

Beyond Glycemia

Trimestrale a carattere scientifico

www.beyondglycemia.com

Anno X - N. 1, 2020
ISSN 2279-9729



-
- 3** EDITORIALE _____ *a cura del Board Scientifico*
- 4** **Insufficienza cardiaca e diabete mellito:
dalla fisiopatologia alle nuove
opportunità terapeutiche** _____ *Stefania Paolillo, Pasquale Perrone Filardi*
- 10** **SGLT2i e nefroprotezione: beyond glycemia?** _____ *Roberto Pontremoli*
- 15** **La Telemedicina nella pandemia diabete
e social distancing** _____ *Paolo Di Bartolo*
- 22** **DPP-IV inibitori ed SGLT2 inibitori in
combinazione fissa: una nuova opportunità
per il trattamento del DM2** _____ *Agostino Consoli*
-

Beyond Glycemia

Anno X - N. 1, 2020
Periodico trimestrale a carattere scientifico
Registrazione Tribunale di Milano n. 383 del 13/07/2011

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
www.edizionisinergie.com

Direttore Responsabile Mauro Rissa

Board Scientifico Agostino Consoli
Andrea Giaccari
Marta Hribal
Pasquale Perrone Filardi
Roberto Pontremoli

Redazione Sinergie S.r.l., Edizioni Scientifiche

Impaginazione Sinergie S.r.l., Edizioni Scientifiche

Stampa Galli Thierry Stampa S.r.l.
Via Caviglia, 3 - 20139 Milano

Tiratura 4.000 copie

Copyright ©2020 SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata
o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.



EDITORIALE

Cari Lettori,

in questo periodo di difficoltà e incertezze ci fa piacere raggiungervi con un nuovo numero della rivista, nel quale abbiamo cercato di prendere in considerazione le sfide e le nuove opportunità per il trattamento dei pazienti con diabete.

Nel primo contributo, il prof. Perrone Filardi e la dr.ssa Paolillo presentano una rassegna estremamente completa degli aspetti fisiopatologici che legano l'insufficienza cardiaca ed il diabete mellito, prendendo in esame nuove opportunità terapeutiche e discutendo le evidenze a supporto della possibilità di utilizzare farmaci della classe degli SGLT-2 inibitori in pazienti con la sola insufficienza cardiaca.

Nel secondo contributo, il prof. Pontremoli illustra il ruolo degli SGLT-2 inibitori nella protezione della funzionalità renale, auspicando anche in questo caso la possibilità di un ampliamento delle indicazioni di uso di questa classe

di farmaci, alla luce delle solide evidenze disponibili.

Il dr. Paolo Di Bartolo, nel terzo contributo, descrive il percorso semplificato messo in atto negli ultimi mesi dalle principali società scientifiche per una rapida implementazione della telemedicina, mettendo in luce come essa rappresenti uno strumento fondamentale che deve essere utilizzato con capacità critica ed utilizzando le opportune strategie comunicative sia con i pazienti che con il personale sanitario.

Chiude il numero il contributo del prof. Agostino Consoli che riassume le evidenze relative alle nuove opportunità offerte dalle associazioni precostituite tra inibitori di DPP-IV ed inibitori di SGLT2 nel trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2.

Nell'auspicare che il numero sia di vostro interesse e rappresenti un utile supporto per la vostra attività in particolare in questo difficile periodo di difficoltà, vi auguriamo una Buona Lettura!

Il Board Scientifico

Insufficienza cardiaca e diabete mellito: dalla fisiopatologia alle nuove opportunità terapeutiche

Stefania Paolillo, Pasquale Perrone Filardi

Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Sezione di Cardiologia, Università degli Studi di Napoli Federico II

Abstract

Una relazione molto stretta e bidirezionale esiste tra insufficienza cardiaca (IC) e diabete mellito (DM). In pazienti affetti da DM possono manifestarsi due differenti forme di IC. La prima è rappresentata dalla tipica disfunzione cardiaca che si sviluppa come conseguenza di una sindrome coronarica, la quale ha caratteristiche del tutto sovrapponibili all'IC post-ischemica osservata nella popolazione generale. La seconda, è, invece, una tipica forma di IC associata al DM e definita cardiomiopatia diabetica. I meccanismi fisiopatologici alla base della cardiomiopatia diabetica sono ancora materia di studio, e diverse sono state le ipotesi proposte, quali cambio del metabolismo energetico, disfunzione endoteliale, deposizione di advanced glycated end-products e alterata risposta neuro-umorale. La maggior parte dei trattamenti raccomandati per la terapia dell'IC è efficace indipendentemente dalla presenza di DM e per i pazienti diabetici valgono quindi le stesse raccomandazioni utilizzate per la popolazione generale dei pazienti scompensati. Relativamente al trattamento del DM in IC, gli inibitori SGLT2 sono i farmaci che hanno mostrato un netto beneficio sugli outcome relativi all'IC e che a breve entreranno a far parte dell'armamentario del cardiologo per il trattamento dell'IC, anche indipendentemente dalla presenza di DM. Il presente documento riassume la relazione tra DM e IC partendo dall'epidemiologia, con note di fisiopatologia e diagnosi, e focus sull'impatto prognostico dei nuovi antidiabetici con le relative prospettive future.

Epidemiologia

Una relazione molto stretta e bidirezionale esiste tra insufficienza cardiaca (IC) e diabete mellito (DM). Il DM ha una prevalenza del 10-30% in pazienti affetti da IC, dato che raggiunge circa il 40% nei pazienti ospedalizzati per un episodio di riacutizzazione di scompenso cardiaco (1). Anche lo stato di insulino resistenza, indipendentemente da una vera diagnosi di DM, ha un'elevata prevalenza nell'IC, stimata di circa il 70% (2). Al contrario, la

disfunzione ventricolare sinistra diastolica e/o sistolica, sintomatica o asintomatica, è comune nei diabetici; in particolare, la prevalenza di IC raggiunge il 12-30% nella popolazione di pazienti con DM (3). Un'analisi effettuata su 9.591 pazienti con DM inclusi nel registro della Kaiser Permanente Northwest Division ha dimostrato una prevalenza di IC dell'11,8%, che aumentava ulteriormente del 7,7% durante un periodo di osservazione pari a circa 30 mesi (4). Le alterazioni dell'omeostasi glicemica costituiscono un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di IC. Nello studio Framingham il rischio relativo di sviluppare IC in presenza di DM era doppio nel sesso maschile e sei volte più elevato nel sesso femminile (5). L'impatto prognostico della combinazione delle due patologie è stato documentato in una recente pubblicazione del Registro dell'insufficienza cardiaca della Società Europea di Cardiologia (ESC) (6) che ha riportato un'incidenza cumulativa di mortalità per tutte le cause, mortalità cardiovascolare (CV) e ospedalizzazioni per scompenso cardiaco più elevata tra pazienti diabetici (ambulatoriali) rispetto ai non diabetici, anche dopo correzione per diversi fattori potenzialmente confondenti. A confermare questa osservazione, una recente meta-analisi che ha incluso 381.725 pazienti con IC acuta e cronica (7), ha riportato che la presenza di DM è associata ad un rischio più elevato del 30% di mortalità per tutte le cause, del 35% di morte CV e ospedalizzazione in un follow-up a 3 anni. Resta ancora da definire il ruolo prognostico del DM nell'ambito di multipli fattori confondenti e se la presenza della patologia di per sé abbia un reale ruolo prognostico rispetto all'effetto a lungo termine delle sue sottocomponenti, quali insulino-resistenza, controllo glicemico nel tempo e trattamento effettuato.

Fisiopatologia e Diagnosi

In pazienti affetti da DM possono manifestarsi due differenti forme di IC. La prima è rappresentata dalla tipica disfunzione cardiaca che si sviluppa come conseguenza di una sindrome

coronarica, la quale ha caratteristiche del tutto sovrapponibili all'IC post-ischemica osservata nella popolazione generale. La seconda, è, invece, una tipica forma di IC associata al DM e definita cardiomiopatia diabetica.

Tale sindrome è stata descritta originariamente da Rubler et al. nel 1972, sulla base di riscontri post-mortem eseguiti in quattro pazienti con DM e SC in assenza di una storia di ipertensione, ischemia miocardica o malattia valvolare. Un recente Position Statement dell'ESC sulla gestione combinata di DM ed IC (8), ha fornito una definizione univoca di cardiomiopatia diabetica, ovvero una condizione clinica caratterizzata da disfunzione cardiaca che si manifesta in pazienti con DM in assenza di coronaropatia, ipertensione non controllata, significativa patologia valvolare o cardiopatia congenita.

Il fenotipo della cardiomiopatia diabetica è quello di una patologia restrittiva con ipertrofia ventricolare sinistra e disfunzione diastolica. Vengono distinte due fasi successive: una fase precoce caratterizzata da ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro con aumento delle pressioni di riempimento e alterata funzione diastolica, seguita da una fase tardiva caratterizzata da progressione della disfunzione diastolica, sviluppo di fibrosi miocardica e comparsa di compromissione della funzione sistolica.

Il recente documento dell'ESC, precedentemente citato (8), ha proposto che questa divisione in due fasi possa in realtà essere la manifestazione di due distinti fenotipi di cardiomiopatia diabetica, piuttosto che due fasi successive della stessa malat-

tia: un fenotipo restrittivo con frazione di eiezione preservata (*heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF*) ed un fenotipo dilatativo con frazione di eiezione ridotta (*heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF*).

Per la diagnosi di IC nel paziente diabetico valgono i criteri definiti dalle linee guida ESC del 2016 (9), ma vista l'elevata prevalenza della patologia in questo subset di pazienti, una periodica valutazione cardiologica andrebbe effettuata valutando con un'accurata anamnesi la presenza di sintomatologia e la probabilità di insufficienza cardiaca secondo le indicazioni delle linee guida ESC (9). Nei pazienti con sintomatologia riconducibile alla insufficienza cardiaca, l'uso dei biomarcatori (peptidi natriuretici) è raccomandato dalle linee guida per l'elevato valore predittivo negativo, che può ragionevolmente far escludere la patologia in caso di valori normali, mentre le linee guida ESC 2016 per la prima volta hanno reso indispensabile la positività dei biomarcatori per confermare la diagnosi di insufficienza cardiaca a frazione di eiezione preservata o moderatamente ridotta.

L'ecocardiografia rappresenta un esame diagnostico fondamentale, disponibile ed a basso costo, per la conferma della diagnosi, e per il follow-up dei pazienti, anche in assenza di sintomi di pertinenza cardiologica, al fine di individuare la comparsa di segni di disfunzione ventricolare diastolica e/o sistolica, seguirne l'evoluzione nel tempo ed applicare quanto più precocemente possibile un adeguato trattamento per migliorare l'outcome a lungo termine.

Fisiopatologia della relazione potenzialmente esistente tra insulino-resistenza ed insufficienza cardiaca

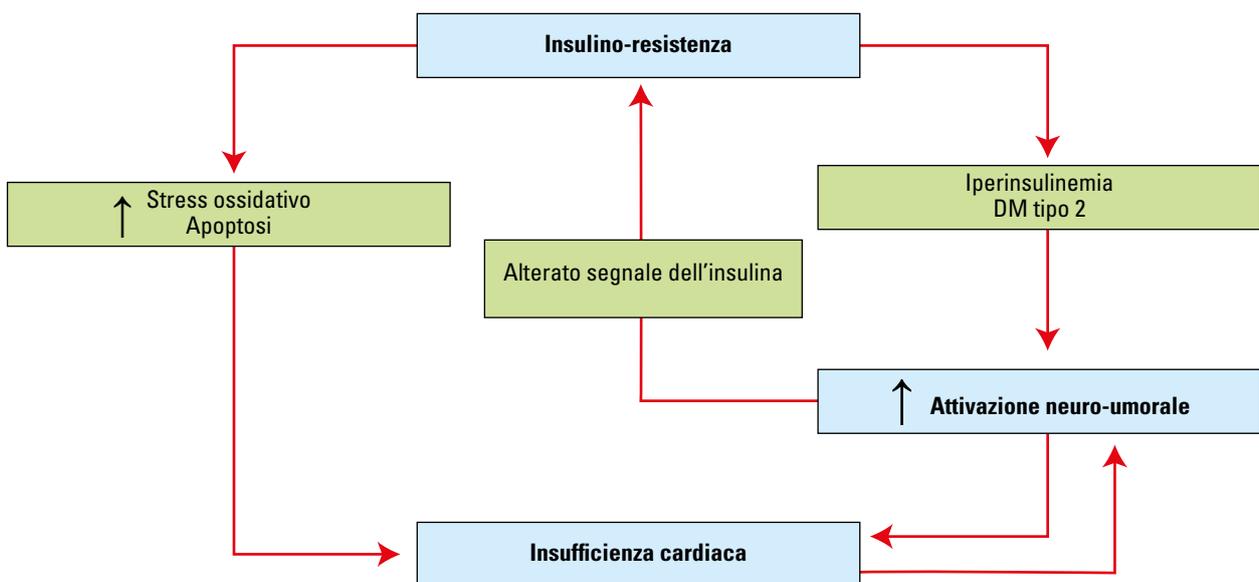


Fig. 1

I meccanismi fisiopatologici della cardiomiopatia diabetica sono ancora materia di studio, e diverse sono le ipotesi proposte:

• **Cambio del metabolismo energetico e lipotossicità**

In condizioni fisiologiche il cuore utilizza come substrato energetico sia acidi grassi che glucosio, a seconda della disponibilità, condizione nota come flessibilità metabolica. Nel DM, il ridotto uptake di glucosio, per uno stato di insulino-resistenza cardiaca, determina uno shift verso l'utilizzo preferenziale dell'ossidazione degli acidi grassi liberi, con aumento del consumo di ossigeno, alterata efficienza metabolica e stress ossidativo.

• **Deposizione di advanced glycated end-products (AGE)**

Gli AGE sono proteine o lipidi glicosilati che variano le proprie funzioni. Gli AGE possono esercitare un ruolo fondamentale nello sviluppo e progressione della cardiomiopatia diabetica perché potenzialmente capaci di promuovere l'espressione di collagene e suo deposito ed accumulo nello spazio interstiziale con conseguente fibrosi.

• **Disfunzione endoteliale e micro-vascolare**

La disfunzione endoteliale è comune in presenza di DM, indipendentemente dalla presenza di aterosclerosi (10). La disfunzione endoteliale del diabetico è paragonabile a quella di pazienti con aterosclerosi coronarica non affetti da DM.

Negli stadi iniziali di sola insulino-resistenza, vi è una compromissione della vasodilatazione dipendente dall'ossido nitrico, mentre la dilatazione endotelio-dipendente è preservata; negli stadi di alterazione metabolica più severa compare anche una compromissione della vasodilatazione endotelio-dipendente con comparsa di disfunzione microvascolare e processi infiammatori.

• **Alterata risposta neuro-umorale**

L'iperinsulinemia e l'insulino-resistenza sono capaci di indurre attivazione del sistema simpatico. Pazienti affetti da IC e DM presentano una più marcata compromissione del sistema nervoso adrenergico rispetto a pazienti con IC senza DM (11). Similmente, in assenza di DM, pazienti con IC e insulino-resistenza presentano un maggior stato di iperattivazione adrenergica rispetto a pazienti con IC non insulino-resistenti (2); ciò pone le basi fisiopatologiche per un possibile effetto prognostico negativo dell'insulino-resistenza (Figura 1).

Questo meccanismo di maladattamento è capace di promuovere ipertrofia miocardica, fibrosi interstiziale, apoptosi e disfunzione contrattile del ventricolo sinistro.

I meccanismi descritti sono, inoltre, accompagnati da alterazioni delle componenti subcellulari (disfunzione mitocondriale, stress del reticolo endoplasmatico, alterata omeostasi del calcio) contribuendo ad amplificare i meccanismi di progressione della cardiomiopatia diabetica e rappresentando futuri potenziali obiettivi terapeutici.

Terapia dell'IC in pazienti affetti da DM

La maggior parte dei trattamenti raccomandati per la terapia dell'IC è efficace indipendentemente dalla presenza di DM. Gli ACE inibitori (ACEi) e i beta-bloccanti sono raccomandati quali farmaci di prima linea nel paziente sintomatico con HFrEF e DM (Classe di Raccomandazione IA).

La terapia può essere iniziata indifferentemente con una delle due classi di farmaci, in base alle caratteristiche dei pazienti, alla quale andrà successivamente associata l'altra con titolazione di entrambe fino a dose massima tollerata. L'associazione con un antagonista recettoriale dei mineralocorticoidi (MRA) è indicata nei pazienti che rimangono sintomatici nonostante terapia con dose massima tollerata di ACEi e beta-bloccante (Classe di Raccomandazione IA). Il sacubitril/valsartan è indicato nei pazienti con HFrEF, al posto degli ACEi, allo scopo di ridurre il rischio di ospedalizzazioni e morte nei pazienti che rimangono sintomatici nonostante terapia con ACEi, beta-bloccanti e MRA (Classe di Raccomandazione IB). Per quel che riguarda gli altri farmaci, i bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARBs) sono indicati in HFrEF nei pazienti che non tollerano gli ACEi, mentre i diuretici sono raccomandati in tutte le forme di IC in presenza di segni e sintomi di congestione per alleviare i sintomi. L'ivabradina dovrebbe essere considerata in pazienti con HFrEF e DM in ritmo sinusale, nel caso in cui la frequenza cardiaca a riposo rimanga ≥ 70 bpm, nonostante massima dose tollerata di beta-bloccante, oppure in pazienti che non tollerano i beta-bloccanti.

Le raccomandazioni per l'utilizzo di device (ICD/CRT) e per le procedure di rivascolarizzazione sono le stesse che si applicano ai pazienti senza DM. La rivascolarizzazione miocardica con tecniche chirurgiche ha dimostrato la stessa efficacia terapeutica nei pazienti con HFrEF con e senza DM, ed è raccomandata nei pazienti con malattia di 2-3 vasi coronarici, compresa stenosi significativa dell'arteria discendente anteriore. Il trapianto di cuore dovrebbe essere considerato negli stadi terminali dell'IC, anche se i pazienti con DM hanno una sopravvivenza nel lungo termine ridotta rispetto ai non diabetici.

Terapia antidiabetica nell'IC: nuovi antidiabetici nella prevenzione e trattamento dello scompenso cardiaco

La necessità dal 2008 di effettuare CV outcome trials (CVOTs) per i nuovi antidiabetici, ha fornito risultati inattesi in ambito di IC ponendo le basi per nuove ed interessanti opzioni terapeutiche.

Riguardo agli antidiabetici orali storicamente utilizzati nel trattamento del DM, la metformina è un farmaco sicuro nell'IC, controindicato in caso di severa disfunzione renale, ma non più di prima scelta secondo le ultime raccomandazioni ESC del 2019 (8). In tale documento, infatti, il trattamento di prima linea in paziente con malattia CV aterosclerotica, così come in

pazienti a rischio CV alto o molto alto, è rappresentato dagli agonisti recettoriali del GLP-1 e dagli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio a livello renale (SGLT2 inibitori, detti anche gliflozine).

