superiore rispetto a vari stili di vita ed interventi farmacologici (9). Esistono tuttavia complicanze anche a lungo termine, come ad esempio la dumping syndrome (nausea, coliche e diarrea), carenze di vitamine e minerali, anemia, osteoporosi e, raramente (10), grave ipoglicemia che rendono indispensabile una stretta valutazione caso per caso.

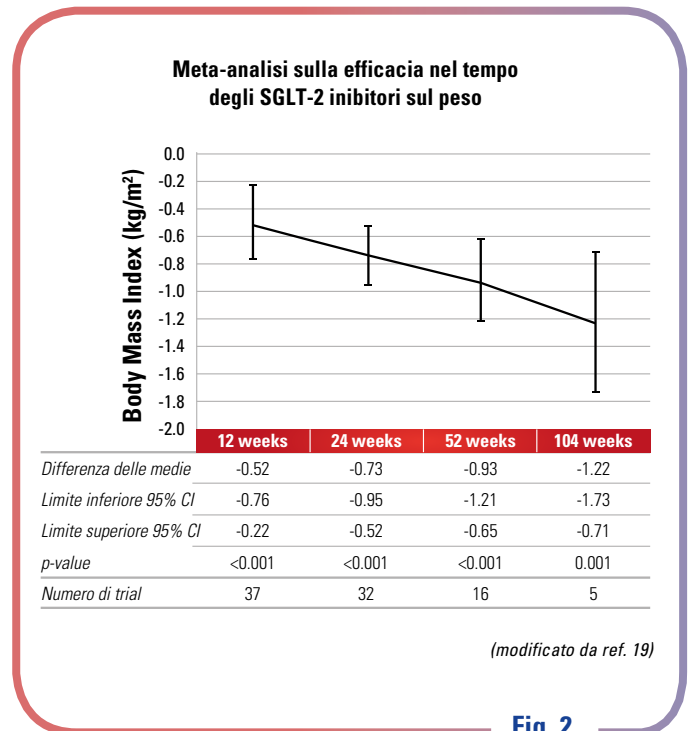
Anche la scelta della terapia farmacologica per il diabete ha una notevole influenza sul peso corporeo. Esistono numerose evidenze che le terapie farmacologiche basate su sulfoniluree, glinidi, pioglitazone ed insulina sono sempre accompagnate da un aumento del peso corporeo. Di fatto questi approcci terapeutici (talvolta indispensabili, almeno per l'insulina), pur riducendo la glicemia peggiorano le cause che hanno indotto la comparsa dell'iperglicemia stessa. Diversamente da questi farmaci, gli inibitori del DPP-4 (o gliptine) sono in genere neutri sul peso (in alcuni studi è stata dimostrata una minima riduzione) mentre gli agonisti del recettore del GLP-1 e gli SGLT-2 inibitori determinano, pur con meccanismi diversi, una significativa riduzione del peso corporeo (11). Anche la metformina può avere effetti sul calo ponderale, soprattutto a dosaggi più elevati.

Le varie linee guida internazionali (12, 13, 14) riconoscono i potenziali benefici sul peso delle varie classi di farmaci, e le considerano importanti fra i vari criteri di scelta del farmaco nel processo di personalizzazione della terapia. Il calo ponderale ottenibile con i GLP-1 RA è dell'ordine di 3-5 kg,



**Fig. 1**

leggermente inferiore è quello ottenibile con gli SGLT-2 inibitori (o gliflozine). I meccanismi di azione sul peso sono tuttavia differenti. Nel caso dei GLP-1 RA l'effetto sembra essere prevalentemente mediato da una azione anoressizzante sul Sistema Nervoso Centrale. Anche se prove definitive sul ruolo del SNC non siano state riportate, il suo ruolo sembra essere importante anche per la scarsa efficacia sul peso dimostrata da albiglutide (Figura 1); questo farmaco infatti (impresso e poi ritirato dal mercato per motivi meramente commerciali) è formato da due polipeptidi analoghi al GLP-1 umano legato ad una molecola di albumina; la presenza di albumina probabilmente impedisce il passaggio del farmaco attraverso la barriera emato-encefalica, riducendone quindi gli effetti sul SSN. A conferma, albiglutide si è dimostrata scarsamente efficace (rispetto agli altri agonisti) nella riduzione del peso e, probabilmente come conseguenza, nella riduzione di HbA1c. Tuttavia, forse proprio a causa della maggiore efficacia periferica rispetto a quella centrale, gli effetti di prevenzione cardiovascolare, in particolare sulla



**Fig. 2**

riduzione dell'infarto, si sono rivelati almeno pari a quelli degli altri farmaci della classe (15).

Il meccanismo predominante (se non unico) degli SGLT-2 inibitori è invece la glicosuria. Come è noto, la quantità di glucosio perso nelle urine con l'uso di questi farmaci dipende esclusivamente dal filtrato glomerulare (generalmente stimato, ma non misurato, da formule basate sulla creatininemia) e dalla glicemia stessa. Pertanto, pazienti diabetici con glicemie elevate possono ottenere perdite significative di glucosio (150 grammi die o più, pari ad un deficit calorico di ben 600 kcal) e quindi di peso corporeo. Riducendo la glicemia, variabile fondamentale della loro azione, questi farmaci perdono ovviamente parte della loro efficacia. Anche una minima iperglicemia tuttavia è in grado di ottenere glicosuria e, quindi, deficit calorico. Sebbene una recente meta-analisi sembra suggerire che il peso corporeo, con l'uso degli SGLT-2i, continui ad avere un trend negativo (almeno fino a 4 anni, figura 2), numerosi trial sembrano suggerire che, dopo poche settimane, il peso dei pazienti tenda a stabilizzarsi. L'apparente incongruenza fra persistente glicosuria e stabilizzazione del peso non può che essere spiegata che con aumento dell'introito calorico (16). Bisogna anche considerare che tutti i trial condotti sia con SGLT-2 inibitori che con GLP-1 RA non hanno mai avuto come endpoint primario il peso corporeo. Appare quindi evidente che se la prescrizione di un SGLT-2 inibitore fosse accompagnata da un intervento sullo stile

alimentare (almeno di non aumento) il deficit calorico, e quindi il calo ponderale, risulterebbe progressivo, con risultati finali ben maggiori di quelli dimostrati nei trials clinici.

L'importanza di una adeguata gestione del peso corporeo è invece diventata prevalente nell'ultimo consensus ADA/EASD, da poco pubblicato su Diabetes Care e Diabetologia (11). Nella nuova consensus, infatti, dopo la metformina viene fortemente raccomandata la verifica della presenza di complicanze cardiovascolari o renali. In loro presenza la consensus predilige la scelta di farmaci con comprovata riduzione della progressione di queste complicanze, ovvero SGLT-2 inibitori ed alcuni GLP-1 RA. In assenza di complicanze cardiorenali, ma in presenza di sovrappeso od obesità, la stessa consensus (Figura 3) continua comunque a raccomandare queste due classi di farmaci, proprio per il già discusso effetto di queste due classi sul peso corporeo.

In conclusione, tutte le linee guida riconoscono la gestione del peso corporeo come un cardine fondamentale della terapia del diabete di tipo 2. Ora abbiamo anche farmaci in grado di aiutarci in questo difficile compito. Non ci resta che utilizzarli.

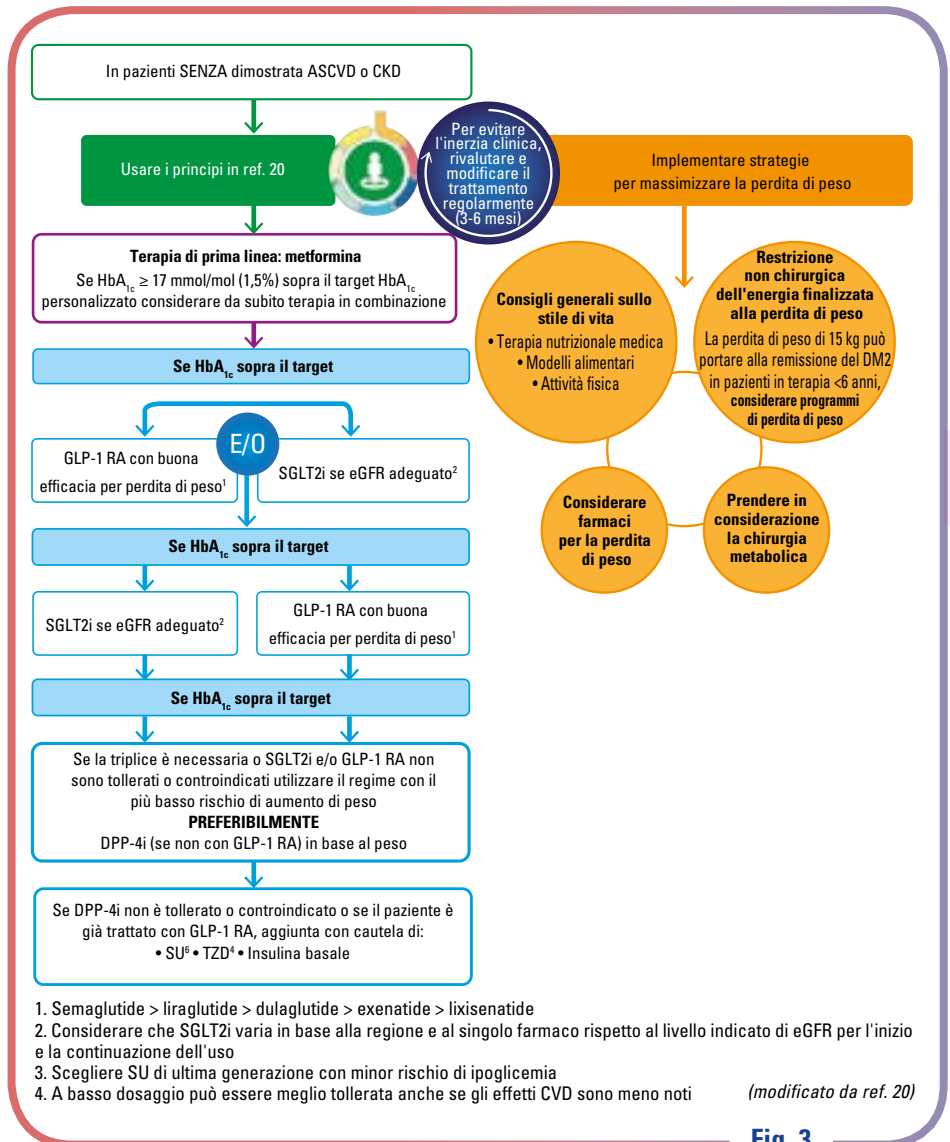


Fig. 3

**BIBLIOGRAFIA**

- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002; 346:393-403
- UKPDS Group. UK Prospective Diabetes Study 7: response of fasting plasma glucose to diet therapy in newly presenting type II diabetic patients. Metabolism 1990; 39:905-912
- Jackness C, Karmally W, Febres G, et al. Very low-calorie diet mimics the early beneficial effect of Roux-en-Y gastric bypass on insulin sensitivity and b-cell function in type 2 diabetic patients. Diabetes 2013; 62:3027-3032
- Rothberg AE, McEwen LN, Kraftson AT, Fowler CE, Herman WH. Very-low-energy diet for type 2 diabetes: an underutilized therapy? J Diabetes Complications 2014; 28:506-510
- Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. J Am Coll Cardiol 2014;63(Suppl. 2): 2985-3023
- Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al.; Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. N Engl J Med 2013; 369:145-154
- Balducci S, D'Errico V, Haxhi J et al.; Effect of a Behavioral Intervention Strategy on Sustained Change in Physical Activity and Sedentary Behavior in Patients With Type 2 Diabetes: The IDES\_2 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019 Mar 5;321(9):880-890
- Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK; American College of Sports Medicine. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. Med Sci Sports Exerc 2009; 41:459-471
- Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, et al.; Delegates of the 2nd Diabetes Surgery Summit. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by international diabetes organizations. Diabetes Care 2016; 39:861-877

10. Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman HJ, et al.; American Association of Clinical Endocrinologists; Obesity Society; American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17 (Suppl. 1): S1–S70
11. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al.; Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018 Dec;41(12):2669-2701
12. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.; Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Jan;38(1):140-9
13. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al.; Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2019 executive summary. *Endocr Pract*. 2019 Jan;25(1):69-100
14. <http://www.siditalia.it/clinica/standard-di-cura-amd-sid>
15. *Lancet*. 2018 Oct 27;392(10157):1519-1529
16. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al.; Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018 Oct 27;392(10157):1519-1529
17. Ferrannini G, Hach T, Crowe S, et al.; Energy Balance After Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care*. 2015 Sep;38(9):1730-5
18. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, et al.; Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Apr;19(4):524-536
19. Monami M, Liistro F, Scatena A, et al.; Short and medium-term efficacy of sodium glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018 May;20(5):1213-1222
20. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al.; Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018 Dec;41(12):2669-2701



## 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. Sono stati osservati casi di pancreatite acuta in pazienti che assumevano linagliptin. In uno studio sulla sicurezza cardiovascolare e renale (CARMELINA) con periodo di osservazione mediano di 2,2 anni, sono stati riportati casi di pancreatite acuta accertata nello 0,3% dei pazienti trattati con linagliptin e nello 0,1% dei pazienti trattati con placebo. 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

Sono stati osservati casi di pemfigoide bolloso in pazienti che assumevano linagliptin. Nello studio CARMELINA, è stato segnalato pemfigoide bolloso nello 0,2% dei pazienti in trattamento con linagliptin e in nessun paziente in trattamento con placebo. 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



cl 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 di intensità lieve, lo 0,9% moderata e lo 0,1% è stato classificato come severa. 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>					
Nasofaringite	non comune	non comune	non nota	non comune	non nota
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>					
Iipersensibilità (ad esempio iperreattività bronchiale)	non comune	non comune	non comune	non comune	non nota
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>					
Ipoglicemia			molto comune		
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>					
Tosse	non comune	non comune	non nota	non comune	non nota
<b>Patologie gastrointestinali</b>					
Pancreatite			raro*		
Stipsi				non comune	
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>					
Angioedema*			raro		
Orticaria*			raro		
Eruzione cutanea*			non comune		
Pemfigoide bolloso			raro*		
<b>Esami diagnostici</b>					
Aumento dell'amilasi	raro	non comune	non comune	non nota	non comune
Aumento della lipasi**	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

\* Sulla base dello studio sulla sicurezza cardiovascolare e renale di linagliptin (CARMELINA), vedere anche sotto

### Studio sulla sicurezza cardiovascolare e renale di linagliptin (CARMELINA)

Lo studio CARMELINA ha valutato la sicurezza cardiovascolare e renale di linagliptin rispetto a placebo in pazienti affetti da diabete di tipo 2 e rischio cardiovascolare (CV) aumentato evidenziato da storia precedente di comprovata malattia macrovascolare o renale (vedere paragrafo 5.1). Lo studio ha coinvolto 3.494 pazienti trattati con linagliptin (5 mg) e 3.485 pazienti trattati con placebo. Entrambi i trattamenti sono stati aggiunti alla terapia standard mirata a raggiungere gli standard regionali per HbA<sub>1c</sub> e fattori di rischio CV. L'incidenza globale di eventi avversi ed eventi avversi gravi nei pazienti che ricevevano linagliptin è stata simile a quella dei pazienti che ricevevano placebo. I dati di sicurezza ottenuti in questo studio sono risultati in linea con il profilo di sicurezza già noto di linagliptin.

Nella popolazione trattata, eventi ipoglicemici severi (che hanno necessitato di assistenza) sono stati segnalati nel 3,0% dei pazienti trattati con linagliptin e nel 3,1% di quelli trattati con placebo. Tra i pazienti che utilizzavano sulfanilurea al basale, l'incidenza di ipoglicemia severa è stata del 2,0% in quelli trattati con linagliptin e dell'1,7% in quelli trattati con placebo. Tra i pazienti che utilizzavano insulina al basale, l'incidenza di ipoglicemia severa è stata del 4,4% in quelli trattati con linagliptin e del 4,9% in quelli trattati con placebo.

Nel periodo di osservazione globale dello studio, è stata segnalata pancreatite acuta accertata nello 0,3% dei pazienti trattati con linagliptin e nello 0,1% dei pazienti trattati con placebo.

Nello studio CARMELINA, è stato segnalato pemfigoide bolloso nello 0,2% dei pazienti trattati con linagliptin e in nessun paziente trattato con placebo.