I tiazolidinedioni sono controindicati nell'IC, in quanto determinano ritenzione di acqua e sono associati ad un aumentato rischio di ospedalizzazione per IC. Sulle sulfaniluree non vi sono dati diretti in merito all'utilizzo in IC, ma sulla base di studi osservazionali è stato suggerito che non può essere escluso un aumento del rischio di ricovero per IC quando paragonate alla terapia con metformina. Riguardo all'insulina, ancora non è chiaro il suo potenziale ruolo negativo nel paziente con IC, ma vi è una certa quota di pazienti in cui tale trattamento non può essere evitato per il mantenimento dell'omeostasi glicemica. Tra i nuovi antidiabetici, gli inibitori di DPP-4 hanno un effetto neutro sugli outcome CV, ma per saxagliptin è stato osservato un aumentato rischio di ospedalizzazione per IC, pertanto il farmaco è controindicato in nell'IC (8). Relativamente agli agonisti recettoriali di GLP-1, i risultati di una recente meta-analisi, hanno documentato un minimo effetto protettivo sul rischio di

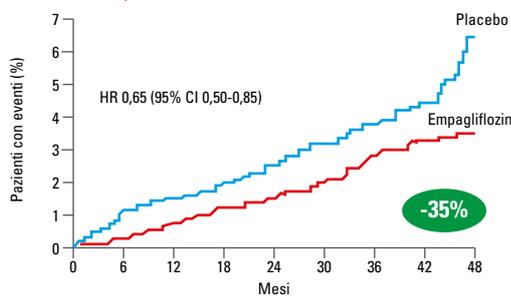
ricovero per IC (HR 0,91, 95%CI 0,83-0,99, p=0,02), suggerendo quantomeno che tali farmaci si possano considerare sicuri in questi pazienti (12).

Le gliflozine sono i farmaci che hanno mostrato un netto beneficio sugli outcome relativi all'IC (Figura 2) e che a breve entreranno a far parte dell'armamentario del cardiologo per il trattamento dell'IC, indipendentemente dalla presenza di DM. Il primo CVOT a riguardo è stato l'EMPA-REG OUTCOME (13) che ha randomizzato 7020 pazienti con DM ad alto rischio CV ad empagliflozin o placebo per un follow-up mediano di 3,1 anni, dimostrando una ridotta incidenza di morte CV (rischio relativo -38%) e di ospedalizzazione per IC (rischio relativo -35%) (Figura 2), in associazione ad una riduzione della mortalità globale. Una sotto-analisi del trial (14) ha valutato gli effetti del farmaco nei pazienti con IC al basale (n=706, 10,1%), riportando una riduzione delle ospedalizzazioni per IC o morte CV con empagliflozin, con un number needed to treat di 35. I benefici di empagliflozin sono indipendenti dalla presenza di IC al basale, escludendo che nel trial l'effetto del farmaco possa essere stato trainato dalla presenza di pazienti con diagnosi nota di

Ospedalizzazioni per IC nei CVOT con gli inibitori SGLT2

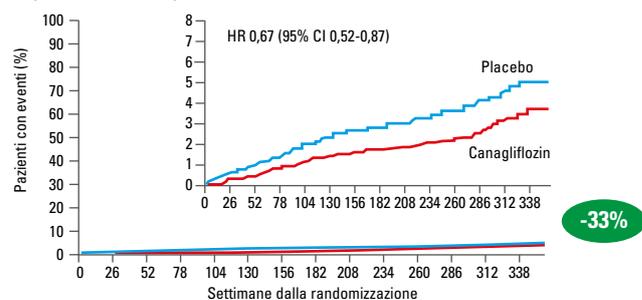
A - EMPA-REG outcome NEJM 2015

Ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca



B - CANVAS NEJM 2015

Ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca



C - DECLARE-TIMI 58 NEJM 2019

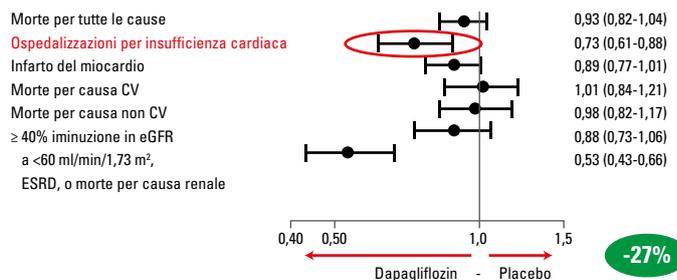


Fig. 2

IC. Lo studio CANVAS (15) ha confrontato canagliflozin 300 mg vs. placebo. Il programma CANVAS includeva due trials: CANVAS e CANVAS-R, quest'ultimo disegnato per testare l'effetto su endpoints renali.

I due RCTs hanno arruolato 10.142 pazienti (4330 in CANVAS e 5812 in CANVAS-R), con un follow-up di 3.6 anni. A differenza dello studio EMPA-REG OUTCOME, solo 2/3 dei pazienti arruolati aveva avuto un pregresso evento CV. È stata osservata una riduzione significativa dell'endpoint primario (composito di morte CV, infarto e ictus non fatali: MACE) nei pazienti randomizzati a canagliflozin (HR 0,86; 95% CI 0,75-0,97; $p < 0,001$ per non-inferiorità; $p = 0,02$ per superiorità). Non è stato, però, osservato nessun effetto relativo ai singoli outcomes del composito. L'effetto sulle ospedalizzazioni per IC è stato confermato anche con canagliflozin (HR 0,67, 95% CI 0,52-0,87) con riduzione del rischio relativo del 33% (Figura 2). La sotto-analisi relativa ai pazienti affetti da IC al basale (14,4%) (16), ha dimostrato con canagliflozin una riduzione del rischio di morte CV e di ricovero per IC prevalente negli individui con IC al basale. L'ultimo CVOT pubblicato è stato il DECLARE-TIMI58 (17) che ha arruolato 7.160 pazienti randomizzati a dapagliflozin 10 mg o placebo con un follow-up mediano di 4.2 anni. Il 59% ($n = 10.186$) dei pazienti era in prevenzione CV primaria. Nell'analisi di efficacia, dapagliflozin non si associava ad una

ridotta incidenza di MACE (HR 0,93; 95% CI 0,84-1,03; $p = 0,17$). Si osservava però una ridotta incidenza del composito primario morte CV e ospedalizzazioni per IC (HR 0,83; 95% CI 0,73-0,95; $p = 0,005$), trainato dall'impatto sulle ospedalizzazioni per IC, significativamente ridotte (HR 0,73; 95% CI 0,61-0,88) (Figura 2). La sotto-analisi del DECLARE-TIMI58 (18) relativa all'impatto della presenza di IC al basale (11,6%, di cui 3,9% con HFrEF e 7,7% con HFpEF) ha riportato un effetto positivo di dapagliflozin sulle ospedalizzazioni per IC e sulla mortalità CV nei pazienti con HFrEF.

Gli effetti CV degli SGLT2i rimangono ancora senza documentata spiegazione meccanicistica. Molte sono le ipotesi proposte, tra cui l'effetto sulla contrazione del volume plasmatico, sulla rigidità della parete arteriosa, sulla modulazione dell'attività del sistema nervoso simpatico e sul rimodellamento cardiaco (19) (Tabella 1).

Gli effetti positivi osservati negli studi, si sono evidenziati precocemente durante il periodo di osservazione (poche settimane/mesi dopo l'introduzione della terapia), suggerendo che l'impatto di tipo neuromorale/emodinamico possa costituire una ragionevole potenziale spiegazione. I risultati sugli outcome relativi all'IC con le gliflozine hanno permesso di sviluppare un denso programma di sperimentazione per valutare il potenziale beneficio di tali farmaci anche nei pazienti non affetti da DM. L'unico studio disponibile al momento è il DAPA-HF (20), che ha valutato l'efficacia di dapagliflozin on-top alla terapia raccomandata vs. placebo in 4.744 pazienti, dei quali circa il 60% non affetti da diabete, con HFrEF (frazione di eiezione media 31%), in classe II-III NYHA (prevalentemente classe II nel 67% della popolazione dello studio) su un endpoint composito di ospedalizzazione per IC o visita urgente associata a necessità di terapia ev per un follow-up mediano di 18,2 mesi.

L'endpoint primario è stato significativamente ridotto con dapagliflozin (HR 0,74; 95% CI 0,65 to 0,85; $p < 0,001$) con una riduzione del rischio relativo del 26% e un number needed to treat di 21.

I risultati sono stati simili nei pazienti diabetici e non diabetici, ed indipendenti dai livelli di glicemia e di emoglobina glicata al basale, dimostrando per la prima volta la efficacia nel trattamento della insufficienza cardiaca in soggetti non diabetici con questa classe di farmaci.

Altri studi sono in corso per stabilire gli effetti delle gliflozine sull'IC indipendentemente della diagnosi di DM al basale. In particolare, il programma EMPEROR (empagliflozin in HF, EMPEROR reduced NCT03057977 e EMPEROR preserved NCT03057951) sarà a breve presentato. L'FDA ha accordato una revisione fast track per l'utilizzo di dapagliflozin nei pazienti con IC, aprendo alla possibilità di utilizzo di questi farmaci specificatamente per la cura dello scompenso cardiaco.

Potenziali meccanismi responsabili dell'effetto degli inibitori SGLT2 sugli outcome cardiovascolari

GLIFLOZINE: POTENZIALI MECCANISMI



- pressione arteriosa
- peso corporeo
- stiffness arteriosa
- domanda miocardica di ossigeno
- stress ossidativo
- attivazione adrenergica
- riduzione precarico (diuresi osmotica)
- riduzione del postcarico

- Miglioramento del metabolismo cardiaco
- Deplezione di sodio
- Riduzione di apoptosi, necrosi e fibrosi
- Effetti su adipochine e produzione di citochine
- Riduzione del grasso epicardico

Tab. 1

BIBLIOGRAFIA

1. Solang L, Malmberg K, Ryden L. Diabetes mellitus and congestive heart failure. Further knowledge needed. *Eur Heart J.* 1999;20:789-95.
2. Paolillo S, Rengo G, Pellegrino T, et al. Insulin resistance is associated with impaired cardiac sympathetic innervation in patients with heart failure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;10:1148-1153.
3. Thrainsdottir I, Aspelund T, Thorgeirsson G, et al. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care.* 2005;28:612-616.
4. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care.* 2001;24:1614-1619.
5. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA.* 1979;241:2035-2038.
6. Dauriz M, Targher G, Laroche C, et al. Association Between Diabetes and 1-Year Adverse Clinical Outcomes in a Multinational Cohort of Ambulatory Patients With Chronic Heart Failure: Results From the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Diabetes Care.* 2017;40:671-678.
7. Dauriz M, Mantovani A, Bonapace S, et al. Prognostic Impact of Diabetes on Long-term Survival Outcomes in Patients With Heart Failure: A Meta-analysis. *Diabetes Care.* 2017;40:1597-1605.
8. Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:853-872.
9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37(27):2129-2000.
10. Gargiulo P, Marciano C, Savarese G, et al. Endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients with normal coronary arteries: a digital reactive hyperemia study. *Int J Cardiol.* 2013;165:67-71.
11. Paolillo S, Rengo G, Pagano G, et al. Impact of diabetes on cardiac sympathetic innervation in patients with heart failure: a 123I meta-iodobenzylguanidine (123I MIBG) scintigraphic study. *Diabetes Care.* 2013;36:2395-2401.
12. Marsico F, Paolillo S, Gargiulo P, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on major cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without established cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 2020 Feb 20 [Epub ahead of print].
13. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-2128.
14. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J.* 2016;37:1526-1534.
15. Matthews DR, Li Q, Perkovic V, et al. Effects of canagliflozin on amputation risk in type 2 diabetes: the CANVAS Program. *Diabetologia.* 2019;62:926-938.
16. Radholm K, Figtree G, Perkovic P, et al. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2018;138:458-468.
17. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-357.
18. Kato ET, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2019;139:2528-2536.
19. Perrone-Filardi P, Avogaro A, Bonora E, et al. Mechanisms linking empagliflozin to cardiovascular and renal protection. *Int J Cardiol.* 2017;241:450-456.
20. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995-2008.

SGLT2i e nefroprotezione: beyond glycemia?

Roberto Pontremoli

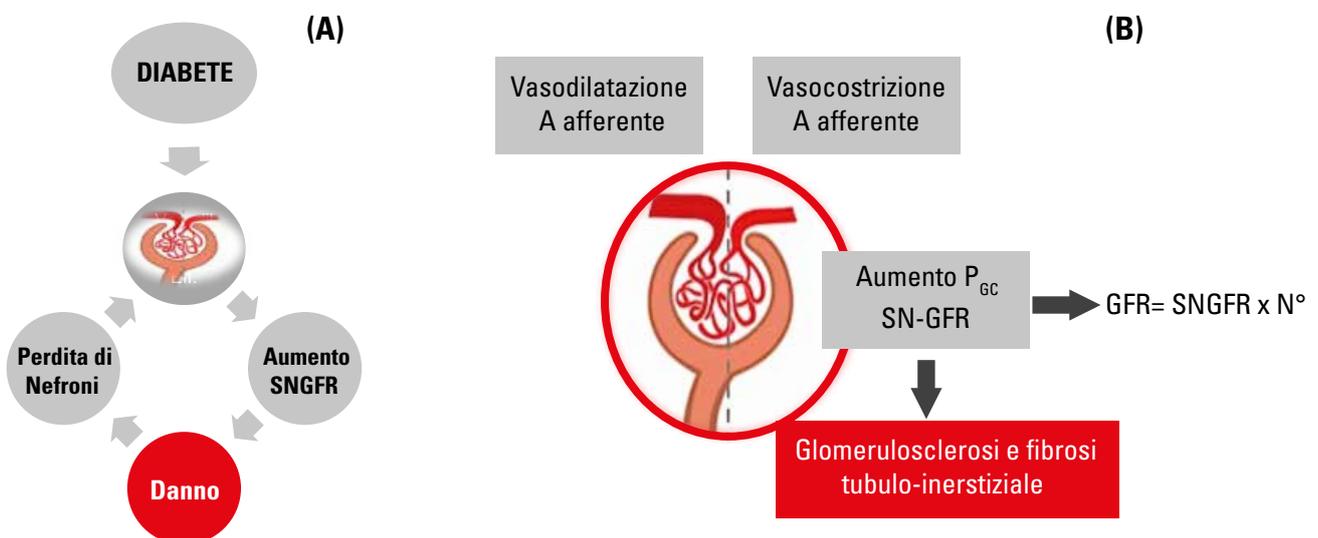
Dipartimento di Medicina Interna

Università degli Studi e IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

Fino al 40% dei pazienti con diabete di tipo 2 sviluppa un danno renale nel corso della propria vita. Il diabete è da anni la principale causa di insufficienza renale terminale (ESRD) nei paesi industrializzati e le proiezioni epidemiologiche indicano un trend in aumento, almeno a breve-medio termine. La presenza di nefropatia diabetica, anche nelle fasi iniziali, comporta una netta riduzione della aspettativa di vita, dovuta in gran parte ad un eccesso di eventi cardiovascolari. Il rischio di complicanze aumenta esponenzialmente al progressivo ridursi della funzione renale e la maggior parte dei pazienti con DT2 non sopravvive fino a raggiungere lo stadio di ESRD, che richiederebbe l'inizio della terapia sostitutiva. Da un punto di vista anatomopatologico la malattia diabetica renale è una condizione relativamente

eterogenea. Le alterazioni a livello glomerulare (glomerulosclerosi), vascolare (arteriolosclerosi) e interstiziale (fibrosi) hanno spesso caratteristiche focali (la gravità varia da zona a zona nel contesto del parenchima renale e segmentario (l'interessamento è parziale nei singoli nefroni)). Circa la metà dei pazienti presenta proteinuria di varia entità. In una minoranza di casi questa aumenta nel tempo fino a configurare una vera e propria "sindrome nefrosica". La presenza di proteinuria comporta una più rapida progressione verso l'ESRD ed una maggiore incidenza di complicanze cardiovascolari. Anche per la nefropatia diabetica, come per molti altri tipi di nefropatia cronica, segni e sintomi clinici sono quasi del tutto assenti nelle fasi iniziali di malattia. Tuttavia, col progredire della nefropatia, i sintomi pos-

Meccanismi emodinamici di sviluppo e progressione della malattia renale nel diabete



Il diabete e l'ipertensione arteriosa possono concorrere a generare il danno renale cronico. Una volta che la popolazione nefronica funzionante si è ridotta del 30-50%, i glomeruli residui, sotto l'effetto dell'attivazione del Sistema Renina Angiotensina Aldosterone, sono sottoposti ad iperfiltrazione e ipertensione (A). In questa condizione, l'incremento della frazione di filtrazione secondario alla vasocostrizione Angiotensina II-mediata dell'arteriola efferente è in grado di mantenere i valori di GFR ma favorisce a lungo termine lo sviluppo di glomerulosclerosi e fibrosi tubulo-interstiziale (B). Il risultato finale di queste alterazioni emodinamiche è il progressivo deterioramento della funzione renale.

Fig. 1

sono diventare manifesti, pur rimanendo relativamente aspecifici (astenia, anemia, nausea, ipertensione arteriosa, crampi ed alterazioni elettrolitiche, aritmie ed alterazioni dello stato di coscienza nelle forme estreme). I pazienti con malattia renale diabetica quasi invariabilmente sono affetti da altre complicanze cosiddette "microvascolari", quali retinopatia e neuropatia (a volte periferica altre volte disautonomica) e ciò contribuisce a peggiorare significativamente la qualità e l'aspettativa di vita dei pazienti (1).

Da un punto di vista fisiopatologico, le alterazioni funzionali inizialmente promosse dall'iperglicemia, dall'ipertensione arteriosa e dallo stato infiammatorio si ripercuotono nel tempo sulla struttura glomerulare e sulle componenti vascolari e tubulo-interstiziali (Figura 1, A e B). Una volta che la popolazione nefronica funzionante si è ridotta del 30-50%, si innescano meccanismi emodinamici di progressione del danno soprattutto a carico dei glomeruli residui. Sotto l'effetto dell'attivazione del SRAA, i glomeruli sono sottoposti ad iperfiltrazione e ipertensione. L'incremento della frazione di filtrazione secondario alla vaso-costrizione Angiotensina II-mediata dell'arteriola efferente è in grado di mantenere i valori di GFR ma favorisce a lungo termine lo sviluppo di ulteriore glomerulosclerosi e fibrosi tubulo-inter-

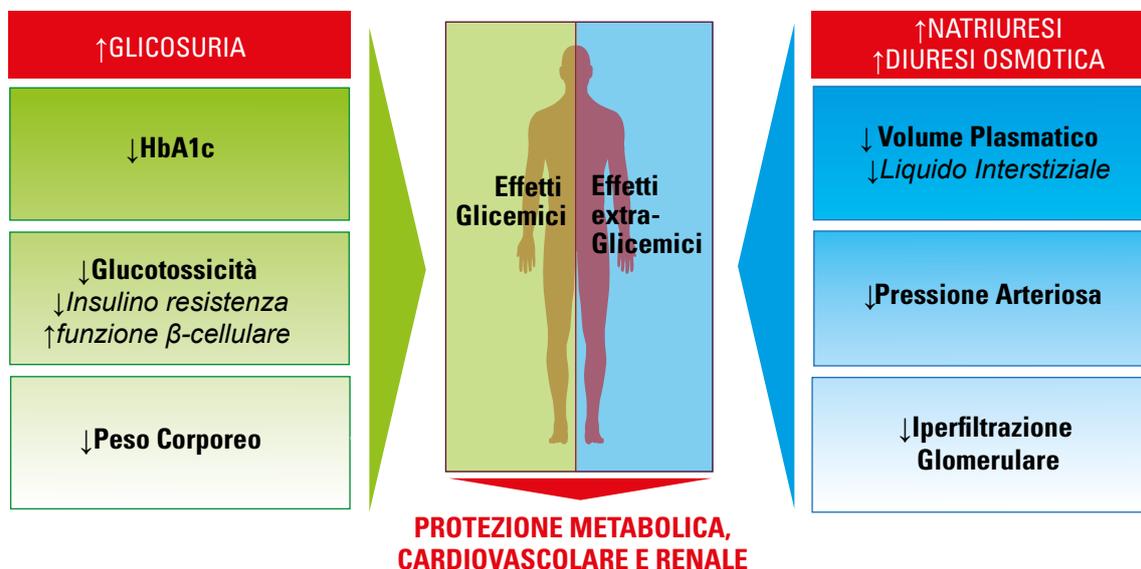
stiziale. Il risultato finale di queste alterazioni emodinamiche è il progressivo deterioramento della funzione renale.