### 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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

### 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 insulintropico 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 A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) nei diversi sottogruppi, inclusi quelli relativi a sesso, età, compromissione renale e indice di massa corporea (BMI). Un livello basale di HbA<sub>1c</sub> più elevato era associato a una maggiore riduzione di HbA<sub>1c</sub>. Negli studi aggregati è stata riscontrata una differenza significativa nella riduzione di HbA<sub>1c</sub> 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'HbA<sub>1c</sub> (variazione di -0,69% rispetto al placebo), in pazienti con livello basale di HbA<sub>1c</sub> 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'HbA<sub>1c</sub> (variazione di -0,57% rispetto al placebo), da un valore basale medio di HbA<sub>1c</sub> 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'HbA<sub>1c</sub> (variazione di -0,64% rispetto al placebo), da un valore basale medio di HbA<sub>1c</sub> 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'HbA<sub>1c</sub> (variazione di -0,62% rispetto al placebo), da un valore basale medio di HbA<sub>1c</sub> 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'HbA<sub>1c</sub> 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 HbA<sub>1c</sub> ≥7,0% e trattati con linagliptin 5 mg ha raggiunto un valore target di HbA<sub>1c</sub> <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'HbA<sub>1c</sub> (variazione di -0,65% rispetto al placebo), da un valore basale medio di HbA<sub>1c</sub> 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 HbA<sub>1c</sub> < 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 HbA<sub>1c</sub> era del -0,16% con linagliptin (valore basale medio di HbA<sub>1c</sub> 7,69%) e del -0,36% con glimepiride (valore basale medio di HbA<sub>1c</sub> 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 severa, 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 severa 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'HbA<sub>1c</sub> (variazione di -0,59% rispetto al placebo dopo 12 settimane), da un valore basale medio di HbA<sub>1c</sub> di 8,2%. La differenza osservata nell'HbA<sub>1c</sub> 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 severi.

*Linagliptin in terapia di associazione negli anziani (età ≥ 70 anni) con diabete di tipo 2*

L'efficacia e la sicurezza di linagliptin negli anziani (età ≥ 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 HbA<sub>1c</sub> (cambiamento pari a -0,64% rispetto al placebo dopo 24 settimane) da un valore basale medio di HbA<sub>1c</sub> 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.

*Studio sulla sicurezza cardiovascolare e renale di linagliptin (CARMELINA)*

Lo studio CARMELINA è stato uno studio randomizzato condotto su 6.979 pazienti affetti da diabete di tipo 2 con rischio CV aumentato evidenziato da storia di malattia macrovascolare o renale accertata che sono stati trattati con linagliptin 5 mg (3.494) o placebo (3.485) aggiunti alla terapia standard mirata a raggiungere gli standard regionali per HbA<sub>1c</sub>, fattori di rischio CV e malattia renale. La popolazione dello studio ha incluso 1.211 (17,4%) pazienti di età ≥75 anni e 4.348 (62,3%) pazienti con compromissione renale. Il 19% circa della popolazione presentava eGFR ≥45 e <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, il 28% della popolazione presentava eGFR ≥30 e <45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e il 15% presentava eGFR <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Il valore medio di HbA<sub>1c</sub> al basale era dell'8,0%.

Lo studio è stato progettato per dimostrare la non inferiorità per l'endpoint cardiovascolare primario composto dalla prima comparsa di morte cardiovascolare o di infarto miocardico (IM) non fatale o ictus non fatale (3P-MACE). L'endpoint renale composto

era definito come morte renale o malattia renale di stadio terminale prolungata o riduzione prolungata di almeno il 40% dell'eGFR.

Dopo un follow-up mediano di 2,2 anni, linagliptin, quando aggiunto alla terapia abituale, non ha causato un aumento del rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori o di eventi renali. Non si è verificato un aumento del rischio di ricovero per insufficienza cardiaca, che era un endpoint aggiuntivo osservato rispetto alla terapia abituale senza linagliptin in pazienti affetti da diabete di tipo 2 (vedere la Tabella 2).

**Tabella 2**

Esiti cardiovascolari e renali per gruppo di trattamento nello studio CARMELINA

	Linagliptin 5 mg		Placebo		Rapporto di rischio (IC 95%)
	Numero di soggetti (%)	Tasso di incidenza per 1.000 AP*	Numero di soggetti (%)	Tasso di incidenza per 1.000 AP*	
Numero di pazienti	3.494		3.485		
Endpoint CV composto primario (morte cardiovascolare, IM non fatale, ictus non fatale)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89, 1,17)**
Endpoint renale composto secondario (morte renale, ESRD, riduzione prolungata del 40% dell'eGFR)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89, 1,22)
Mortalità per tutte le cause	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84, 1,13)
Morte CV	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81, 1,14)
Ricovero per insufficienza cardiaca	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74, 1,08)

\* AP=anni-paziente

\*\* Test di non inferiorità per dimostrare che il limite superiore dell'IC 95% per il rapporto di rischio è inferiore a 1,3

Nelle analisi sulla progressione dell'albuminuria (variazione da normoalbuminuria a micro- o macroalbuminuria, o da microalbuminuria a macroalbuminuria) il rapporto di rischio stimato è stato di 0,86 (IC 95% 0,78, 0,95) per linagliptin rispetto a 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<sub>max</sub> 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' $AUC_{0-72h}$ . 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 [ $^{14}C$ ], 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 [ $^{14}C$ ] 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 severa (< 30 mL/min), così come pazienti con ESRD in emodialisi. Inoltre i

pazienti con T2DM e compromissione renale severa (< 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 insufficienza renale severa 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 severa. 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 severa (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 severa.

##### *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*

Uno studio pediatrico di fase 2 ha esaminato la farmacocinetica e la farmacodinamica di 1 mg e 5 mg di linagliptin in bambini e adolescenti da  $\geq 10$  a < 18 anni di età con diabete mellito di tipo 2. Le risposte farmacocinetiche e farmacodinamiche osservate sono state coerenti con quelle riscontrate nei soggetti adulti. Linagliptin 5 mg ha mostrato superiorità rispetto a 1 mg per quanto riguarda l'inibizione della DPP-4 (72% rispetto a 32%,  $p=0,0050$ ) e una riduzione numericamente maggiore per quanto riguarda la variazione media aggiustata della  $HbA_{1c}$  rispetto al basale (-0,63% rispetto a -0,48%, non specificato). Data la natura limitata dei set

di dati, i risultati devono essere interpretati con cautela.