Il rischio di sviluppare nefropatia diabetica può essere parzialmente attenuato e la progressione della malattia può essere rallentata, ma non modificata in modo soddisfacente, dalle terapie oggi disponibili. Il trattamento farmacologico si basa tradizionalmente sulla correzione intensiva dei fattori di rischio cardiovascolare (ad es. la dislipidemia), sul controllo ottimale della glicemia e della pressione arteriosa, preferenzialmente con farmaci antiproteinurici (gli inibitori del SRAA).

In questo non esaltante scenario terapeutico, lo sviluppo e l'impiego di farmaci ipoglicemizzanti con ottimo profilo di rischio/efficacia e spiccato effetto nefroprotettivo come gli SGLT2-i rappresenta una delle più importanti novità degli ultimi trenta anni.

Dopo la pubblicazione del primo studio di intervento (EMPA-REG-OUTCOME), che ha mostrato come l'aggiunta di Empaglifozin alla terapia ottimale determini una significativa riduzione della mortalità CV (-38%), dell'ospedalizzazione per scompenso cardiaco (-35%) e della mortalità totale (-32%) rispetto a Placebo, diversi altri studi hanno sostanzialmente confermato gli effetti favorevoli della classe degli SGLT2i in pazienti con diabete tipo 2 e differenti profili di rischio CV (2).

Meccanismi d'azione dei farmaci SGLT-2 inibitori



L'inibizione selettiva del co-trasporto sodio-glucosio (SGLT-2) nel tubulo prossimale renale riduce il riassorbimento di glucosio e comporta numerosi effetti potenzialmente favorevoli. La glicosuria contribuisce infatti al mantenimento dell'euglicemia, reduce i valori di HbA1c e di conseguenza l'effetto gluco-tossico sulla sensibilità insulinica e sulla funzione beta cellulare. Per quanto riguarda gli effetti "extra-glicemici", gli SGLT2i promuovono la diuresi e la natriuresi e determinano una lieve riduzione del volume del liquido extracellulare e, di conseguenza, della volemia efficace e della pressione arteriosa ma soprattutto del volume del liquido interstiziale.

HbA1C=Emoglobina A1C; **SGLT-2**= co-transportatore sodio-glucosio 2; **SGLT2i**= inibitore del cotrasportatore sodio-glucosio

Fig. 2

Possibili meccanismi di nefroprotezione degli SGLT-2 Inibitori



L'effetto nefroprotettivo degli SGLT-2 inibitori è verosimilmente multifattoriale. In fase acuta essi promuovono la diuresi e la natriuresi e l'attivazione del feedback tubulo-glomerulare. Il risultato è la vasocostrizione dell'arteriola glomerulare afferente ed una diminuzione della pressione intraglomerulare, della frazione di filtrazione e del tasso di Filtrazione Glomerulare. Nel lungo termine tuttavia gli SGLT2i determinano una riduzione dei marcatori di flogosi e fibrosi interstiziale, un aumento dell'ematocrito ed una riduzione dell'ipossia delle cellule tubulari renali. Si verifica una riduzione della pressione arteriosa sistemica, dell'escrezione urinaria di albumina e nella stabilizzazione del GFR.

eGFR= Tasso di Filtrazione Glomerulare; **Hb**= Emoglobina; **SRAA**= Sistema Renina Angiotensina Aldosterone; **SNS**= Sistema Nervoso Simpatico.

Fig. 3

L'analisi degli end-point secondari dello studio ENPA-REG-OUTCOME (3-4), e successivamente dello studio CANVAS (5) e dello studio DECLARE ha confermato in modo univoco che gli SGLT2i sono in grado di offrire uno spiccato effetto di nefroprotezione e di migliorare la prognosi nello scompenso cardiaco (6). Se l'entità del beneficio cardiovascolare sembra influenzato dal profilo di rischio del paziente (maggior beneficio nei pazienti a più alto rischio), l'effetto di nefroprotezione osservato con i farmaci glicosurici sembra consistente ed univoco in tutte le categorie di pazienti. Esso appare inoltre indipendente dalla presenza e severità dell'albuminuria e dal grado di riduzione del GFR. Più recentemente lo studio CREDENCE ha confermato che l'effetto nefro protettivo dei glicosurici anche nei sottogruppi con GFR ridotto.

Come funzionano gli SGLT2-i?

L'inibizione selettiva del co-trasporto sodio-glucosio (SGLT-2) nel tubulo prossimale renale riduce il riassorbimento di glucosio e comporta numerosi effetti potenzialmente favorevoli. La glicosuria contribuisce infatti al mantenimento dell'euglicemia, reduce i valori di HbA1c e di conseguenza l'effetto gluco-tos-

sico sulla sensibilità insulinica e sulla funzione beta cellulare. Si instaura un bilancio calorico negativo e, più a lungo temine una riduzione del peso corporeo. Per quanto riguarda gli effetti "extra-glicemici", gli SGLT2i promuovono la diuresi e la natriuresi e determinano una lieve riduzione del volume del liquido extracellulare e, di conseguenza, della volemia efficace e della pressione arteriosa ma soprattutto del volume del liquido interstiziale (Figura 2).

L'effetto nefroprotettivo degli SGLT-2 inibitori è verosimilmente multifattoriale (7). Essi determinano un incremento della quantità di sodio non riassorbita a livello tubulare, in grado di raggiungere i tratti distali del nefrone e la macula densa. Il risultato è l'attivazione del feedback tubulo-glomerulare, un meccanismo mediato dall'AMPC, in conseguenza del quale si verifica una vasocostrizione dell'arteriola glomerulare afferente ed una diminuzione della pressione intraglomerulare, della frazione di filtrazione e del tasso di Filtrazione Glomerulare. Nonostante questi effetti emodinamici, il SRAA non sembra essere stimolato in corso di terapia con SGLT2i, una condizione che contribuisce ulteriormente a limitare la progressione e lo sviluppo di danno renale a lungo termine. Inoltre, numerosi

studi nell'animale da esperimento dimostrano che il trattamento con SGLT2i determina una riduzione dei marcatori di flogosi e fibrosi interstiziale a livello tissutale renale.

Infine, gli SGLT2i determinano un aumento dell'ematocrito che può tradursi in una più efficace ossigenazione delle cellule tubulari. Questo meccanismo, associato alla riduzione del consumo di ossigeno per ridotta attività dei meccanismi di trasporto tubulare può ridurre gli effetti sfavorevoli dell'ipossia e degli insulti ischemici sulle cellule tubulari renali.

L'insieme di questi effetti si tradurrebbe, a lungo termine, in una riduzione della pressione arteriosa sistemica, dell'escrezione urinaria di albumina e nella stabilizzazione del GFR.

Negli studi clinici completati fino ad oggi, gli effetti nefroprotettivi (e anche di protezione sullo scompenso cardiaco) dei SGLT2-i sono risultati evidenti e consistenti in tutte le tipologie di pazienti, a prescindere dal rischio globale e dal grado di riduzione della funzione renale (Figura 3).

SGLT2i e nefroprotezione: quanto conta l'effetto ipoglicemizzante?

La conferma dell'entusiasmante effetto di protezione renale di questa classe farmacologica è stata ottenuta alcuni mesi or sono, con la pubblicazione dello studio Credence (8). Lo studio, condotto su una popolazione di 4401 pazienti con DT2 e malattia renale cronica (con vari gradi di albuminuria ed un eGFR basale compreso tra 30 e 90 ml/min), è stato interrotto precocemente per eccesso di beneficio nel braccio di tratta-

mento con canagliflozin. Infatti, si è osservata con quest'ultimo, una riduzione del rischio di eventi CV maggiori del 20% e di endpoint renale composito del 30% rispetto a placebo. Ancor più recentemente è stata annunciata l'interruzione anticipata, per eccesso di effetto favorevole con il farmaco in studio (Dapagliflozin) rispetto al braccio placebo dello studio DAPA-CKD (9). Lo studio è stato condotto su una popolazione di pazienti con malattia renale cronica e vari gradi di albuminuria, anche non diabetici. Lo studio EMPA-KIDNEY (Empagliflozin), tuttora in corso, consentirà di verificare se il beneficio dei farmaci glicosurici si estende a pazienti con GFR notevolmente ridotto e senza albuminuria (10) Tabella 1.

L'insieme di questi risultati clinici molto incoraggianti dal punto di vista terapeutico ha innescato una serie di interrogativi di tipo fisiopatologico sui meccanismi d'azione dei farmaci glicosurici. Infatti, la loro efficacia anche in pazienti euglicemici e con spiccata riduzione della funzione renale suggerisce che l'effetto di nefroprotezione (ma anche i benefici sullo scompenso cardiaco) siano indipendenti dall'effetto ipoglicemizzante (l'effetto glicosurico si riduce infatti drasticamente al ridursi del GFR).

Saranno senz'altro necessari ulteriori studi per chiarire in dettaglio i meccanismi fisiopatologici che sottendono l'effetto renale dei SGLT2i ma non è difficile ipotizzare che questi farmaci potranno presto diventare la terapia di riferimento per i pazienti nefropatici al pari o addirittura in misura superiore agli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone.

Studi di outcome renale con SGLT2i

Studio	Caratteristiche cliniche	n	Outcome primario: ESKD, o morte per cause renali o CV	Risultati
EMPA-KIDNEY (Empagliflozin)	CKD - eGFR 20-45, or - eGFR 45-90 + uACR 200 mg/g	~5000	Perdita eGFR ≥40%	Giugno 2022
CREDESCENCE (Canagliflozin)	DKD - eGFR 30-90 + uACR 300-5000	4401	Raddoppio creatinemia (Perdita eGFR ≥57%)	Giugno 2019
Dapa-CKD (Dapagliflozin)	CKD - eGFR 25-75 + uACR 200-5000	~4000	Perdita eGFR ≥50%	Novembre 2020 (interrotto aprile 2020)

CKD: malattia renale cronica; **DKD:** Malattia renale cronica diabetica; **eGFR:** Tasso di Filtrazione Glomerular

Sono in corso, o sono da poco terminati studi specifici per verificare l'effetto nefroprotetvo degli SGLT-2i. Alcuni di questi studi prevedono l'arruolamento anche di pazienti non diabetici. Il potenziale di nefroprotezione dei farmaci SGLT-2i potrebbe essere esteso a tutti i pazienti nefropatici.

Tab. 1

Conclusioni

I risultati degli studi con SGLT2i sono stati rapidamente recepiti nelle raccomandazioni delle Linee Guida internazionali. L'impiego di SGLT2i è attualmente raccomandato in tutti i pazienti a rischio renale come aggiunta alla metformina ed eventualmente anche in monoterapia qualora quest'ultima non sia tollerata (11). Sebbene ad oggi SGLT2i siano formalmente prescrittibili solo a pazienti con GFR relativamente conservato, non è difficile prevedere a breve termine un ampliamento di indicazione e

la possibilità di un loro utilizzo anche in pazienti con funzione renale ridotta. Qualora infine, i molteplici studi in corso estendessero a pazienti non diabetici i risultati favorevoli registrati nei pazienti diabetici, questa classe di farmaci potrebbe presto trovare applicazione in una vasta platea di pazienti a rischio di nefropatia e/o scompenso cardiaco. I prossimi anni vedranno crescere le indicazioni e l'utilizzo dei SGLT2i e auspicabilmente questo avrà ricadute favorevoli per la prognosi delle persone a rischio renale.

BIBLIOGRAFIA

1. Viazzi 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. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 2117-28.
3. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 323-34.
4. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 644-657.
5. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Barrett TD, Weidner-Wells M, Deng H, Matthews DR, Neal B. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 691-704.
6. 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; 31-39.
7. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int.* 2018; 26-39
8. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019; 2295-2306.
9. Heerspink HJL, Stefansson BV, Chertow GM, Correa-Rotter R, Greene T, Hou FF, Lindberg M, McMurray J, Rossing P, Toto R, Langkilde AM, Wheeler DC; Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. DAPA-CKD Investigators. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(2):274-282
10. Herrington WG, Preiss D, Haynes R, von Eynatten M, Staplin N, Hauske SJ, George JT, Green JB, Landray MJ, Baigent C, Wanner C. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clin Kidney J.* 2018;11(6):749-761.
11. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. 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; 2669-2701.

La Telemedicina nella pandemia diabete e social distancing

Paolo Di Bartolo

UO di Diabetologia, Rete Clinica di Diabetologia Aziendale, Dipartimento Internistico di Ravenna, A. Usl della Romagna

Il Diabete appare una condizione medica ideale per l'implementazione della telemedicina perché fortemente centrato sul self management da parte del paziente nella "cura della malattia" e sull'uso di sistemi domestici per generare e catturare informazioni. Oltre a ciò dobbiamo anche ricordare come il numero di contatti fra team di cura e paziente condizioni fortemente gli outcomes, ma d'altra parte mentre il numero di pazienti cresce nel tempo, gli specialisti e, infine, il numero di servizi di diabetologia declinano rendendo necessario un approccio centrato su altri paradigmi (1). Per questo dal 1990 la telemedicina è diventata un focus per la diabetologia (2) ed oggi, seppur con un approccio non strutturato e spesso non riconosciuto, parte dei contatti con i pazienti avvengono via mail, WhatsApp, sms, cartelle cliniche informatizzate con una analisi dei dati asincrona. A queste si sono aggiunte sistemi di videoconferenza che permettono di maggiormente salvaguardare gli aspetti relazionali e forse di meglio vicariare la visita in presenza rispetto ai soli sistemi di messaggistica.

Dal 1999 ad oggi l'uso delle tecnologie in diabetologia ha avuto una vera esplosione, in particolare nelle persone con diabete di tipo 1. Non solo il monitoraggio continuo del glucosio ma anche microinfusori, sistemi integrati e glucometri permettono oggi un upload automatico dei dati ed il trasferimento di questi al team di cura (3).

La telemedicina al tempo del COVID-19

Nonostante un numero sempre crescente di società si siano presentati sul mercato con prodotti sempre più innovativi ad oggi un minimo numero di pazienti è stato approcciato attraverso la telemedicina ma oggi mai come prima di ora l'implementazione della telemedicina e della teleassistenza appare non ulteriormente procrastinabile.

La emergenza sanitaria COVID-19 in atto ha imposto misure per il contenimento del contagio da Coronavirus (4) concernenti limitazioni alla possibilità di spostamento delle persone fisiche all'interno di tutto il territorio nazionale, si è reso necessario l'annullamento di migliaia di visite ambulatoriali programma-

te (visite di controllo) lasciando invece aperte visite urgenti e prioritarie.

Per continuare a garantire alle persone con diabete il supporto professionale di cui hanno bisogno, riducendo i disagi determinati dall'interruzione dell'assistenza tradizionale, sia per gli utenti che potrebbero tendere a non seguire le indicazioni terapeutiche in assenza di visite specialistiche periodiche, che per le strutture diabetologiche, le quali si troverebbero a dover recuperare le visite non effettuate nei mesi in cui l'emergenza COVID-19 dovesse ridimensionarsi, la visita di controllo tipica (con la presenza del paziente presso l'ambulatorio medico della struttura di Diabetologia) è stata in queste settimane frettolosamente sostituita da prestazioni erogate tramite tele-visita, individuando i mezzi da usare che abbiano le caratteristiche necessarie per esecuzione corretta della stessa.

Le società scientifiche hanno, con il supporto dell'Istituto Superiore di Sanità, descritto un percorso semplificato e di pronta implementazione della telemedicina ed hanno realizzato per questo uno specifico PDTA (figura 1).

Percorso semplificato di telemedicina AMD-SID-SIE (5)

La visita di controllo classica viene frazionata nelle sue parti essenziali per poterla adattare meglio all'approccio telematico. Per ogni tappa viene indicata la modalità precisa di realizzazione in Telemedicina, individuando i mezzi da usare che hanno le caratteristiche necessarie. Tutta la procedura di controllo a distanza viene facilitata dal fatto che nei reparti di diabetologia i dati storici della malattia vengono già archiviati da anni, nel 95% delle strutture nel nostro paese in una unica nella cartella clinica (Smart Digital Clinic). L'accesso alla storia clinica del singolo paziente rappresenta infatti un punto di partenza imprescindibile per l'assistenza diabetologica.

Secondo tale percorso l'operatore della struttura di Diabetologia telefona alla persona con diabete che aveva la visita programmata avvisandola della modalità del nuovo controllo a distanza. Il paziente viene informato che tale controllo a distanza è realizzato e organizzato in modo da sostituire la visita di con-

trollo, garantendo la sicurezza e l'efficacia clinica. La successiva visita di controllo telematica seguirà poi tutte le tappe della visita classica, ma coinvolgendo l'equipe e non solo il medico e scaglionandole nel tempo in funzione delle azioni elettroniche da eseguire. Le tappe previste sono:

1) Il momento "zero". Prima della raccolta delle informazioni, è la verifica dei seguenti punti per la possibilità di effettuare la visita in Telemedicina: verifica che il paziente abbia la documentazione sottomano, sia in grado di comprendere le richieste, di leggere e trasmettere i dati rilevanti con adeguati sistemi software che ne garantiscano la sicurezza secondo le norme vigenti e in considerazione delle difficoltà dell'emergenza sanitaria COVID-19.

Inoltre andrà verificato che la persona con diabete abbia un indirizzo e-mail e lo utilizzi in modo sicuro; considerando l'emergenza sanitaria, nel caso in cui non vi siano alternative e sempre previa acquisizione di delega da parte del paziente e identificazione del delegato, è possibile acquisire il contatto telefonico ed e-mail di un parente che faccia da facilitatore nell'interazione tra medico e paziente. Questa operazione di verifica può essere effettuata da un infermiere il giorno precedente, in modo da fornire la lista "effettiva" al medico che effettuerà la prestazione

2) Raccolta delle informazioni recenti. Queste informazioni potrebbero essere raccolte:

- Dal medico durante la visita di controllo telematica e registrate in cartella come si farebbe normalmente in presenza.
- Al telefono, nel caso in cui non vi siano alternative, dall'infermiere che le registra in cartella, prima del contatto telematico con il medico.