#### 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

03/2019

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.

## 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 monoidrato equivalente a 154,3 mg di lattosio anidro.

Ogni compressa contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

Jardiance 25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 25 mg di empagliflozin.

Eccipienti con effetti noti

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

Ogni compressa contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

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; tuttavia 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

#### Chetoacidosi diabetica

Sono stati segnalati casi rari di chetoacidosi diabetica (DKA, *diabetic ketoacidosis*), inclusi casi potenzialmente letali e casi fatali, in pazienti trattati con inibitori del co-trasportatore 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 possono 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 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 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).

### **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.

### **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). L'esperienza terapeutica nei pazienti di età pari o superiore a 85 anni è limitata. Pertanto non è raccomandato l'inizio della terapia con empagliflozin (vedere paragrafo 4.2).

### **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). Per i pazienti trattati con empagliflozin sono stati segnalati casi post-marketing di infezioni complicate delle vie urinarie, comprese pielonefrite e urosepsi. Nei pazienti con infezioni complicate delle vie urinarie è necessario prendere in considerazione l'interruzione temporanea del trattamento con empagliflozin.

### **Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier)**

Successivamente all'immissione in commercio sono stati segnalati casi di fascite necrotizzante del perineo (nota anche come gangrena di Fournier) in pazienti di sesso femminile e maschile trattati con inibitori del SGLT2. Si tratta di un evento raro ma grave e potenzialmente letale che richiede interventi chirurgici e terapie antibiotiche urgenti. I pazienti devono essere invitati a contattare il medico se manifestano una combinazione di sintomi di dolore, dolorabilità, eritema o tumefazione nella zona genitale o perineale, in associazione a febbre o malessere. Va ricordato che la fascite necrotizzante può essere preceduta da un'infezione urogenitale o un ascesso perineale. Qualora si sospetti la gangrena di Fournier, è opportuno interrompere Jardiance e avviare un trattamento immediato (comprendente antibiotici e rimozione chirurgica dei tessuti).

### **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 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 totale di 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. Il trattamento concomitante con induttori noti degli enzimi UGT deve essere evitato 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, glimepiride, 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 coinvolgano 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 principi attivi 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, glimepiride, 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 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 (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 dipeptidil-peptidasi (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:** Tabella delle reazioni avverse (MedDRA) derivate da studi controllati con placebo e dall'esperienza post-marketing

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Infezioni ed infestazioni		Moniliasi vaginale, vulvovaginite, balanite e altre infezioni genitali <sup>a</sup> Infezioni delle vie urinarie (comprese pielonefrite e urosepsi) <sup>a</sup>			Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier)*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia (quando utilizzato con sulfanilurea o insulina) <sup>a</sup>	Sete		Chetoacidosi diabetica*	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito (generalizzato) Eruzione cutanea	Orticaria		Angioedema
Patologie vascolari			Deplezione volumica <sup>a</sup>		
Patologie renali e urinarie		Minzione aumentata <sup>a</sup>	Disuria		
Esami diagnostici		Lipidi sierici aumentati <sup>a</sup>	Creatininemia aumentata/ velocità di filtrazione glomerulare diminuita <sup>a</sup> Ematocrito aumentato <sup>c</sup>		

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

<sup>b</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 allo 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>c</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 allo 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: 0,5%, empagliflozin 25 mg: 0,5%, placebo: 0,5% durante le 18 settimane iniziali del trattamento quando non era possibile l'aggiustamento del dosaggio dell'insulina; empagliflozin 10 mg: 1,6%, empagliflozin 25 mg: 0,5%, placebo: 1,6% 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 volemica

La frequenza complessiva della deplezione volemica (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 volemica 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 risulta 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. Allo stesso modo, nello studio EMPA-REG OUTCOME, i pazienti trattati con empagliflozin hanno manifestato una riduzione iniziale dell'eGFR (media: 3 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). In seguito, l'eGFR è rimasta invariata durante il trattamento. L'eGFR media è tornata al valore basale dopo l'interruzione del trattamento, suggerendo che in queste variazioni della funzionalità renale possano essere coinvolti cambiamenti emodinamici acuti.

## 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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

## 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 (IC<sub>50</sub> di 1,3 nmol), competitivo e selettivo del co-trasportatore 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 di 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 surrogati 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 possono 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 pre-specificata 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
		10 mg	25 mg	100 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

Pressione Arteriosa Sistolica (mmHg) <sup>4</sup>				
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 <math>\geq 7\%</math> che hanno raggiunto HbA1c <math>&lt; 7\%</math><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)
<b>IN AGGIUNTA ALLA TERAPIA CON METFORMINA E CON SULFANILUREA</b>			
	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 <math>\geq 7\%</math> che hanno raggiunto HbA1c <math>&lt; 7\%</math><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)
<b>IN AGGIUNTA ALLA TERAPIA CON PIOGLITAZONE +/- METFORMINA</b>			
	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 <math>\geq 7\%</math> che hanno raggiunto HbA1c <math>&lt; 7\%</math><sup>2</sup></b>	7,7	24	30
N	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)
N	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>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> 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>a</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
N	161	167	169	165	169	163	167	162
<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>1</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>1</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>a</sup> Analisi effettuate sui soggetti che hanno completato lo studio (*Full Analysis Set*) utilizzando un approccio basato sui casi osservati (OC)

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

<sup>c</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
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>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)
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>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)
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>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 (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 covariata(e) lineare(i) 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 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>a</sup>

	Empagliflozin 25 mg	Glimepiride <sup>b</sup>
N	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)	
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>1</sup>	-3,12	1,34
Differenza rispetto a glimepiride <sup>1</sup> (IC 97,5%)	-4,46** (-4,87; -4,05)	
N	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>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>b</sup> Fino a 4 mg di glimepiride

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

<sup>2</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, 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 con empagliflozin in aggiunta a dosi multiple giornaliere di insulina, con o senza metformina

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	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)
N	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)
N	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
N	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)
N	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>a</sup>

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
N	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)
N	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)
N	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>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

\* valore di p <0,0001

\*\* valore di p <0,025

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

L'efficacia e la sicurezza di empagliflozin in aggiunta alla terapia antidiabetica 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>a</sup>

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Placebo	Empagliflozin 25 mg
N	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)
N	89	94	91	178	175
<b>Pazienti (%) con livello basale di HbA1c ≥7% che hanno raggiunto HbA1c &lt;7%<sup>2</sup></b>					
	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
N	95	98	97	187	187
<b>Peso corporeo (kg)<sup>2</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)

N	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>2</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

\* 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 prevenire 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 10). L'efficacia nella prevenzione della mortalità cardiovascolare non è stata stabilita in modo definitivo nei pazienti che utilizzano empagliflozin in concomitanza con 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 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%)*		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

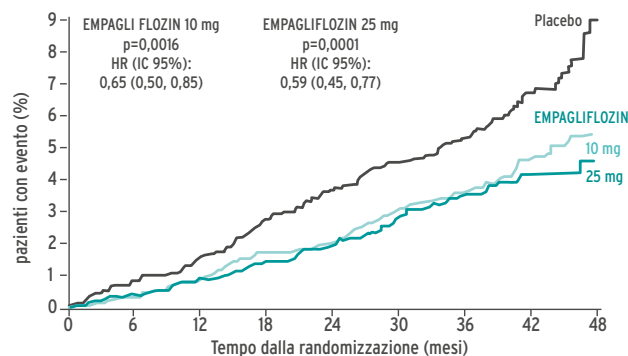
<sup>a</sup> Set di pazienti trattati (TS, treated set), ossia i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio

<sup>b</sup> Dosi raggruppate 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



N. a rischio	2.345	2.327	2.305	2.274	2.055	1.542	1.303	847	201
EMPAGLIFLOZIN 10 mg	2.342	2.324	2.282	2.282	2.073	1.537	1.314	875	213
EMPAGLIFLOZIN 25 mg	2.333	2.303	2.280	2.243	2.012	1.503	1.281	825	177

### Insufficienza cardiaca con conseguente ricovero ospedaliero

Nello studio EMPA-REG OUTCOME, empagliflozin ha ridotto il rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca rispetto al placebo (empagliflozin 2,7%; placebo 4,1%; HR 0,65, IC 95% 0,50, 0,85).

### Nefropatia

Nello studio EMPA-REG OUTCOME, l'HR per il tempo al primo evento di nefropatia è stato di 0,61 (IC 95% 0,53, 0,70) per empagliflozin (12,7%) rispetto al placebo (18,8%). Inoltre, con empagliflozin si sono presentati più casi (HR 1,82, IC 95% 1,40, 2,37) di normo- o micro-albuminuria prolungata (49,7%) nei pazienti con macro-albuminuria al basale rispetto al placebo (28,8%).

### 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 [-1,14 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 24 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 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 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 11:** 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	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)

<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 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

### 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/l e 259 nmol/l con empagliflozin 10 mg e di 4.740 nmol.h/l 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 di 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

Uno studio pediatrico di fase 1 ha esaminato la farmacocinetica e la farmacodinamica di empagliflozin (5 mg, 10 mg e 25 mg) in bambini e adolescenti da ≥10 a <18 anni di età con diabete mellito di tipo 2. Le risposte farmacocinetiche e farmacodinamiche osservate sono state coerenti con quelle riscontrate nei soggetti adulti.

### 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 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.

## 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

EU/1/14/930/010

EU/1/14/930/011

EU/1/14/930/012

EU/1/14/930/013

EU/1/14/930/014

EU/1/14/930/015

EU/1/14/930/016

EU/1/14/930/017

EU/1/14/930/018

Jardiance 25 mg compresse rivestite con film

EU/1/14/930/001

EU/1/14/930/002

EU/1/14/930/003

EU/1/14/930/004

EU/1/14/930/005

EU/1/14/930/006

EU/1/14/930/007

EU/1/14/930/008

EU/1/14/930/009

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

Data della prima autorizzazione: 22 maggio 2014

Data del rinnovo più recente: 14 febbraio 2019

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

02/2019

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

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica limitativa su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - Internista, endocrinologo, geriatra.

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 (compressa).

Synjardy 5 mg/850 mg compresse rivestite con film

Compresses 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

Compresses 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

Compresses 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

Compresses 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 terapeuticamente 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

#### Chetoacidosi diabetica

Sono stati segnalati casi rari di chetoacidosi diabetica (DKA, *diabetic ketoacidosis*), inclusi casi potenzialmente letali e casi fatali, 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 possono predisporlo 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 possano 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 trascorse 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

A causa del meccanismo d'azione, la riduzione della funzionalità renale riduce l'efficacia glicemica di empagliflozin. 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 volêmica

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 volêmico (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). Per i pazienti trattati con empagliflozin sono stati segnalati casi post-marketing di infezioni complicate delle vie urinarie, comprese pielonefrite e urosepsi. Nei pazienti con infezioni complicate delle vie urinarie è necessario prendere in considerazione l'interruzione temporanea del trattamento.

#### Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier)

Successivamente all'immissione in commercio sono stati segnalati casi di fascite necrotizzante del perineo (nota anche come gangrena di Fournier) in pazienti di sesso femminile e maschile trattati con inibitori del SGLT2. Si tratta di un evento raro ma grave e potenzialmente letale che richiede interventi chirurgici e terapie antibiotiche urgenti. I pazienti devono essere invitati a contattare il medico se manifestano una combinazione di sintomi di dolore, dolorabilità, eritema o tumefazione nella zona genitale o perineale, in associazione a febbre o malessere. Va ricordato che la fascite necrotizzante può essere preceduta da un'infezione urogenitale o un ascesso perineale. Qualora si sospetti la gangrena di Fournier, è opportuno interrompere Synjardy e avviare un trattamento immediato (comprendente antibiotici e rimozione chirurgica dei tessuti).

#### 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 volêmica. Pertanto si deve prestare particolare attenzione alla loro assunzione di liquidi in caso di co-

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 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 secretagogo 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 OATP1B1/1B3, 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, glimepiride, 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, glimepiride, 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.

###### *Trasportatori di cationi organici (OCT)*

Metformina è un substrato dei trasportatori OCT1 e OCT2. La co-somministrazione di metformina con

- Inibitori di OCT1 (come verapamil) può ridurre l'efficacia di metformina.
- Induttori di OCT1 (come rifampicina) può aumentare l'assorbimento gastrointestinale e l'efficacia di metformina.
- Inibitori di OCT2 (come cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazolo) può ridurre l'eliminazione renale di metformina, portando così a un aumento della concentrazione plasmatica di metformina.
- Inibitori sia di OCT1 sia di OCT2 (come crizotinib, olaparib) può alterare l'efficacia e l'eliminazione renale di metformina.

Si consiglia pertanto cautela, specialmente nei pazienti con compromissione renale, quando questi medicinali vengono co-somministrati con metformina, perché la concentrazione plasmatica di metformina potrebbe aumentare. Se necessario, può essere considerato un aggiustamento della dose di metformina in quanto gli inibitori/induttori di OCT possono alterare l'efficacia di metformina.

###### *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 secretagogo 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 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. 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 ( $\geq 1/10$ ), 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 2:** Tabella delle reazioni avverse (MedDRA) derivate da studi controllati con placebo e dall'esperienza post-marketing

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Infezioni ed infestazioni		Moniliasi vaginale, vulvovaginite, balanite e altre infezioni genitali <sup>1,2</sup> Infezioni delle vie urinarie (comprese pielonefrite e urosepsi) <sup>1,2</sup>				Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier) <sup>2</sup>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia (quando utilizzato con sulfanilurea o insulina) <sup>1</sup>	Sete <sup>2</sup>		Chetoacidosi diabetica <sup>3</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> Eruzione cutanea	Orticaria		Eritema <sup>3</sup>	Angioedema
Patologie renali e urinarie		Minzione aumentata <sup>1,2</sup>	Disuria <sup>2</sup>			
Esami diagnostici		Lipidi sierici aumentati <sup>2,b</sup>	Creatininemia aumentata/velocità di filtrazione glomerulare diminuita <sup>1</sup> Ematocrito aumentato <sup>2,c</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>a</sup> Vedere paragrafo 4.4

<sup>b</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>c</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 naive 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 naive 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 volumica

La frequenza complessiva della deplezione volumica (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  $\geq 75$  anni sono stati segnalati eventi di deplezione volumica in un singolo paziente trattato con empagliflozin 25 mg in aggiunta alla terapia con metformina.

###### 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 quale aggiunta a metformina (creatininemia

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. Allo stesso modo, nello studio EMPA-REG OUTCOME, i pazienti trattati con empagliflozin hanno manifestato una riduzione iniziale dell'eGFR (media: 3 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). In seguito, l'eGFR è rimasta invariata durante il trattamento. L'eGFR media è tornata al valore basale dopo l'interruzione del trattamento, suggerendo che in queste variazioni della funzionalità renale possano essere coinvolti cambiamenti emodinamici acuti.

#### 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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

### 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 glicosurico 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 possono 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 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 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>			
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)
<b>IN AGGIUNTA ALLA TERAPIA CON METFORMINA E CON SULFANILUREA<sup>a</sup></b>			
	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)
<b>IN AGGIUNTA ALLA TERAPIA CON PIOGLITAZONE E CON METFORMINA<sup>b</sup></b>			
	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-iperlipidizzante di emergenza

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

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

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

<sup>3</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<sup>a</sup>

	Empagliflozin 10 mg <sup>b</sup>			Empagliflozin 25 mg <sup>b</sup>			Metformina <sup>c</sup>	
	+ met 1.000 mg <sup>c</sup>	+ met 2.000 mg <sup>c</sup>	No met	+ met 1.000 mg <sup>c</sup>	+ met 2.000 mg <sup>c</sup>	No met	1.000 mg	2.000 mg
N	161	167	169	165	169	163	167	162
<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>1</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>1</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>a</sup> Analisi effettuate sui soggetti che hanno completato lo studio (*Full Analysis Set*) utilizzando un approccio per casi osservati (OC)

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

<sup>c</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 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

<b>IN AGGIUNTA A METFORMINA E LINAGLIPTIN 5 mg</b>			
	Placebo <sup>5</sup>	Empagliflozin <sup>6</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>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)
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>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)
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>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 (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 covariata(e) lineare(i) 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<sup>a</sup>

	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>1</sup>	-0,66	-0,55
Differenza rispetto a glicemipiride <sup>1</sup> (IC 97,5%)	-0,11* (-0,20; -0,01)	
N	690	715
<b>Pazienti (%) con livello basale di HbA1c <math>\geq 7\%</math> che hanno raggiunto HbA1c <math>&lt; 7\%</math><sup>2</sup></b>		
N	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 glicemipiride <sup>1</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>1</sup>	-3,1	2,5
Differenza rispetto a glicemipiride <sup>1</sup> (IC 97,5%)	-5,66** (-7,0; -4,2)	

<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-iperlipidizzante di emergenza