3) Visione dell'autocontrollo glicemico domiciliare. I dati dell'autocontrollo domiciliare possono essere inviati e resi leggibili al medico in diverse maniere a seconda del livello di informatizzazione del paziente:

a. La persona con diabete in autocontrollo poco o affatto informatizzata potrebbe:

- i. Dettare all'infermiere i dati della glicemia raccolti nell'ultimo periodo (es. una o due settimane prima della visita);
- ii. Fotografare le pagine dell'ultimo periodo di autocontrollo inviandole preferenzialmente su sistemi di condivisione file adeguati alle norme di sicurezza, oppure, nel caso in cui non vi siano alternative, come file criptati, con comunicazione del codice di decriptazione fatta al telefono al paziente, e allegati ad una e-mail, poi indirizzata su una e-mail istituzionale del centro di diabetologia. Trattandosi quest'ultima di una trasmissione non sicura, La persona

don diabete dovrà essere chiaramente edotta del rischio di usare questo sistema di trasmissione dati.

iii. Nell'attuale situazione emergenziale, il paziente, confinato a domicilio e impossibilitato ad utilizzare altri mezzi, potrebbe inviare il profilo glicemico utilizzando applicazioni di messaggistica istantanea (es. WhatsApp). Il medico che accetti questa modalità di trasmissione, anche nei casi in cui non vi siano alternative praticabili, lo fa sotto la propria responsabilità. Non può mai essere accettato lo scambio di file attraverso piattaforme social.

b. Il paziente informatizzato in autocontrollo e donne con diabete in gravidanza inviano i dati direttamente nella cartella elettronica del centro così che questa risulti aggiornata e legalmente completa:

i. Usando la App MySugr* il paziente potrà inserire manualmente le glicemie di autocontrollo fatte a domicilio partendo da qualsiasi glucometro utilizzato e poi depositarle in maniera sicura nella cartella.

ii. Registrando nella nota della stessa applicazione le informazioni a disposizione del paziente relative agli esami di laboratorio e strumentali eseguiti ed ancora non comunicati al medico. Inoltre, il sistema Smart Digital Clinic – MySugr è in grado di fare automaticamente un triage della urgenza di intervento del medico nella lista dei pazienti che chiedono una visita telematica. Questa funzione potrebbe essere particolarmente utile ai diabetologi che a causa della emergenza siano stati completamente o parzialmente spostati ad altri ruoli assistenziali ma che nel tempo residuo vogliono mantenere il contatto con i propri pazienti.

c. La persona con diabete che usa il CGM

i. Questi pazienti già scaricano le proprie glicemie nel cloud della azienda produttrice del CGM e generalmente permettono l'accesso a quei dati al proprio diabetologo curante.

ii. In alternativa, i pazienti possono fotografare le pagine con i dati del CGM inviandole preferenzialmente su sistemi di condivisione file adeguati alle norme di sicurezza, oppure, nel caso in cui non vi siano alternative, come file criptati, con comunicazione del codice di decriptazione fatta al telefono al paziente, e allegato ad una e-mail, poi indirizzata su una e-mail istituzionale del centro di diabetologia. Trattandosi quest'ultima di una trasmissione non sicura, il paziente dovrà essere chiaramente edotto del rischio di usare questo sistema di trasmissione dati.

4) Raccolta dati laboratorio e complicanze. In questa fase di pandemia si deve consigliare alla persona con diabete di non recarsi in strutture sanitarie per fare esami routinari di

follow-up rinviabili. Nel caso in cui i pazienti li avessero fatti precedentemente, dovrebbero comunicarne l'esito al medico nel corso della visita di controllo a distanza o immetterle nella nota di MySugr.

5) Valutazione della situazione clinica storica e della terapia precedente. Il medico ha a disposizione le informazioni nella cartella clinica del paziente già presente nel proprio computer.

6) Sintesi della visita e nuova prescrizione terapeutica.

Verrebbe prodotta da Smart Digital Clinic come abitualmente accade e comunicata verbalmente alla persona con diabete nel corso del contatto telefonico con il diabetologo e/o inviata dalla e-mail istituzionale alla mail del paziente.

Questo invio dovrebbe avvenire in maniera criptata con comunicazione del codice di decriptazione fatta al telefono al paziente. Il referto deve prevedere la specifica che la visita è stata effettuata in modalità telematica. Nelle realtà che richiedono anche il cartaceo, copia del referto va conservata nella cartella del paziente. Alla fine della visita il team diabetologico comunica la data del controllo successivo.

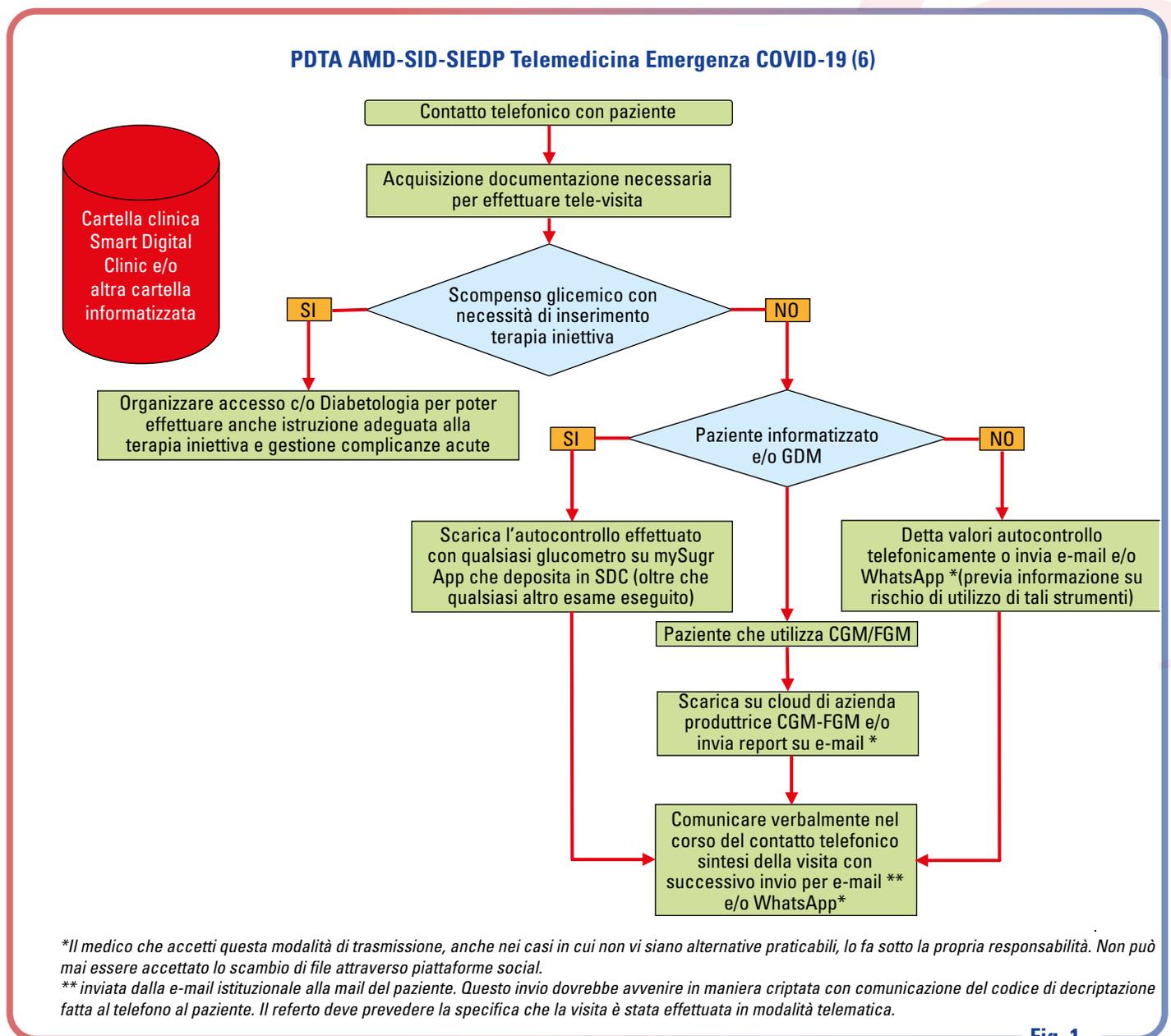


Fig. 1

La telemedicina in diabetologia un approccio che parte da lontano

In verità anche se praticamente solo oggi abbiamo “massivamente” adottato tale approccio alla assistenza delle persone con diabete da anni si realizzano e implementano sistemi di telemedicina sempre più avanzati che offrono un valido supporto alle più svariate attività mediche (7). Si è passati nel tempo dalla possibilità di ottenere una rapida comunicazione, in tempo reale, tra specialisti, alla possibilità offerta ai pazienti di utilizzare sistemi di controllo sanitario a distanza. Come testimoniato dalle esperienze di questa fase emergenziale correlata alla COVID-19, tale opzione assume un significato rilevante particolarmente per le persone affette da malattie croniche, risolvendo problemi logistici o di limitata autonomia dei pazienti stessi.

Nel campo dello screening della retinopatia diabetica, pochi anni fa sembrava fantascienza l'approccio proposto dalla Joslin Clinic di Boston ove era operativo il Joslin Vision Network, un sistema telematico per la diagnosi e il follow up della Retinopatia (8). Questa proposta di screening consisteva nella trasmissione, attraverso una linea telefonica ad alta velocità, di immagini ottenute dallo studio della retina mediante un si-

stema digitale di analisi non midriatico. Era un sistema validato per la pratica clinica, permetteva una raccolta centralizzata di dati sulla complicità oculare e permette la diagnosi precoce e il follow up anche ai pazienti residenti in aree lontane dai centri specialistici. Tale approccio è nel tempo evoluto verso sistemi che grazie all'intelligenza artificiale (machine ed il deep learning) permettono la raccolta delle immagini presso i servizi di diabetologia, quindi l'invio ad un cloud, un'analisi da un algoritmo e la successiva identificazione dei pazienti da sottoporre in priorità ad approfondimenti diagnostici o a terapie oculistiche (9). La maggiore esperienza acquisita in ambito diabetologico nella telemedicina è l'applicazione di questa per la gestione dell'automonitoraggio della glicemia capillare (10). Importanti studi clinici, in primo luogo DCCT (11) e UKPDS (12), hanno dimostrato come il regolare controllo della glicemia capillare e l'adeguata gestione dei risultati sono fondamentali per una efficace gestione del diabete. Tali storici trial ci hanno inoltre dimostrato come il contatto frequente tra paziente e team diabetologico migliori gli esiti degli interventi terapeutici.

Ormai solidi sono le evidenze a favore della telemedicina nel diabete di tipo 1 (13). Anche in questa dimensione della tele-

Classificazione dei servizi di telemedicina



TELEMEDICINA
Linee di indirizzo nazionali

TELEMEDICINA SPECIALISICA	Descrive le varie modalità di fornire servizi medici a distanza all'interno di una specifica disciplina medica. Può avvenire tra medico e paziente oppure tra due o più medici.
TeleVisita	Atto sanitario che interviene in collegamento con il paziente, il quale interagisce a distanza con il medico. La diagnosi può dar luogo alla prescrizione di farmaci o cure
TeleConsulto	Diagnosi e/o scelta di una terapia senza la presenza fisica del paziente. Si tratta di un'attività di consulenza a distanza fra professionisti i quali formulano la diagnosi sulla base delle informazioni contenute nella cartella clinica
TeleCooperazione sanitaria	Atto consistente nell'assistenza fornita da un medico ad un altro professionista della salute <i>impegnato in un atto sanitario o chirurgico</i> . Il termine viene pure utilizzato per la consulenza fornita a quanti prestano un soccorso d'urgenza
TELESALUTE	Permette a un professionista medico di interpretare a distanza i dati necessari al telemonitoraggio di un paziente, e, in quel caso, alla presenza in carico al paziente. La registrazione e trasmissione dei dati può essere automatizzata o realizzata da parte del paziente stesso o di un professionista sanitario
TELEASSISTENZA SANITARIA	Sistema per la presa in carico della persona anziana o fragile a domicilio (contenuto sociale) tramite la gestione di allarmi, di attivazione dei servizi di emergenza, di chiamate di "supporto" da parte di un centro servizi

Fig. 2

medicina siamo passati da esperienze di trasmissione dei dati via internet, ad un sito WEB (con accesso protetto) dove un programma trasformava in elaborazioni grafiche le informazioni raccolte che venivano successivamente analizzate dall'operatore sanitario, a sistemi sviluppati proprio in Italia di supporto decisionale per persone con diabete di tipo 1.

Il Diario Interattivo per il Diabete (DID) era un software inserito nel telefono cellulare del paziente che permetteva di registrare le glicemie ottenute con l'automonitoraggio; di calcolare (e memorizzare) i carboidrati assunti ai pasti, selezionando i cibi in un atlante fotografico visualizzato nel cellulare; l'attività fisica svolta e altre informazioni relative ad eventi intercorrenti del paziente. Il software suggeriva la terapia insulinica da effettuare ai pasti in base ai carboidrati consumati, al rapporto I/CHO, al Fattore di Correzione, ai target glicemici del paziente e in base all'insulina residua (Curva di decadimento). I dati memorizzati venivano trasmessi al medico mediante SMS e visualizzati sul suo pc attraverso il Data Management di un software dedicato (15). Oggi grazie la grande diffusione di smartphone, tale approccio pare preistorico, infatti diverse app permettono via Bluetooth la raccolta delle informazioni ottenute grazie all'autocontrollo glicemico, tali dati vengono inviati in automatico direttamente alla cartella clinica del diabetologo, ove un algoritmo suggerisce al clinico stesso la priorità di confronto con il paziente sulla base della qualità del controllo glicemico (16).

La telemedicina inizialmente immaginata per uno scambio di informazioni fra specialisti o fra specialisti e pochi e selezionati pazienti giovani con diabete di tipo 1, è apparso nel tempo una opzione di assistenza a favore anche di altre popolazioni assumendo infine il ruolo di nuovo modello di gestione della cronicità.

Infatti, in linea con gli indirizzi forniti dal Piano Nazionale della Cronicità e dal Piano Nazionale per la Malattia Diabetica, i sistemi sanitari regionali sono stati chiamati ad una profonda riorganizzazione dell'assistenza per le patologie croniche, secondo i principi del "chronic care model". Questo modello assistenziale prevede una forte centralità del paziente e una sua elevata capacità di gestione della malattia, grazie ad un adeguato percorso educativo e al supporto della telemedicina, che consenta di mantenere una continuità di contatti con il servizio sanitario, riducendo nel contempo la necessità di visite presso l'ambulatorio del diabetologo (17).

Già nel 2008, la Commissione della Comunità Europea, nel documento sul ruolo della telemedicina a beneficio pazienti e sistemi sanitari nazionali aveva descritto le finalità della telemedicina descrivendola come: " sostenere gli Stati membri nella realizzazione, su larga scala, di servizi di Telemedicina attraverso specifiche iniziative quali: creare fiducia nei servizi di Telemedicina, favorirne l'accettazione, apportare chiarezza

giuridica, risolvere i problemi tecnici ed agevolare lo sviluppo del mercato" (18).

Nel 2012 Il ministero della salute aveva rilasciato delle "Linee di Indirizzo Nazionali" alle quali era seguito un documento di intesa fra Ministero della Salute, Regioni e province autonome, ove la telemedicina veniva schematicamente descritta come da figura 2 (19).

Lo scenario descritto, ovvero il chronic care model, come modello di assistenza alle persone con diabete di tipo 2, rappresenta una ideale palestra di applicazione della telemedicina. In questa popolazione la letteratura medica fornisce indicazioni non sempre coerenti, a volte contraddittorie on termini di efficacia nelle differenti dimensioni e/o outcomes della assistenza alle persone con diabete di tipo 2 e ancora non pare forte il dato di efficacia nel diabete Gestazionale (20, 21).

Per questo l'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) hanno disegnato uno studio per valutare l'impatto di un sistema di telecare per la gestione del rischio metabolico e cardiovascolare nei pazienti con diabete di tipo 2 e diabete gestazionale seguiti presso le strutture specialistiche Italiane (Mannino)

AMD e l'Istituto superiore di sanità, in alleanza con Meteda e CoreSearch, si sono fatti promotori di un trial randomizzato controllato, che si annuncia essere uno dei più grandi trial ad oggi realizzati sulla telemedicina nel DM2 e nel GDM.

Gli obiettivi di tale RCT saranno valutare se l'uso di un sistema di telemedicina domiciliare, che renda i pazienti in grado di monitorare valori di glicemia, peso e pressione arteriosa associato ad un sistema di supporto educativo remoto e ad un sistema di telehealth accessibile dal paziente e dal diabetologo, possa migliorare il controllo glicemico (HbA1c) e il profilo di rischio cardiovascolare in soggetti con diabete di tipo 2, o con diabete gestazionale insulino-trattato, rispetto alle normali modalità di gestione da parte del servizio di diabetologia.

Inoltre, si andranno a stimare l'impatto del sistema di telecare vs. usual care su numerosi outcome clinici e umanistici e sul consumo di risorse sanitarie. Le caratteristiche delle tecnologie previste sono schematizzate nella figura 3.

Per questo scopo si prevede, quindi, di arruolare circa 1000 pazienti che saranno randomizzati e osservati per 12 mesi. I pazienti inclusi nello studio saranno rappresentativi di due popolazioni indipendenti, una con DM2 e l'altra con GDM, e saranno seguiti da almeno 30 servizi di diabetologia italiani.

I benefici attesi da questo trial consistono nell'offrire alcune risposte chiave sulle differenze tra percorsi di telecare e percorsi assistenziali standard in termini di consumo di risorse sanitarie, e supportare future politiche di rimborso di queste prestazioni alla luce del Piano Nazionale della Cronicità, del Piano Nazionale per la Malattia Diabetica.