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

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

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

<sup>3</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>1</sup>	-0,58	-0,99	-1,03
Differenza rispetto al placebo <sup>1</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>1</sup>	-0,86	-1,23	-1,31
Differenza rispetto al placebo <sup>1</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 <math>\geq 7\%</math> che hanno raggiunto HbA1c <math>&lt; 7\%</math> alla settimana 52<sup>b,2</sup></b>			
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>1</sup>	12,84	0,22	-2,25
Differenza rispetto al placebo <sup>1</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>1</sup>	0,42	-2,47	-1,94
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-2,89* (-4,29; -1,49)	-2,37* (-3,75; -0,98)

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

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

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

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

<sup>3</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  $p \leq 0,0005$

\*\* 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  $< 110$  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  $\geq 7,0\%$  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<sup>a</sup>

	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-iperlicemizzante di emergenza

<sup>1</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 ≥ 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 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 prevenire 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 9). L'efficacia nella prevenzione della mortalità cardiovascolare non è stata stabilita in modo definitivo nei pazienti che utilizzano empagliflozin in concomitanza con 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 composito, 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%)*		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

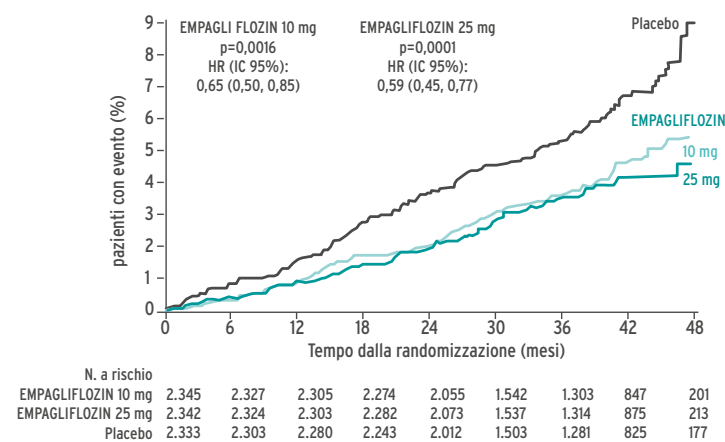
<sup>a</sup> Set di pazienti trattati (TS, treated set), ossia i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio

<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



### Insufficienza cardiaca con conseguente ricovero ospedaliero

Nello studio EMPA-REG OUTCOME, empagliflozin ha ridotto il rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca rispetto al placebo (empagliflozin 2,7%; placebo 4,1%; HR 0,65, IC 95% 0,50, 0,85).

### Nefropatia

Nello studio EMPA-REG OUTCOME, l'HR per il tempo al primo evento di nefropatia è stato di 0,61 (IC 95% 0,53, 0,70) per empagliflozin (12,7%) rispetto al placebo (18,8%). Inoltre, con empagliflozin si sono presentati più casi (HR 1,82, IC 95% 1,40, 2,37) di normo- o micro-albuminuria prolungata (49,7%) nei pazienti con macro-albuminuria al basale rispetto al placebo (28,8%).

### 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 ≥ 9%

In un'analisi pre-specificata condotta su pazienti con livello basale di HbA1c ≥ 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\*

	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)

\* 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, ( $p=0,011$ ) e rispetto ai gruppi trattati con terapia combinata con sulfanilurea e monoterapia insulinica 18,9 eventi/anni-paziente ( $p=0,021$ ),
- 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  $C_{max}$  per empagliflozin, rispetto alla condizione di digiuno. Per la metformina, l'AUC era diminuita del 12% e la  $C_{max}$  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/L e 259 nmol/L con empagliflozin 10 mg e di 4.740 nmol.h/L 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 ( $AUC_{ss}$ ) 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' -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. 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<sub>max</sub> 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**

Uno studio pediatrico di fase I ha esaminato la farmacocinetica e la farmacodinamica di empagliflozin (5 mg, 10 mg e 25 mg) in bambini e adolescenti da ≥10 a <18 anni di età con diabete mellito di tipo 2. Le risposte farmacocinetiche e farmacodinamiche osservate sono state coerenti con quelle riscontrate nei soggetti adulti.

#### **Metformina**

##### **Assorbimento**

Dopo una dose orale di metformina, il T<sub>max</sub> 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<sub>max</sub>) 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<sub>max</sub>) e l'esposizione sistemica (AUC<sub>0-1</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 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 embrionarie 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**

Bliester 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

EU/1/15/1003/001

EU/1/15/1003/002

EU/1/15/1003/003

EU/1/15/1003/004

EU/1/15/1003/005

EU/1/15/1003/037

EU/1/15/1003/006

EU/1/15/1003/007

EU/1/15/1003/008

EU/1/15/1003/009

Synjardy 5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film

EU/1/15/1003/010

EU/1/15/1003/011

EU/1/15/1003/012

EU/1/15/1003/013

EU/1/15/1003/014

EU/1/15/1003/038

EU/1/15/1003/015

EU/1/15/1003/016

EU/1/15/1003/017

EU/1/15/1003/018

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

EU/1/15/1003/019

EU/1/15/1003/020

EU/1/15/1003/021

EU/1/15/1003/022

EU/1/15/1003/023

EU/1/15/1003/039

EU/1/15/1003/024

EU/1/15/1003/025

EU/1/15/1003/026

EU/1/15/1003/027

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

EU/1/15/1003/028

EU/1/15/1003/029

EU/1/15/1003/030

EU/1/15/1003/031

EU/1/15/1003/032

EU/1/15/1003/040

EU/1/15/1003/033

EU/1/15/1003/034

EU/1/15/1003/035

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**

Gennaio 2019

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**

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica limitativa su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - Internista, endocrinologo, geriatra. Prescrizione del medicinale soggetta a diagnosi - piano terapeutico (PT)

**Classe di rimborsabilità A**

Prezzo € 62,34



# 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>**