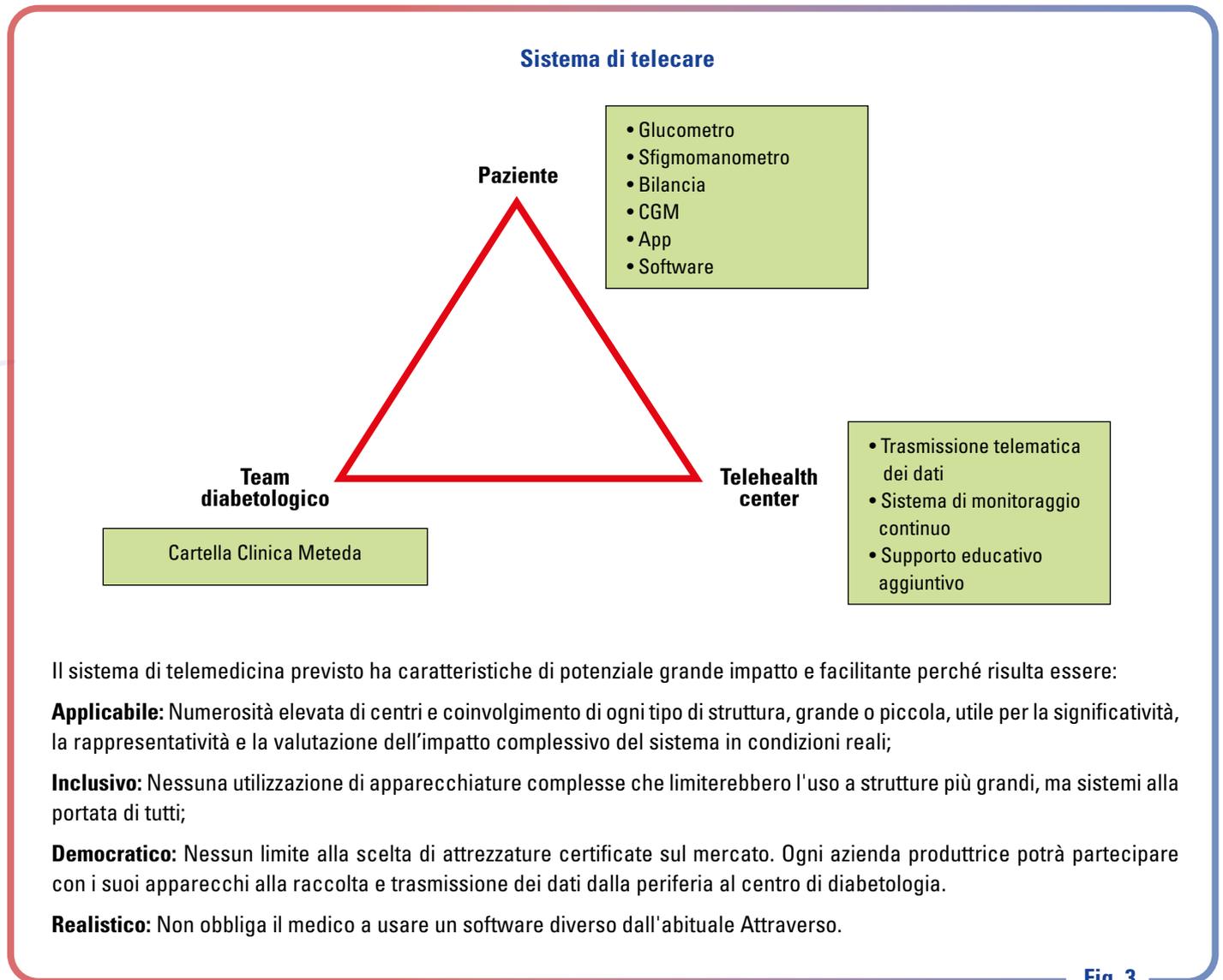


Fig. 3

La telemedicina in diabetologia cosa ci è rimasto della esperienza COVID-19 e come continuare?

Come ricordato sopra in queste settimane di emergenza COVID-19 la diabetologia Italiana ha gioco-forza sposato la telemedicina e l'esperienza di questa forzata adozione di una "nuova" modalità di assistenza non sempre è stata percepita positivamente dal clinico e dal paziente stesso.

A tal proposito è importante ricordare come la telemedicina non sia un intervento ma piuttosto una modalità di assistenza e come l'adozione di tale approccio aggiunga un ulteriore strumento che consente dialogo ed erogazione del percorso assistenziale specifico per i bisogni specifici del paziente. Dobbiamo quindi immaginare gli scenari ove tale approccio possa essere applicato rispetto ad altri ove la relazione diretta

medico pazienti risulta insostituibile (nuove diagnosi, inizio di regimi terapeutici complessi ove la parte emozionale e relazionale gioca un ruolo fondamentale, ecc.).

A noi clinici un nuovo compito quello di esercitare la nostra capacità critica per individuare e, infine, adottare il miglior approccio non solo terapeutico ma anche di comunicazione con il paziente.

Infine, ancora a noi ora il compito di saper indicare a pazienti ed istituzioni come costruire una nuova rete assistenziale dedicata alla assistenza a favore persone con diabete, coerente con il nuovo scenario sanitario e sociale COVID-19 e post COVID-19, all'interno della quale la telemedicina sia strumento fattivo, ma non esclusivo, di un modello di cura più efficace e innovativo.

BIBLIOGRAFIA

1. Stephanie Crossen, Jennifer Raymond, and Aaron Neinstein. Top 10 Tips for Successfully Implementing a Diabetes Telehealth Program. *Diabetes Technology & Therapeutics*. ahead of print <http://doi.org/10.1089/dia.2020.0042>
2. Billiard A, Rohmer V, Roques MA, et al.: Telemati transmission of computerized blood glucose profiles for IDDM patients. *Diabetes Care* 1991;14:130–134.
3. Ekhlaspour L, Tabatabai I, Buckingham B: A review of continuous glucose monitoring data interpretation in the age of automated insulin delivery. *J Diabetes Sci Technol* 2019;13:645–663
4. DPCM 11 Marzo 2020: <http://www.governo.it/it/articolo/coronavirus-conte-firma-il-dpcm-11-marzo-2020/14299>
5. https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2020/03/PROTOCOLLO-TELEMEDICINA-COVID19-AMD_SID_SIE_28_03_20.pdf
6. https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2020/03/AMD_SID_SIE_PDTA_telemedicina_01_04_20.pdf
7. Bryan Bergeron, MD – Telemedicine, Pervasive Clinical Computing, 2003
8. Bursell SE, Cavallerano JD, Cavallerano AA, et al; Joslin Vision Network Research Team. Stereo nonmydriatic digital-video color retinal imaging compared with Early Treatment Diabetic Retinopathy Study seven standard field 35-mm stereo color photos for determining level of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2001;108:572-585.
9. Grzybowski A, Brona P, Lim G, Ruamviboonsuk P, Tan GSW, Abramoff M, Ting DSW. Artificial intelligence for diabetic retinopathy screening: a review. *Eye*. 2020 Mar;34(3):451-460.
10. Montori et al., Telecare for patients with type 1 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized controlled trial and meta-analysis, *Diabetes Care*. 2005 Jan;28(1):228-9; author reply 229-30
11. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
12. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and the risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). *Lancet* 352:837–853, 1988
13. Wang X, Shu W, Du J, Du M, Wang P, Xue M, Zheng H, Jiang Y, Yin S, Liang D, Wang R, Hou L. Mobile health in the management of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2019; 19(1):21.
14. Izquierdo, RE, Knudson, PE, Meyer, S. (2003) A comparison of diabetes education administered through telemedicine versus in person. *Diabetes Care* 26(4): 1002–1007.
15. Rossi MC, Nicolucci A, Di Bartolo P, Bruttomesso D, Girelli A, Ampudia FJ, Kerr D, Ceriello A, Mayor Cde L, Pellegrini F, Horwitz D, Vespasiani G. Diabetes Interactive Diary: a new telemedicine system enabling flexible diet and insulin therapy while improving quality of life: an open-label, international, multicenter, randomized study. *Diabetes Care*. 2010 33:109-15.
16. Hilliard M, Cao VT, Eshtehardi SS, Minard CG, Saber R, Thompson D, Karaviti LP, Anderson B .Type 1 Doing Well: Pilot Feasibility and Acceptability Study of a Strengths-Based mHealth App for Parents of Adolescents with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2020 May 7.
17. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1885_allegato.pdf
18. [http://www.senato.it/web/docuorc2004.nsf/4d9255edaa0d94f8c12576ab0041cf0a/6b7767d529b59effc1257501004b8a82/\\$FILE/COM2008_0689](http://www.senato.it/web/docuorc2004.nsf/4d9255edaa0d94f8c12576ab0041cf0a/6b7767d529b59effc1257501004b8a82/$FILE/COM2008_0689)
19. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2129_allegato.pdf
20. Nisha Nangrani, Usman Malabu, Venkat Vangaveti. Outcomes of Telehealth in the Management of Type 2 Diabetes—A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Diabetes Jul 2018, 67 (Supplement 1) 1298-P*.
21. D. Mannino, P. Di Bartolo (2018) Istituto Superiore di Sanità e AMD, un'alleanza per la valorizzazione della Telemedicina nella Diabetologia. *JAMD Vol.21.2*

DPP-IV inibitori ed SGLT2 inibitori in combinazione fissa: una nuova opportunità per il trattamento del DM2

Agostino **Consoli**

DMSI e CAST, Università d'Annunzio di Chieti, Pescara

Abstract

L'approccio terapeutico al diabete mellito di tipo 2 (DM2) richiede spesso un approccio multifarmacologico con l'impiego di farmaci appartenenti a diverse classi. Questo, insieme alla frequente necessità di ulteriori terapie per le patologie associate, porta all'assunzione di un numero di farmaci così elevato da pregiudicare sensibilmente la aderenza ai trattamenti. In questa situazione l'impiego di formulazioni contenenti molecole diverse in combinazione fissa è certamente di aiuto. I farmaci DPP-IV inibitori ed SGLT2 inibitori possiedono le caratteristiche di farmacocinetica e farmacodinamica che ne consentono la somministrazione in combinazione fissa ed il loro uso contemporaneo ha un preciso rationale fisiopatologico e clinico. Associazioni precostituite di saxagliptin+dapagliflozin e di linagliptin+empagliflozin sono già disponibili in Italia e prescrivibili in regime di rimborsabilità (previa redazione di piano terapeutico da parte dello specialista). I trial registrativi di queste formulazioni hanno dimostrato una efficacia sulla riduzione della HbA1c della combinazione fissa superiore a quella di ciascuna delle due componenti da sola, a parità di sicurezza e senza incremento degli eventi collaterali minori. La formulazione in combinazione fissa di SGLT2inibitori e DPP-IV inibitori è indicata in soggetti che non raggiungano un controllo metabolico adeguato in trattamento con metformina ed una delle due componenti della combinazione o in soggetti che facciano già uso di entrambi i principi attivi in associazione estemporanea. L'impiego di dette combinazioni è efficace e sicuro e la loro introduzione costituisce un ampliamento molto utile dell'armamentario terapeutico a disposizione del clinico per il miglior controllo possibile della malattia diabetica.

Le linee guida per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 (DM2) suggeriscono che il target di HbA1c da raggiungere con la terapia debba essere opportunamente individualizzato sulla scorta delle caratteristiche cliniche del paziente. Suggestiscono anche, tuttavia, anche grazie alla odierna disponibilità di far-

maci con buona efficacia ipoglicemizzante che non incrementano però il rischio di ipoglicemia, che, in pazienti con adeguata aspettativa di vita, il livello di HbA1c da raggiungere sia il più basso che sia possibile raggiungere in sicurezza (1).

È del resto esperienza comune che molto spesso una monoterapia con farmaci orali non sia sufficiente a raggiungere un adeguato target di HbA1c. Di conseguenza, quasi sempre nel corso della storia naturale del DM2 è necessario ricorrere a terapie di combinazione (2), con incremento del numero di compresse che quotidianamente il paziente deve assumere (numero di compresse spesso già molto elevato nel paziente diabetico frequentemente afflitto da comorbidità quali ipertensione, dislipidemia, etc., che richiedono a loro volta l'assunzione di farmaci). In un soggetto afflitto da una malattia cronica paucisintomatica o, spesso, asintomatica come il DM2 la aderenza al trattamento è già problematica (i pazienti tendono ad essere poco aderenti ad un trattamento che non è seguito dal percepibile alleviamento di un sintomo): la necessità di dover assumere un numero elevato di compresse peggiora ulteriormente la aderenza. Questo è ben dimostrato da uno studio retrospettivo nel quale soggetti con DM2 che assumevano farmaci in combinazione fissa avevano una maggior aderenza al trattamento rispetto a soggetti che assumevano gli stessi farmaci in combinazione estemporanea: questo si traduceva anche in un miglior costo beneficio della associazione fissa rispetto a combinazioni estemporanee (3). Perché molecole diverse possano essere somministrate in combinazione fissa, è tuttavia necessario che siano soddisfatte alcune condizioni. Le due molecole devono avere simili caratteristiche di farmacocinetica e, soprattutto, l'una non deve interferire con la farmacocinetica dell'altra.

La posologia delle due molecole non deve avere frequente bisogno di titolazione (il variare della dose dell'una comporterebbe infatti in questo caso la necessaria variazione della posologia anche dell'altra). Sarebbe anche auspicabile che le molecole in questione avessero un'azione sinergica o, quantomeno, meccanismi di azione complementare e che comunque potessero mo-

strare effetti additivi quando somministrate insieme (Figura 1). Da questo punto di vista, molecole come i DPP-IV inibitori (DPP-IVi) e gli SGLT2 inibitori (SGLT2i) hanno le caratteristiche ideali per poter essere usati in combinazione fissa. Le molecole di entrambe le classi vengono infatti somministrate per via orale in posologia generalmente fissa per tutti i pazienti. Inoltre, le molecole di entrambe le classi presentano profili farmacocinetici compatibili (possono essere assunte in mono-somministrazione orale giornaliera) e la farmacocinetica delle une non influenza a farmacocinetica delle altre. In uno studio di Friedrich et al. (4) la farmacocinetica di empagliflozin non cambiava se somministrato da solo o insieme a linagliptin e, per converso, la farmacocinetica di linagliptin non cambiava se somministrato da solo o insieme ad empagliflozin.

Relativamente al meccanismo di azione, alla base della patogenesi del diabete mellito di tipo 2 possono essere riconosciuti almeno 8 "processi" brillantemente descritti alcuni anni fa da Ralph De Fronzo con "The deadly octet" (5). Essi sono: una insufficiente produzione di insulina da parte della beta cellula, una aumentata e non appropriata secrezione di glucagone da parte della alfa cellula, una conseguente eccessiva produzione epatica di glucosio, un ridotta captazione di glucosio da parte del muscolo scheletrico, una ridotta captazione di glucosio ed un non appropriato rilascio di acidi grassi liberi e mediatori dell'infiammazione da parte del tessuto adiposo, un alterato "nutrient sensing" da parte del cervello, un deficit di secrezione di incretine pancreatiche ed un aumento della soglia massima di concentrazione per il riassorbimento renale del glucosio, con conseguente aumento dello stesso.

I DPP-IVi, prolungando la emivita del GLP-1 nativo, sono in grado di supplire in parte al deficit incretinico, di conseguenza di migliorare la secrezione insulinica e di contenere la inappropriata secrezione di glucagone e quindi di ridurre la produzione epatica di glucosio, avendo così come target 4 degli 8 componenti dell'"ottetto mortale" (6). Gli SGLT2i promuovono diretta-

mente la escrezione urinaria di glucosio e, così facendo, riducono acutamente la glicemia inducendo, in virtù della ridotta gluco-tossicità, un miglioramento sia della funzione beta-cellulare che della azione insulinica in periferia su muscolo scheletrico e tessuto adiposo (7). Di conseguenza agiscono anch'essi (direttamente o indirettamente) su 4 degli 8 componenti dell'"ottetto mortale". Da un punto di vista teorico, quindi, l'utilizzo combinato di DPP-IVi ed SGLT2i permetterebbe di avere come target tutti i meccanismi fisiopatologici della malattia diabetica, con l'esclusione di quelli direttamente collegati alle funzioni del sistema nervoso centrale.

È opportuno inoltre ricordare che la somministrazione di SGLT2i è seguita da un aumento della secrezione di glucagone (8), verosimilmente innescata dalla brusca e massiccia perdita di glucosio con le urine. Questo aumento del glucagone potrebbe, aumentando la produzione epatica di glucosio, contrastare la riduzione della concentrazione di glucosio nel sangue successiva alla sua aumentata eliminazione con le urine. La somministrazione di DPP-IVi, al contrario, è seguita invece da una riduzione della concentrazione di glucagone (9). Sulla base di questi dati, pur non esistendo al momento risultanze sperimentali che lo provino, è possibile da un punto di vista teorico ipotizzare che la concomitante somministrazione di un DPP-IVi possa contrastare l'aumento della glucagonemia successivo alla somministrazione di un SGLT2i migliorandone la efficacia sulla riduzione della glicemia.

Sulla base di quanto descritto, esistono tutti i presupposti teorici perché la somministrazione di molecole delle classi dei DPP-IV e degli SGLT2i in combinazione fissa possa risultare utile e vantaggiosa. Esistono anche diversi studi che hanno esplorato la efficacia e la sicurezza della contemporanea somministrazione di farmaci di queste due classi in soggetti con diabete mellito di tipo 2.

Rosenstock et al (10) hanno randomizzato 540 pazienti in monoterapia con metformina e controllo glicemico non ottimale (HbA1c > 8%) in tre bracci, tratti rispettivamente con saxagliptin 5mg + dapagliflozin 10mg, saxagliptin 5mg + placebo o dapagliflozin 10 mg + placebo per 24 settimane mantenendo in tutti il trattamento di fondo con metformina a rilascio prolungato. Alla fine dello studio, la riduzione della HbA1c risultava di -1,47 punti percentuali nei soggetti trattati con SAXA+DAPA, di -1,20 punti percentuali nei soggetti trattati con DAPA+PLB e di -0,88 punti percentuali nei soggetti trattati con SAXA+PLB.

La riduzione della HbA1c era statisticamente maggiore con le due molecole in combinazione sia nei confronti dei soggetti trattati con il solo dapagliflozin che nei confronti dei soggetti trattati con il solo saxagliptin. Una sottoanalisi metteva in evidenza come la combinazione SAXA+DAPA fosse sensibilmente più efficace del solo DAPA+placebo nei soggetti con HbA1c al basale < 8%,

Caratteristiche che rendono i farmaci particolarmente idonei all'impiego in combinazione fissa

- Farmacocinetica e Farmacodinamica simili e compatibili
- Assenza di interferenza dell'uno sui profili di farmacocinetica dell'altro
- Non necessità di titolazione
- Meccanismi di azione sinergistici
- Possibili effetti additivi

Fig. 1

mentre nei soggetti con HbA1c al basale > 9% la combinazione SAXA+DAPA induceva una riduzione della HbA1c sicuramente molto più pronunciata rispetto a SAXA+PLB, ma maggiore solo di pochissimo rispetto a DAPA+PLB. In conclusione, quindi, dal punto di vista della mera riduzione assoluta dei valori della HbA1c, pur se, come notato, si aveva sicuramente un vantaggio dalla combinazione dei due farmaci, l'effetto complessivo risultava certamente meno che "additivo".

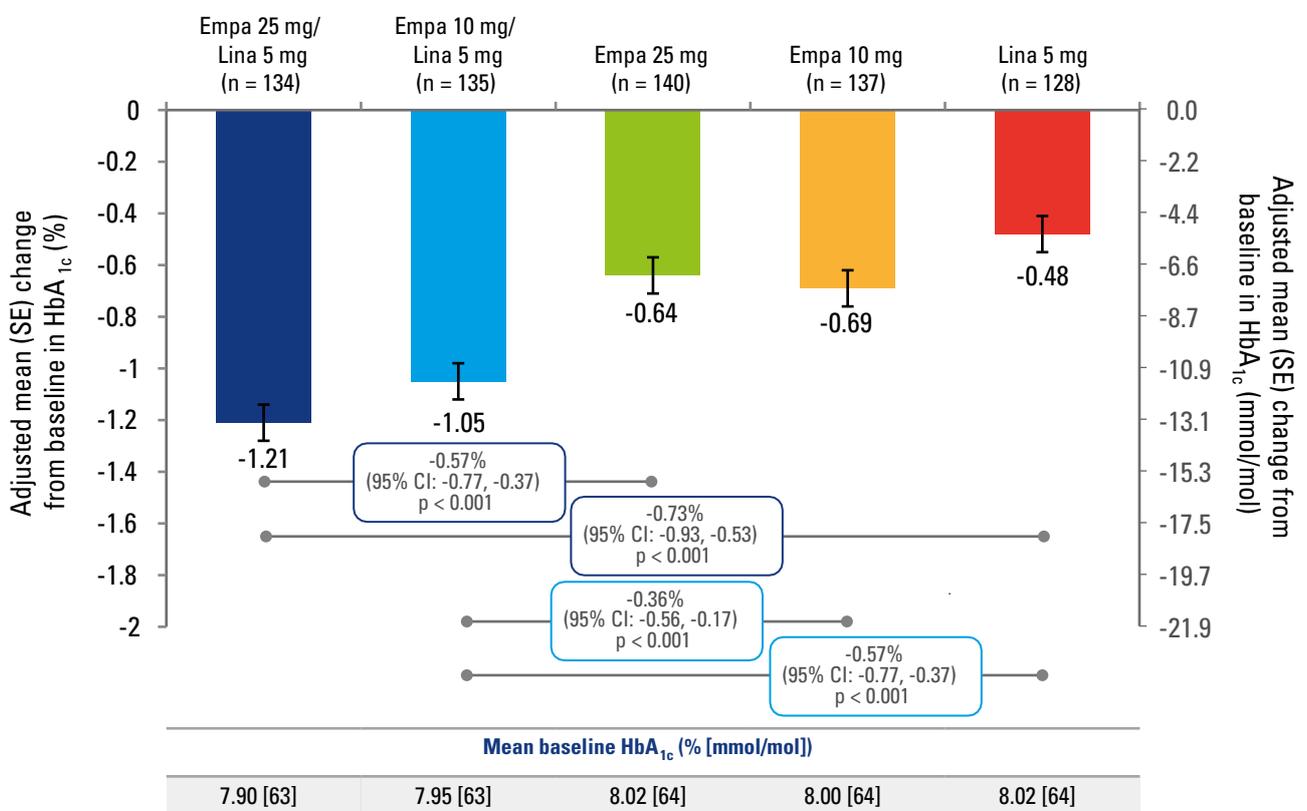
Tuttavia, andando a valutare la percentuale dei pazienti che, nei diversi gruppi, raggiungevano un livello di HbA1c inferiore a 7%, questa risultava di circa il 41% nei soggetti in trattamento con SAXA+DAPA, quasi doppia rispetto al 22% dei pazienti trattati con DAPA + PLB che raggiungevano il target e più che doppia rispetto al 18% dei pazienti che raggiungevano il target in trattamento con SAXA + PLB.

Uno studio simile è stato pubblicato da De Fronzo et al. (11) comparando la combinazione di empagliflozin (10 o 25 mg) + linagliptin 5 mg alla somministrazione di empagliflozin 10 o 25

mg + placebo e linagliptin+placebo in soggetti con diabete mellito di tipo 2 in trattamento stabile con metformina da almeno 3 mesi e con HbA1c al baseline > 7% e < 10,5%, mantenendo inalterata in tutti i soggetti la terapia di fondo con metformina. Dopo 52 settimane di follow up era di -1,21 punti percentuali con EMPA25+LINA5, di -1,05 punti percentuali con EMPA10+LINA5, di -0,64 punti percentuali con EMPA25+PLB, di -0,69 punti percentuali con EMPA10+PLB e di meno -0,48 punti percentuali con LINA5+PLB (Figura 2). In questo caso quindi la riduzione della HbA1c ottenuta con le 2 molecole in combinazione corrispondeva grossolanamente alla somma delle riduzioni assolute dei valori della HbA1c ottenute con le singole molecole. Inoltre, tra i soggetti trattati con le due posologie di empagliflozin associate a linagliptin circa il 50% raggiungeva una HbA1c inferiore al target del 7%, laddove questo accadeva solo in circa il 30% dei soggetti trattati con empagliflozin 10 o 25 mg associato a placebo o con linagliptin 5 mg associato a placebo.

I dati relativi alla efficacia ipoglicemizzante deporrebbero quin-

Effetti della combinazione fissa di empagliflozin+linagliptin vs empagliflozin o linagliptin da soli in soggetti con DM2 non controllati adeguatamente con metformina



Modificata da Ref. 11

Fig. 2

di per una efficacia sulla riduzione della glicemia dei 2 farmaci in combinazione certamente maggiore rispetto all'utilizzo di una sola delle 2 molecole con un effetto finale quasi di sommatoria degli effetti delle singole molecole.

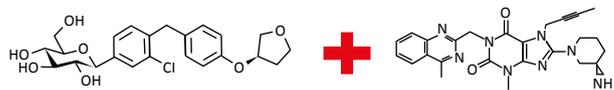
A contrario, come ampiamente prevedibile, per quello che riguarda la riduzione ponderale ed il miglioramento della pressione sistolica, questi si osservavano solo nei gruppi il cui trattamento prevedeva l'utilizzo di empagliflozin e senza differenze di rilievo rispetto all'uso della molecola da sola o in combinazione con linagliptin. La perdita di peso dopo 52 settimane di follow-up era infatti di circa 3 Kg nei soggetti trattati con EMPA25+LINA5, con EMPA10+LINA5, con EMPA25+PLB e con EMPA10+PLB, mentre non si registrava una perdita di peso significativa nei soggetti trattati con LINA5+PLB. Allo stesso modo, una diminuzione della pressione arteriosa sistolica di circa 3 mmHg si riscontrava nei soggetti trattati con EMPA25+LINA5, con EMPA10+LINA5, con EMPA25+PLB e con EMPA10+PLB, mentre non si registrava alcuna diminuzione della pressione arteriosa sistolica nei soggetti trattati con LINA5+PLB. La prevalenza di eventi avversi nei diversi gruppi di trattamento risultava perfettamente sovrapponibile. Detti eventi erano numericamente certamente pochi e di gravità molto modesta o appena moderata.

Uno studio con un disegno sperimentale molto simile a quello appena descritto è stato condotto da Lewin et al (12) usando le stesse combinazioni di empagliflozin e linagliptin impiegate nello studio di De Fronzo et al (11). In questo studio, tuttavia, sono stati reclutati soggetti con diabete mellito di tipo 2 verosimilmente in uno stato meno avanzato della malattia in quanto drugs naive per almeno 3 mesi prima dell'inizio dello studio. Inoltre le combinazioni di empagliflozin+linagliptin o di empagliflozin+placebo o linagliptin+placebo venivano usate in assenza di una terapia di fondo con metformina.

I risultati sono in linea con quelli degli studi precedenti, con una efficacia sulla riduzione della HbA1c maggiore per le combinazioni EMPA+LINA (-1,17 e -1,22 punti percentuali per EMPA25+LINA ed EMPA10+LINA rispettivamente) che per l'utilizzo delle singole molecole (-1,01 e -0,85 per EMPA25+PLB e EMPA10+PLB rispettivamente e -0,52 per LINA5+PLB). In questo caso, tuttavia, la riduzione in termini assoluti della HbA1c ottenuta con la combinazione del SGLT2i e del DPP-IVi risultava inferiore alla somma delle riduzioni in termini assoluti della HbA1c ottenute con le singole molecole. Anche in questo caso la percentuale dei soggetti che raggiungeva il target di una HbA1c inferiore a 7% era significativamente maggiore nei soggetti trattati con la combinazione delle 2 molecole, attestandosi in questi tra il 55% ed il 60%, rispetto ai soggetti trattati con empagliflozin o linagliptin più placebo, nei quali questa percentuale oscillava tra il 30 ed il 40%. La prevalenza degli

Combinazioni Fisse di SGLT2i e DPP-IVi disponibili ad oggi in Italia

EMPAGLIFLOZIN + LINAGLIPTIN



DAPAGLIFLOZIN + SAXAGLIPTIN

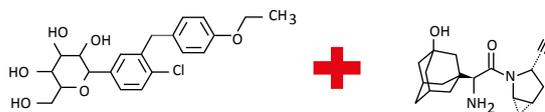


Fig. 3

eventi avversi (pochi e di entità modesta) non era diversa tra i diversi gruppi di trattamento. Sulla base dei dati disponibili, si evince quindi che l'uso di DPP-IV inibitori in combinazione fissa con SGLT2 inibitori è un approccio senz'altro utile per il trattamento del diabete mellito di tipo 2.

I risultati dei trial clinici disponibili con le combinazioni fisse dapagliflozin/saxagliptin ed empagliflozin/linagliptin che queste terapie sono più efficaci nella riduzione della HbA1c relativamente all'impiego delle singole componenti da sole, con un profilo di sicurezza che non appare diverso relativamente all'impiego delle singole componenti da sole (13).

A questo proposito è interessante notare come uno dei più comuni avventi avversi della terapia con SGLT2 inibitori sia la comparsa (o la aumentata frequenza) di episodi di infezione genitale, generalmente di natura micotica. Una metanalisi pubblicata da Fadini et al. (14) relativamente agli studi nei quali la terapia di combinazione SGLT2i+DPP-IVi era stata comparata all'utilizzo di SGLT2i+placebo ha permesso di rilevare che il rischio della comparsa di infezioni genitali era significativamente più basso (R.R.=0.51, 95% C.I.= 0.28-0.92).

Nello stesso lavoro Fadini et al. (14) hanno analizzato i dati di un vasto database di farmacovigilanza (il Food and Drug Administration AE Reporting System (FAERS)) ed hanno rilevato che il numero di segnalazioni di infezioni genito-urinarie che riportavano un SGLT2 inibitore o un DPP-IV inibitore come farmaci potenzialmente collegati all'evento avverso era inferiore al numero di report in cui solo un SGLT2 inibitore era riportato come potenzialmente collegabile all'evento avverso.

Se da un lato questo potrebbe essere spiegato con il miglior compenso glicemico che si raggiunge quando gli SGLT2i sono usati in combinazione con un altro farmaco (con conseguente minore glicosuria), questa interpretazione è contraddetta dal

fatto che lo stesso fenomeno non si osserva quando gli SGLT2i sono usati in combinazione con sulfoniluree. Non si può escludere quindi che la inibizione della DPP-IV possa avere un effetto diretto nel ridurre il rischio di infezione genitale connesso con l'impiego di SGLT2i. Visto che la DPP-IV è espressa in diversi microrganismi (quali lieviti, muffe e batteri) non si può escludere che la sua inibizione possa modificare il comportamento ed il potere infettante di essi.

Riguardo all'impiego pratico di SGLT2i e DPP-IVi in combinazione, preparazioni di dapagliflozin/saxagliptin ed empagliflozin/linagliptin in combinazione fissa (Figura 3) sono già disponibili in commercio ed il loro uso è approvato in rimborsabilità anche in Italia, previa redazione di piano terapeutico. L'uso di queste formulazioni è indicato nel paziente diabetico di tipo 2 che non abbia raggiunto un adeguato compenso metabolico in terapia con metformina (e/o sulfoniluree) ed una delle componenti del-

la formulazione e che sia già in terapia con le due componenti della formulazione in associazione estemporanea. I risultati ottenuti negli studi disponibili sembrerebbero dimostrare che un miglioramento del controllo metabolico è più evidente quando la combinazione fissa viene impiegata in sostituzione di una precedente terapia con DPP-IVi relativamente all'impiego di essa in sostituzione di una precedente terapia con SGLT2i.

Tuttavia non è ancora acclarato con certezza quale sia la "sequenza" migliore ed entrambi gli approcci hanno la loro utilità e prevedono la rimborsabilità in Italia.

In conclusione, l'impiego di SGLT2i+DPP-IV inibitori in combinazione fissa rappresenta un efficace sistema di intensificazione della terapia del diabete mellito di tipo 2 in grado di offrire una razionalizzazione della terapia stessa che faciliti la compliance e porti in "facilità" e sicurezza al raggiungimento di obiettivi terapeutici appropriati.

BIBLIOGRAFIA

1. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: 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*. 2020;43(2):487-493. doi:10.2337/dci19-0066
2. Pozzilli P, Leslie RD, Chan J, et al. The A1C and ABCD of glycaemia management in type 2 diabetes: a physician's personalized approach. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010;26(4):239-244. doi:10.1002/dmrr.1092
3. Lokhandwala T, Smith N, Sternhufvud C, Sörstadius E, Lee WC, Mukherjee J. A retrospective study of persistence, adherence, and health economic outcomes of fixed-dose combination vs loose-dose combination of oral anti-diabetes drugs. *J Med Econ*. 2016;19(3):203-212. doi:10.3111/13696998.2015.1109518
4. Friedrich C, Metzmann K, Rose P, Mattheus M, Pinnetti S, Woerle HJ. A Randomized, Open-Label, Crossover Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Empagliflozin and Linagliptin After Coadministration in Healthy Male Volunteers. *Clin Ther*. 2013;35(1):A33-42. doi:10.1016/j.clinthera.2012.12.002
5. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773-795. doi:10.2337/db09-9028
6. Deacon CF. Physiology and Pharmacology of DPP-4 in Glucose Homeostasis and the Treatment of Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10. doi:10.3389/fendo.2019.00080
7. Lupsa BC, Inzucchi SE. Use of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: weighing the risks and benefits. *Diabetologia*. 2018;61(10):2118-2125. doi:10.1007/s00125-018-4663-6
8. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest*. 2014;124(2):499-508. doi:10.1172/JCI72227
9. Balas B, Baig MR, Watson C, et al. The dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin suppresses endogenous glucose production and enhances islet function after single-dose administration in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(4):1249-1255. doi:10.1210/jc.2006-1882
10. Rosenstock J, Hansen L, Zee P, et al. Dual add-on therapy in type 2 diabetes poorly controlled with metformin monotherapy: A Randomized double-blind trial of saxagliptin plus dapagliflozin addition versus single addition of saxagliptin or dapagliflozin to metformin. *Diabetes Care*. 2015;38(3):376-383. doi:10.2337/dc14-1142
11. DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, et al. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes Care*. 2015;38(3):384-393. doi:10.2337/dc14-2364
12. Lewin A, DeFronzo RA, Patel S, et al. Initial combination of empagliflozin and linagliptin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(3):394-402. doi:10.2337/dc14-2365
13. Scheen AJ. Pharmacokinetic Characteristics and Clinical Efficacy of an SGLT2 Inhibitor Plus DPP-4 Inhibitor Combination Therapy in Type 2 Diabetes. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(7):703-718. doi:10.1007/s40262-016-0498-9
14. Fadini GP, Bonora BM, Mayur S, Rigato M, Avogaro A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors moderate the risk of genitourinary tract infections associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *Diabetes, Obes Metab*. 2018;20(3):740-744. doi:10.1111/dom.13130



Semplicità in ogni piccolo gesto durante la misurazione della glicemia

Trasferimento automatico dei dati all'App mySugr e sblocco della versione Pro

Praticità grazie all'ampia area di dosaggio e al pulsante di espulsione automatico della striscia



Una panoramica dei propri dati sempre a portata di mano, organizzata e semplice da comprendere

Giochi e piccole sfide giornaliere, per essere accompagnati nel raggiungimento di nuovi traguardi.

Un supporto nella gestione quotidiana del diabete grazie a contenuti educativi e divertenti approfondimenti personalizzati

Gestisci il diabete un passo alla volta con l'App mySugr e Accu-Chek Guide

ACCUCHEK, ACCUCHEK GUIDE, ACCUCHEK MOBILE e MYSUGR sono marchi registrati di Roche. © 2018 Roche Diabetes Care.

Le misurazioni devono essere eseguite nell'ambito del controllo medico. Accu-Chek Guide è un dispositivo medico-diagnostico in vitro CE0088. L'App mySugr è un dispositivo medico CE0123. Leggere attentamente le avvertenze e le istruzioni d'uso. Approvazione Ministeriale ottenuta il 25/01/2019



Glyxambi®

(empagliflozin/
linagliptin)

▼ 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

Glyxambi 10 mg/5 mg compresse rivestite con film
Glyxambi 25 mg/5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Glyxambi 10 mg/5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di empagliflozin e 5 mg di linagliptin.

Glyxambi 25 mg/5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 25 mg di empagliflozin e 5 mg di linagliptin.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Glyxambi 10 mg/5 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film di colore giallo chiaro, di forma triangolare arrotondata, a faccia piana, con bordi arrotondati. Su un lato è impresso il logo Boehringer Ingelheim, sull'altro lato è impresso "10/5" (dimensioni della compressa: ogni lato di 8 mm).

Glyxambi 25 mg/5 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film di colore rosa chiaro, di forma triangolare arrotondata, a faccia piana, con bordi arrotondati. Su un lato è impresso il logo Boehringer Ingelheim, sull'altro lato è impresso "25/5" (dimensioni della compressa: ogni lato di 8 mm).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Glyxambi, associazione a dose fissa di empagliflozin e linagliptin, è indicato negli adulti di età pari o superiore a 18 anni affetti da diabete mellito di tipo 2:

- per migliorare il controllo della glicemia quando metformina e/o sulfanilurea (SU) e uno dei monocomponenti di Glyxambi non forniscono un adeguato controllo della glicemia
- in caso di terapia già in corso con empagliflozin e linagliptin in associazione libera.

(Per i dati disponibili sulle associazioni studiate, vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.5 e 5.1)

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose iniziale raccomandata è di 1 compressa rivestita con film di Glyxambi 10 mg/5 mg (10 mg di empagliflozin più 5 mg di linagliptin) una volta al giorno. Nei pazienti che tollerano questa dose iniziale e che necessitano di controllo glicemico addizionale, la dose può essere aumentata a 1 compressa rivestita con film di Glyxambi 25 mg/5 mg (25 mg di empagliflozin più 5 mg di linagliptin) una volta al giorno.

Quando Glyxambi viene usato in associazione a una sulfanilurea o all'insulina, può essere considerata una dose inferiore di sulfanilurea o di insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 4.8).

Nei pazienti che passano da empagliflozin (dose giornaliera di 10 mg o 25 mg) e linagliptin (dose giornaliera di 5 mg) a Glyxambi, la dose giornaliera di empagliflozin e linagliptin da somministrare nell'associazione a dose fissa deve essere uguale a quella delle compresse separate. La somministrazione della dose di metformina deve continuare.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Considerando il meccanismo d'azione, una funzionalità renale ridotta porta alla

riduzione dell'efficacia glicemica di empagliflozin (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

- Non è necessario un aggiustamento della dose di Glyxambi nei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) ≥ 60 mL/min/1,73 m² o con clearance della creatinina (CrCl) ≥ 60 mL/min.
- La terapia con Glyxambi non deve essere iniziata nei pazienti con eGFR < 60 mL/min/1,73 m² o con CrCl < 60 mL/min.
- Nei pazienti che tollerano Glyxambi e che hanno eGFR costantemente inferiore a 60 mL/min/1,73 m² o con CrCl inferiore a 60 mL/min, la dose di Glyxambi deve essere aggiustata o mantenuta a 10 mg di empagliflozin più 5 mg di linagliptin una volta al giorno.
- La terapia con Glyxambi deve essere interrotta in caso di eGFR costantemente inferiore a 45 mL/min/1,73 m² o in caso di CrCl costantemente inferiore a 45 mL/min (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).
- Glyxambi non deve essere usato nei pazienti con malattia renale terminale o nei pazienti dializzati, poiché empagliflozin 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 da lieve a moderata.

L'esposizione a empagliflozin è aumentata nei pazienti con compromissione epatica severa e l'esperienza terapeutica in tali pazienti è limitata (vedere paragrafo 5.2). Pertanto l'uso di Glyxambi non raccomandato in questa popolazione.

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio basato sull'età. Nei pazienti anziani è comunque necessario considerare la funzionalità renale e il rischio di deplezione di volume (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Sulla base dell'esperienza terapeutica molto limitata nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni, l'avvio della terapia con Glyxambi non è raccomandato in questa popolazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Glyxambi nei pazienti pediatrici di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Le compresse di Glyxambi sono per uso orale e possono essere assunte a intervalli regolari, con o senza cibo in ogni momento della giornata. Le compresse devono essere ingerite intere con acqua. Se si dimentica una dose e il periodo che intercorre fino alla dose successiva è pari o superiore a 12 ore, questa deve essere assunta appena il paziente se ne ricorda. La dose successiva deve essere assunta al solito orario. Se si dimentica una dose e il periodo che intercorre fino alla dose successiva è inferiore a 12 ore, questa deve essere saltata e la dose successiva deve essere assunta al solito orario. Non si deve assumere una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi, a qualsiasi altro inibitore del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2), a qualsiasi altro inibitore della Dipeptidil Peptidasi 4 (DPP-4) 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), inclusi casi potenzialmente letali e fatali, in pazienti trattati con inibitori del 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 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 chetoacidosi diabetica.

Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che sono ricoverati per interventi chirurgici maggiori o per gravi malattie mediche acute. In questi pazienti è raccomandato il monitoraggio dei chetoni. La misurazione dei livelli di chetoni nel sangue è privilegiata rispetto a quella nelle urine. Il trattamento con empagliflozin può essere riavviato quando i valori dei chetoni sono normali e 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 sono coloro i quali presentano 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 in 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 una 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.

Glyxambi non deve essere utilizzato per il trattamento di pazienti con diabete di tipo 1. I dati provenienti da un programma di studi clinici su pazienti con diabete di tipo 1 hanno evidenziato un incremento dei casi di DKA con frequenza comune nei pazienti trattati con empagliflozin 10 mg e 25 mg in aggiunta all'insulina rispetto ai pazienti ai quali è stato somministrato placebo.

Uso con medicinali noti per causare ipoglicemia

Empagliflozin e linagliptin somministrati in monoterapia hanno mostrato un'incidenza di ipoglicemia paragonabile al placebo quando utilizzati da soli o in associazione ad altri medicinali antidiabetici non noti per causare ipoglicemia (ad es. metformina, tiazolidinedioni). Quando utilizzati in associazione ad altri antidiabetici noti per causare ipoglicemia (ad es. sulfaniluree e/o insulina), l'incidenza di ipoglicemia di entrambi i medicinali è aumentata (vedere paragrafo 4.8).

Non vi sono dati relativi al rischio di ipoglicemia di Glyxambi quando usato in associazione a insulina e/o sulfanilurea. Pertanto si consiglia cautela quando Glyxambi è usato in associazione ad antidiabetici. Può essere considerata una riduzione della dose di sulfanilurea o insulina (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Pancreatite acuta

L'uso degli inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (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, è stata segnalata 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 Glyxambi deve essere interrotto; se viene confermata la pancreatite acuta, il trattamento con Glyxambi non deve essere ripreso. Si deve prestare cautela nei pazienti con anamnesi di pancreatite.

Monitoraggio della funzionalità renale

Considerando il meccanismo d'azione, l'efficacia glicemica di empagliflozin dipende dalla funzionalità renale (vedere paragrafi 4.2, 5.1 e 5.2). Pertanto si raccomanda una valutazione della funzionalità renale:

- prima dell'inizio della terapia con Glyxambi e ad intervalli regolari durante il trattamento, cioè almeno una volta all'anno,
- prima dell'inizio della somministrazione concomitante di un qualsiasi medicinale che possa avere effetti negativi sulla funzionalità renale.

Uso in pazienti con compromissione renale

Nei pazienti con eGFR inferiore a 60 mL/min/1,73 m² o con CrCl < 60 mL/min può rendersi necessario evitare, aggiustare la dose o interrompere la somministrazione di Glyxambi (per dettagli, vedere paragrafo 4.2). La terapia con Glyxambi deve essere interrotta in caso di eGFR persistentemente inferiore a 45 mL/min/1,73 m² o in caso di CrCl persistentemente inferiore a 45 mL/min. Glyxambi non deve essere usato nei pazienti con malattia renale terminale o nei

pazienti dializzati, poiché empagliflozin non è ritenuto efficace in tali pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Uso in pazienti a rischio di deplezione di volume

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 ai pazienti per i quali tale riduzione della pressione arteriosa indotta da empagliflozin può costituire un rischio, ad esempio i pazienti con patologie cardiovascolari note, i pazienti sottoposti a terapia antipertensiva (ad es., diuretici tiazidici e dei diuretici dell'ansa, vedere anche paragrafo 4.5) e con storia di ipotensione o i pazienti di età pari o superiore a 75 anni.

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

Infezioni delle vie urinarie

Negli studi clinici con Glyxambi, l'incidenza di infezioni delle vie urinarie era nel complesso sovrapponibile tra i pazienti trattati con Glyxambi e i pazienti trattati con empagliflozin o linagliptin. Le frequenze erano paragonabili all'incidenza di infezioni delle vie urinarie osservata negli studi clinici con empagliflozin (vedere paragrafo 4.8).

In una serie di studi 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 simile nei pazienti trattati con empagliflozin 25 mg e con placebo; è risultata maggiore 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. Negli studi clinici non sono stati segnalati casi di pielonefrite e urosepsi nei pazienti trattati con Glyxambi. Tuttavia, nei pazienti con infezioni complicate delle vie urinarie è necessario prendere in considerazione l'interruzione temporanea del trattamento con Glyxambi.

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'ascenso perineale. Qualora si sospetti la gangrena di Fournier, è opportuno interrompere Glyxambi 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.

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.

Insufficienza cardiaca

L'esperienza con empagliflozin in soggetti di classe NYHA I e II (New York Heart Association) è limitata, e non vi è esperienza in studi clinici con empagliflozin in soggetti 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 di empagliflozin, i pazienti che assumono Glyxambi risulteranno positivi al test del glucosio nelle urine.

Interferenza con il test 1,5-anidroglicucitolo (1,5-AG)

Nei pazienti che assumono inibitori del SGLT2, si sconsiglia di effettuare il

monitoraggio della glicemia utilizzando il test del 1,5-AG, poiché le misurazioni di 1,5-AG per valutare il controllo glicemico non sono affidabili. Si raccomanda di utilizzare metodi alternativi per monitorare la glicemia.

Ematocrito elevato

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

Anziani

Un rischio più elevato di ipovolemia è stato segnalato in pazienti di età pari o superiore a 75 anni trattati con empagliflozin, in particolare a una dose di 25 mg/die (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 di volume (ad es., diuretici, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, ACE, *angiotensin converting enzyme*). L'esperienza terapeutica con Glyxambi è limitata nei pazienti di età > 75 anni e non vi è alcuna esperienza terapeutica nei pazienti di età pari o superiore a 85 anni. Non è raccomandato l'inizio della terapia con Glyxambi in questa popolazione (vedere paragrafo 4.2).

Pemfigoide bolloso

Sono stati osservati casi di pemfigoide bolloso in pazienti che assumevano linagliptin. Nello studio CARMELINA, sono stati riportati casi di pemfigoide bolloso nello 0,2% dei pazienti in trattamento con linagliptin e in nessun paziente in trattamento con placebo. Il trattamento con Glyxambi deve essere sospeso se si sospetta l'insorgenza di pemfigoide bolloso.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione tra farmaci con Glyxambi e altri medicinali; tuttavia, tali studi sono stati condotti con i singoli principi attivi.

In base ai risultati degli studi di farmacocinetica, non si raccomandano aggiustamenti della dose di Glyxambi quando è co-somministrato con i medicinali comunemente prescritti, con l'eccezione di quelli elencati di seguito.

Interazioni farmacodinamiche

Insulina e sulfaniluree

L'insulina e le sulfaniluree possono aumentare il rischio di ipoglicemia. Pertanto, può essere necessario somministrare una dose inferiore di insulina o di sulfaniluree per ridurre il rischio di ipoglicemia quando usati in terapia di associazione con Glyxambi (vedere paragrafi 4.2, 4.4, e 4.8).

Diuretici

Empagliflozin può aumentare l'effetto diuretico dei diuretici tiazidici e dei diuretici dell'ansa e può aumentare il rischio di disidratazione e di ipotensione (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di altri medicinali su empagliflozin

Empagliflozin viene principalmente escreto non modificato. Una minima frazione è metabolizzata tramite uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasi (UGT); pertanto, non si prevede un effetto clinicamente rilevante degli inibitori della UGT su empagliflozin (vedere paragrafo 5.2). L'effetto dell'induzione di UGT su empagliflozin (ad es. da parte di rifampicina o fenitoina) non è stato studiato. Il trattamento concomitante con induttori noti degli enzimi UGT non è raccomandato a causa del rischio potenziale di riduzione dell'efficacia di empagliflozin. Se un induttore degli enzimi UGT deve essere co-somministrato, per valutare la risposta a Glyxambi, è appropriato un monitoraggio del controllo glicemico.

La co-somministrazione 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.

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 co-somministrazione. 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.

Studi di interazione sani suggeriscono che la farmacocinetica di empagliflozin non è influenzata dalla co-somministrazione con metformina, glibenclamide, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatina, torasemide e idroclorotiazide.

Effetti di empagliflozin su altri medicinali

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

Effetti di altri medicinali su linagliptin

La co-somministrazione di rifampicina ha diminuito l'esposizione a linagliptin del 40%, suggerendo che l'efficacia di linagliptin può essere ridotta quando viene somministrato in associazione a un potente induttore della glicoproteina P (P-gp) o dell'isoenzima CYP3A4 (CYP) del citocromo P450, in particolare se questi sono somministrati a lungo termine (vedere paragrafo 5.2). La co-somministrazione con altri potenti induttori della P-gp e del CYP3A4, quali carbamazepina, fenobarbital e fenitoina, non è stata studiata. 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 ad 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. Studi di interazione condotti su volontari sani suggeriscono che la farmacocinetica di linagliptin non è influenzata dalla co-somministrazione con metformina e glibenclamide.

Effetti di linagliptin su altri medicinali

Linagliptin è un competitore debole e un inibitore basato sul meccanismo d'azione, da debole a moderato, 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.

Linagliptin non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di metformina, glibenclamide, simvastatina, pioglitazone, warfarin, digossina, empagliflozin o contraccettivi orali, fornendo evidenza *in vivo* di una bassa propensione a causare interazioni con medicinali substrati di CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-gp e trasportatore di cationi organici (OCT).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gli effetti di Glyxambi sulla gravidanza, sull'allattamento e sulla fertilità non sono noti. Gli effetti correlati ai singoli principi attivi sono descritti di seguito.

Gravidanza

Non vi sono dati relativi all'uso di empagliflozin e linagliptin in donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali mostrano che empagliflozin e linagliptin attraversano la placenta durante le ultime settimane di gestazione, ma non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di empagliflozin o linagliptin sulle prime fasi di sviluppo embrionale (vedere paragrafo 5.3). Gli studi su animali con empagliflozin hanno mostrato effetti avversi sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Glyxambi durante la gravidanza.

Allattamento

Non sono disponibili dati nell'uomo sull'escrezione di empagliflozin e linagliptin nel latte materno umano. Dati non-clinici disponibili sugli animali hanno dimostrato l'escrezione di empagliflozin e linagliptin nel latte. Un rischio per i neonati o lattanti non può essere escluso. Glyxambi non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono stati condotti studi con Glyxambi o con i singoli principi attivi riguardo l'effetto sulla fertilità umana. Gli studi non clinici con empagliflozin e linagliptin somministrati in monoterapia non mostrano effetti dannosi diretti o indiretti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

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

Glyxambi altera lievemente la capacità di guidare veicoli o 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 Glyxambi è usato in associazione ad altri medicinali antidiabetici noti per causare ipoglicemia (ad es., insulina e analoghi, sulfaniluree).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa più frequente era l'infezione delle vie urinarie (7,5% con Glyxambi 10 mg empagliflozin / 5 mg linagliptin e 8,5% con Glyxambi 25 mg empagliflozin / 5 mg linagliptin) (vedere il paragrafo "Descrizione di specifiche reazioni avverse"). Le reazioni avverse più gravi erano chetoacidosi (< 0,1%), pancreatite (0,2%), ipersensibilità (0,6%) e ipoglicemia (2,4%) (vedere paragrafo 4.4).

Complessivamente, il profilo di sicurezza di Glyxambi era allineato ai profili di sicurezza dei singoli principi attivi (empagliflozin e linagliptin). Nessuna reazione avversa aggiuntiva è stata identificata con Glyxambi.

Le reazioni avverse riportate nella tabella che segue (vedere Tabella 1) sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e sono basate sui profili di sicurezza della monoterapia con empagliflozin e linagliptin. Le informazioni sulle reazioni avverse non segnalate negli studi clinici con Glyxambi si basano sull'esperienza acquisita con empagliflozin e linagliptin. Le reazioni avverse contrassegnate con un asterisco (*) sono ulteriormente trattate nel seguente paragrafo "Descrizione di specifiche reazioni avverse".

Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze sono definite come molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1.000, < 1/100), raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000), molto raro (< 1/10.000), e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Comune	Infezioni delle vie urinarie ^{1*} (comprese pielonefrite e urosepsi) ⁴
	Comune	Moniliasi della vagina, vulvovaginite, balanite e altre infezioni genitali ^{1*}
	Comune	Nasofaringite ²
	Non nota	Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier) [#]
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità ²
	Non comune	Angioedema ^{3,4} , orticaria ^{3,4}
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Ipoglicemia (quando utilizzato con sulfanilurea o insulina)*
	Comune	Sete
	Raro	Chetoacidosi diabetica ^{4,#}
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Tosse ²
Patologie gastrointestinali	Non comune	Pancreatite ²
	Raro	Ulcerazione della bocca ³
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Prurito ¹
	Comune	Eruzione cutanea ^{3,4}
	Non nota	Pemfigoide bolloso ^{2,a}
Patologie vascolari	Non comune	Deplezione di volume ^{1*}
Patologie renali e urinarie	Comune	Minzione aumentata ^{1*}
	Non comune	Disuria ¹
Esami diagnostici	Comune	Aumento dell'amilasi ²
	Comune	Aumento della lipasi ²
	Non comune	Ematocrito aumentato ¹⁵
	Non comune	Aumento dei lipidi sierici ¹⁶
	Non comune	Creatinina ematica aumentata/velocità di filtrazione glomerulare diminuita ^{1*}

¹ Derivato dall'esperienza con empagliflozin

² Derivato dall'esperienza con linagliptin

³ Derivato dall'esperienza post-marketing con linagliptin

⁴ Derivato dall'esperienza post-marketing con empagliflozin

⁵ Le variazioni medie rispetto al valore basale dell'ematocrito erano rispettivamente 3,3% e 4,2% per Glyxambi 10 mg/5 mg e 25 mg/5 mg rispetto allo 0,2% per il placebo. In uno studio clinico con empagliflozin, i valori dell'ematocrito sono tornati verso i valori basali dopo un periodo di follow-up di 30 giorni successivo alla sospensione della terapia

⁶ Gli aumenti percentuali medi rispetto al valore basale per Glyxambi 10 mg/5 mg e 25 mg/5 mg rispetto al placebo erano rispettivamente colesterolo totale 3,2% e 4,6% rispetto a 0,5%; colesterolo-HDL 8,5% e 6,2% rispetto a 0,4%; colesterolo-LDL 5,8% e 11,0% rispetto al 3,3%; trigliceridi -0,5% e 3,3% rispetto al 6,4%

^a Nello studio CARMELINA (vedere paragrafo 5.1), è stato segnalato pemfigoide bolloso nello 0,2% dei pazienti trattati con linagliptin e in nessun paziente trattato con placebo

[#] Vedere paragrafo 4.4

* Vedere il sottoparagrafo seguente per maggiori informazioni

Descrizione di specifiche reazioni avverse

Ipoglicemia

Negli studi clinici aggregati di Glyxambi in pazienti con diabete di tipo 2 e controllo della glicemia inadeguato con una terapia di base con metformina, la frequenza degli eventi ipoglicemici segnalati era pari al 2,4%. L'incidenza degli eventi ipoglicemici confermati era bassa (< 1,5%). Non sono state osservate notevoli differenze dell'incidenza nei pazienti trattati con dosaggi differenti di Glyxambi rispetto al trattamento con empagliflozin o linagliptin.

Negli studi controllati con principio attivo o placebo, un paziente a cui è stato somministrato Glyxambi ha manifestato un evento ipoglicemico maggiore (definito come un evento necessitante di assistenza) confermato (definito dallo sperimentatore), (frequenza complessiva 0,1%).

In base all'esperienza con empagliflozin e linagliptin, si prevede un aumento del rischio di ipoglicemia con il trattamento concomitante di insulina e/o sulfanilurea (vedere paragrafo 4.4 e le informazioni che seguono)

Ipoglicemia con empagliflozin

La frequenza dell'ipoglicemia dipendeva dalla terapia di base nei rispettivi studi ed era simile per empagliflozin e placebo in monoterapia, in aggiunta alla metformina e in aggiunta a pioglitazone con o senza metformina. La frequenza dei pazienti con ipoglicemia era maggiore nei pazienti trattati con empagliflozin rispetto al placebo quando somministrato in aggiunta a metformina più 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 la variazione 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 maggiore con empagliflozin (eventi che necessitano di assistenza)

La frequenza di pazienti con eventi ipoglicemici maggiori era bassa (< 1%) e simile per empagliflozin e placebo in monoterapia, in aggiunta alla metformina con o senza sulfanilurea e in aggiunta a pioglitazone con o senza metformina.

La frequenza di pazienti con eventi ipoglicemici maggiori era aumentata nei pazienti trattati con empagliflozin rispetto al placebo quando somministrato 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 la variazione del dosaggio dell'insulina; empagliflozin 10 mg: 0%, empagliflozin 25 mg: 1,3%, placebo 0% alla settimana 78 dello studio), e in aggiunta a iniezioni giornaliere multiple di insulina con o senza metformina (empagliflozin 10 mg: 1,6%, empagliflozin 25 mg: 0,5%, placebo: 1,6%, durante le 18 settimane iniziali del trattamento quando non era possibile l'aggiustamento del dosaggio dell'insulina e nel corso dello studio della durata di 52 settimane).

Ipoglicemia con linagliptin

La reazione avversa più frequentemente segnalata negli studi clinici con linagliptin è stata l'ipoglicemia, osservata nei pazienti trattati con la terapia di associazione tripla, linagliptin più metformina più sulfanilurea (22,9% rispetto al 14,8% nei pazienti trattati con placebo).

I casi di ipoglicemia negli studi controllati con placebo (10,9%; N= 471) erano di intensità lieve (80%; N= 384), moderata (16,6%; N= 78) o severa (1,9%; N= 9).

Infezioni delle vie urinarie

Negli studi clinici con Glyxambi non sono state osservate importanti differenze nella frequenza delle infezioni delle vie urinarie nei pazienti trattati con Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 8,5%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 7,5%) rispetto ai pazienti trattati con empagliflozin e linagliptin. Le frequenze sono state paragonabili a quelle segnalate negli studi clinici con empagliflozin (vedere anche paragrafo 4.4). Negli studi clinici con empagliflozin, la frequenza complessiva delle infezioni delle vie urinarie era simile nei pazienti trattati con empagliflozin 25 mg e con placebo (7,0% e 7,2%) e maggiore 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 delle infezioni delle vie urinarie segnalate (lievi, moderate e severe) era simile al 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 un placebo, ma non negli uomini.

Moniliasi della vagina, vulvovaginite, balanite e altre infezioni genitali

Negli studi clinici con Glyxambi, le infezioni genitali sono state segnalate più frequentemente nei pazienti trattati con Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 3,0%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 2,5%) rispetto ai pazienti trattati con linagliptin, ma con minore frequenza rispetto a quelli trattati con empagliflozin. Nel complesso, le frequenze per Glyxambi sono state paragonabili a quelle segnalate negli studi clinici con empagliflozin.

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

Minzione frequente

Negli studi clinici con Glyxambi, la minzione frequente è stata segnalata più frequentemente nei pazienti trattati con Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 2,6%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 1,4%) rispetto ai pazienti trattati con linagliptin e con frequenza simile ai pazienti trattati con empagliflozin. Nel complesso, le frequenze per Glyxambi sono state paragonabili a quelle segnalate negli studi clinici con empagliflozin. Negli studi clinici con empagliflozin, la minzione aumentata (compresi i termini predefiniti pollachiuria, poliuria, nicturia) è stata osservata con maggiore frequenza nei pazienti trattati con empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 3,5%, empagliflozin 25 mg: 3,3%) rispetto ai pazienti ai quali è stato somministrato il 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%).

Deplezione di volume

Negli studi clinici con Glyxambi non sono state osservate importanti differenze nella frequenza della deplezione di volume nei pazienti trattati con Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,8%) rispetto ai pazienti trattati con empagliflozin e linagliptin. Le frequenze sono state paragonabili a quelle segnalate negli studi clinici con empagliflozin.

Negli studi clinici con empagliflozin, la frequenza complessiva della deplezione di volume (compresi i termini predefiniti di pressione arteriosa ridotta (ambulatoriale), pressione arteriosa sistolica diminuita, 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 di volume 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 un placebo (2,1%).

Creatinina ematica aumentata/velocità di filtrazione glomerulare diminuita

Negli studi clinici con Glyxambi, la frequenza di pazienti con creatinina ematica aumentata (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0%) e una diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,6%) è risultata sovrapponibile a quella segnalata negli studi clinici con empagliflozin.

Negli studi clinici con empagliflozin, la frequenza complessiva di pazienti con creatinina ematica aumentata e una diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare è risultata simile per empagliflozin e placebo (creatinina ematica 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%).

Anziani

Negli studi clinici diciannove pazienti di età pari o superiore a 75 anni sono stati trattati con Glyxambi. Nessun paziente aveva più di 85 anni di età. Il profilo di sicurezza di Glyxambi non differiva negli anziani. Sulla base delle esperienze con empagliflozin, i pazienti anziani possono essere esposti a un rischio aumentato di deplezione di volume (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2)

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

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. Non c'è esperienza con dosi superiori a 800 mg nell'uomo.

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.

Trattamento

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.

La rimozione di empagliflozin per emodialisi non è stata studiata. Non è atteso che linagliptin venga eliminato in modo significativo dal punto di vista terapeutico tramite emodialisi o dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, associazioni di farmaci ipoglicemizzanti orali, codice ATC: A10BD19.

Meccanismo d'azione

Glyxambi associa due medicinali anti-iperglicemici con meccanismi d'azione complementari per migliorare il controllo della glicemia in pazienti con diabete di tipo 2: empagliflozin, un inibitore del cotrasportatore sodio-glucosio (SGLT2), e linagliptin, un inibitore della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4).

Empagliflozin

Empagliflozin è un inibitore reversibile, molto potente (IC₅₀ di 1,3 nmol), competitivo e selettivo del 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 mellito 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 (GFR). L'inibizione del SGLT2 nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 e iperglicemia causa un aumento di escrezione di glucosio nell'urina. Inoltre, l'inizio della terapia con empagliflozin aumenta l'escrezione del sodio che porta a diuresi osmotica e alla riduzione del volume intravascolare.

Nei pazienti con diabete di tipo 2, l'escrezione urinaria del glucosio aumenta immediatamente dopo la prima dose di empagliflozin e persiste per l'intero intervallo di 24 ore prima della dose successiva. L'aumentata escrezione urinaria di glucosio è rimasta costante al termine del periodo di trattamento di 4 settimane, con una media di 78 g/die circa. L'aumentata escrezione urinaria di glucosio ha causato una riduzione immediata dei livelli plasmatici di glucosio nei pazienti con diabete di tipo 2.

Empagliflozin migliora i livelli plasmatici di glucosio a digiuno e post-prandiali. Il meccanismo d'azione di empagliflozin è indipendente dalla funzione delle cellule beta e dall'azione dell'insulina e questo contribuisce a ridurre il rischio di ipoglicemia. Sono stati notati miglioramenti dei marker surrogati della funzionalità delle cellule beta, compreso il modello HOMA-β (HOMA-β, Homeostasis Model Assessment, valutazione del modello omeostatico). 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.

Linagliptin

Linagliptin è un inibitore dell'enzima DPP-4, un enzima coinvolto nell'inattivazione degli ormoni incretinici GLP-1 e GIP (peptide-1 simil-glucagone, polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente). Questi ormoni sono rapidamente degradati dall'enzima DPP-4. Entrambi gli ormoni incretinici sono coinvolti nella regolazione fisiologica dell'omeostasi del glucosio. Le incretine sono secrete a un basso livello basale durante la giornata e i livelli aumentano immediatamente dopo l'assunzione di cibo. GLP-1 e GIP aumentano la biosintesi dell'insulina e la sua secrezione dalle cellule beta pancreatiche in presenza di normali ed elevati livelli di glucosio nel sangue. Inoltre GLP-1 riduce anche la secrezione di glucagone dalle cellule alfa pancreatiche, che porta a una riduzione della produzione di glucosio epatico.

Linagliptin si lega molto efficacemente a DPP-4 in maniera reversibile e in questo modo porta a un aumento sostenuto e a un prolungamento dei livelli di incretina attiva. Linagliptin aumenta in maniera glucosio-dipendente la secrezione di insulina e diminuisce la secrezione di glucagone, risultando pertanto in un miglioramento generale dell'omeostasi del glucosio. Linagliptin si lega selettivamente al DPP-4 e manifesta *in vitro* una selettività > 10.000 volte rispetto a quella per DPP-8 o DPP-9.

Efficacia e sicurezza clinica

Negli studi clinici sono stati trattati, in totale, 2.173 pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 e controllo glicemico inadeguato per valutare la sicurezza e l'efficacia di Glyxambi; 1.005 pazienti sono stati trattati con Glyxambi 10 mg empagliflozin/5 mg linagliptin o 25 mg e/5 mg linagliptin. Negli studi clinici i pazienti sono stati trattati per 24 o 52 settimane.

Glyxambi in aggiunta a metformina

In uno studio dal disegno fattoriale, i pazienti non controllati adeguatamente con metformina sono stati trattati per 24 settimane con Glyxambi 10 mg/5 mg, Glyxambi 25 mg/5 mg, empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg o linagliptin 5 mg. Il trattamento con Glyxambi ha portato a miglioramenti statisticamente significativi nella HbA_{1c} e nella glicemia plasmatica a digiuno (FPG) rispetto a linagliptin 5 mg e anche rispetto a empagliflozin 10 mg o 25 mg. Glyxambi ha mostrato anche miglioramenti statisticamente significativi nel peso corporeo rispetto a linagliptin 5 mg.

Tabella 2: Parametri di efficacia nello studio clinico di confronto di Glyxambi con i singoli principi attivi quale terapia aggiuntiva in pazienti non controllati adeguatamente con metformina

	Glyxambi 25 mg/ 5 mg	Glyxambi 10 mg/ 5 mg	Empagliflozin 25 mg	Empagliflozin 10 mg	Linagliptin 5 mg
Endpoint primario: HbA_{1c} (%) - 24 settimane					
Numero di pazienti analizzati	134	135	140	137	128
Valore basale (media) (SE)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Variazioni rispetto al valore basale alla settimana 24 ¹ : - media aggiustata ² (SE)	-1,19 (0,06)	-1,08 (0,06)	-0,62 (0,06)	-0,66 (0,06)	-0,70 (0,06)
Confronto rispetto a empagliflozin ¹ : - media aggiustata ² (SE) - IC 95% - valore p	vs. 25 mg -0,58 (0,09) -0,75, -0,41 < 0,0001	vs. 10 mg -0,42 (0,09) -0,59, -0,25 < 0,0001	--	--	--
Confronto rispetto a linagliptin 5 mg ¹ : - media aggiustata ² (SE) - IC 95% - valore p	-0,50 (0,09) -0,67, -0,32 < 0,0001	-0,39 (0,09) -0,56, -0,21 < 0,0001	--	--	--

¹ Ultima osservazione portata a termine (LOCF, Last Observation Carried Forward) prima della terapia ipoglicemizzante di emergenza

² Media aggiustata per il valore basale e la stratificazione

pari o superiore all'8,5%, la riduzione rispetto al valore basale per la HbA_{1c} a 24 settimane con Glyxambi 25 mg/5 mg è stata -1,8% (p< 0,0001 rispetto a linagliptin 5 mg, p< 0,001 rispetto a empagliflozin 25 mg) e con Glyxambi 10 mg/5 mg -1,6% (p< 0,01 rispetto a linagliptin 5 mg, non specificato rispetto a 10 mg). Complessivamente, gli effetti sulla riduzione della HbA_{1c} osservati a 24 settimane perduravano alla settimana 52.

Empagliflozin in pazienti non controllati adeguatamente con metformina e linagliptin

Nei pazienti non adeguatamente controllati con le dosi massime tollerate di metformina, linagliptin 5 mg in aperto è stato aggiunto per 16 settimane. Dopo questo periodo di 16 settimane, i pazienti non adeguatamente controllati hanno ricevuto il trattamento in doppio cieco con empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg o placebo per 24 settimane.

Dopo questo periodo in doppio cieco, il trattamento con empagliflozin 10 mg ed empagliflozin 25 mg ha mostrato miglioramenti clinicamente significativi della HbA_{1c}, FPG e peso corporeo rispetto al placebo; tutti i pazienti hanno continuato il trattamento con metformina e linagliptin 5 mg durante lo studio. Un numero significativamente più elevato di pazienti con un valore basale di HbA_{1c} ≥ 7,0% trattati con entrambe le dosi di empagliflozin ha raggiunto livelli target di HbA_{1c} < 7% rispetto al placebo (vedere Tabella 3).

Dopo 24 settimane di trattamento con empagliflozin, si è osservata la riduzione della pressione arteriosa sia sistolica che diastolica, -2,6/-1,1 mmHg (non specificato rispetto al placebo per PAS e PAD) per empagliflozin 25 mg e -1,3/-0,1 mmHg (non specificato rispetto al placebo per PAS e PAD) per empagliflozin 10 mg.

Dopo 24 settimane, la terapia di emergenza è stata utilizzata in 4 pazienti (3,6%) trattati con empagliflozin 25 mg e in 2 pazienti (1,8%) trattati con empagliflozin 10 mg, rispetto a 13 pazienti (12,0%) trattati con placebo (tutti i pazienti erano in terapia di base con metformina + linagliptin 5 mg).

Tabella 3: Parametri di efficacia dello studio clinico di confronto di empagliflozin con placebo quale terapia aggiuntiva in pazienti non controllati adeguatamente con metformina e linagliptin 5 mg

	Metformina + linagliptin 5 mg		
	Empagliflozin 10 mg ¹	Empagliflozin 25 mg ¹	Placebo ²
HbA_{1c} (%) - 24 settimane³			
N	109	110	106
Valore basale (media)	7,97	7,97	7,96
Variazioni rispetto al valore basale (media aggiustata)	-0,65	-0,56	0,14
Confronto rispetto al placebo (media aggiustata) (IC 95%) ²	-0,79 (-1,02, -0,55) p< 0,0001	-0,70 (-0,93, -0,46) p< 0,0001	
Peso corporeo-24 settimane³			
N	109	110	106
Valore basale (media) in kg	88,4	84,4	82,3
Variazioni rispetto al valore basale (media aggiustata)	-3,1	-2,5	-0,3
Confronto rispetto al placebo (media aggiustata) (IC 95%) ¹	-2,8 (-3,5, -2,1) p< 0,0001	-2,2 (-2,9, -1,5) p< 0,0001	
Pazienti (%) con livello basale di HbA_{1c} ≥ 7% che hanno raggiunto HbA_{1c} < 7% - 24 settimane⁴			
N	100	107	100
Pazienti (%) che hanno raggiunto A _{1c} < 7%	37,0	32,7	17,0
Confronto rispetto al placebo (odds ratio) (IC 95%) ⁵	4,0 (1,9, 8,7)	2,9 (1,4, 6,1)	

¹ I pazienti randomizzati ai gruppi con empagliflozin 10 mg o 25 mg ricevevano Glyxambi 10 mg/5 mg o 25 mg/5 mg con terapia di base con metformina

² I pazienti randomizzati al gruppo placebo ricevevano il placebo più linagliptin 5 mg con terapia di base con metformina

³ I modelli a effetti misti per misure ripetute (MMRM) sulla popolazione FAS (OC) comprendevano HbA_{1c} basale, eGFR basale (formula MDRD), regione geografica, visita, trattamento e interazione visita per trattamento. Per la FPG, viene incluso anche il valore basale della FPG. Per il peso, viene incluso anche il valore basale del peso.

⁴ Non valutato per la significatività statistica; non è parte della procedura di analisi sequenziale per gli endpoint secondari

⁵ La regressione logistica sulla FAS (NCF) comprende HbA_{1c} basale, eGFR basale (formula MDRD), regione geografica e trattamento; sulla base del trattamento in pazienti con HbA_{1c} pari o

In un sottogruppo prespecificato di pazienti con valore basale di HbA_{1c}

superiore al 7% al basale

In un sottogruppo prespecificato di pazienti con valore basale di HbA_{1c} pari o superiore all'8,5%, la riduzione dal valore basale nella HbA_{1c} con empagliflozin 25 mg/linagliptin 5 mg era -1,3% a 24 settimane (p < 0,0001 rispetto al placebo e a linagliptin 5 mg) e con empagliflozin 10 mg/linagliptin 5 mg -1,3% a 24 settimane (p < 0,0001 rispetto al placebo e a linagliptin 5 mg).

Linagliptin 5 mg in pazienti non controllati adeguatamente con metformina ed empagliflozin 10 mg o empagliflozin 25 mg

Nei pazienti non adeguatamente controllati con le dosi massime tollerate di metformina, empagliflozin 10 mg o empagliflozin 25 mg è stato aggiunto in aperto per un periodo di 16 settimane. Dopo questo periodo di 16 settimane, i pazienti non adeguatamente controllati hanno ricevuto il trattamento in doppio cieco con linagliptin 5 mg o placebo per 24 settimane. Dopo questo periodo di trattamento in doppio cieco in entrambe le popolazioni di pazienti (metformina + empagliflozin 10 mg e metformina + empagliflozin 25 mg), linagliptin 5 mg ha mostrato miglioramenti clinicamente significativi della HbA_{1c} rispetto al placebo; tutti i pazienti hanno continuato il trattamento con metformina ed empagliflozin durante lo studio. Un numero significativamente più elevato di pazienti con un valore basale di HbA_{1c} ≥ 7,0% trattati con linagliptin ha raggiunto livelli target di HbA_{1c} < 7% rispetto al placebo (vedere Tabella 4).

Tabella 4: Parametri di efficacia dello studio clinico di confronto di Glyxambi 10 mg/5 mg con empagliflozin 10 mg, nonché di Glyxambi 25 mg/5 mg con empagliflozin 25 mg quale terapia aggiuntiva in pazienti non controllati adeguatamente con empagliflozin 10 mg/25 mg e metformina

	Metformina + empagliflozin 10 mg		Metformina + empagliflozin 25 mg	
	Linagliptin 5 mg	Placebo	Linagliptin 5 mg	Placebo
HbA_{1c} (%) - 24 settimane¹				
N	122	125	109	108
Valore basale (media)	8,04	8,03	7,82	7,88
Variazioni rispetto al valore basale (media aggiustata)	-0,53	-0,21	-0,58	-0,10
Confronto rispetto al placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-0,32 (-0,52; -0,13) p= 0,0013		-0,47 (-0,66; -0,28) p< 0,0001	
Pazienti (%) con livello basale di HbA_{1c} ≥ 7% che hanno raggiunto HbA_{1c} < 7% - 24 settimane²				
N	116	119	100	107
Pazienti (%) che hanno raggiunto HbA _{1c} < 7%	25,9	10,9	36,0	15,0
Confronto rispetto al placebo (odds ratio) (IC 95%) ³	3,965 (1,771, 8,876) p= 0,0008		4,429 (2,097, 9,353) p< 0,0001	

I pazienti randomizzati al gruppo con linagliptin 5 mg ricevevano compresse di associazione a dose fissa di Glyxambi 10 mg/5 mg più metformina o compresse di associazione a dose fissa di Glyxambi 25 mg/5 mg più metformina; i pazienti randomizzati al gruppo placebo ricevevano il placebo più empagliflozin 10 mg più metformina o placebo più empagliflozin 25 mg più metformina

¹ Il modello MMRM sulla popolazione FAS (OC) comprendeva HbA_{1c} basale, eGFR basale (formula MDRD), regione geografica, visita, trattamento e interazione visita per trattamento. Per la FPG, viene incluso anche il valore basale della FPG.

² Non valutato per la significatività statistica; non è parte della procedura di analisi sequenziale per gli endpoint secondari

³ La regressione logistica sulla FAS (NCF) comprende HbA_{1c} basale, eGFR basale (formula MDRD), regione geografica e trattamento; sulla base del trattamento in pazienti con HbA_{1c} pari o superiore al 7% al basale

Sicurezza cardiovascolare

Studio sull'esito cardiovascolare con empagliflozin (EMPA-REG-OUTCOME)

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'HbA_{1c} 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 m², il 17,8% di 45-60 mL/min/1,73 m² e il 7,7% di 30-45 mL/min/1,73 m².

Alla settimana 12 è stato osservato un miglioramento della media aggiustata (ES, errore standard) dell'HbA_{1c} 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'HbA_{1c} 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 ed è stata confermata da un miglioramento della sopravvivenza totale (vedere Tabella 5).

Tabella 5: Effetto del trattamento per l'endpoint primario composito, le sue componenti e la mortalità^a

	Placebo	Empagliflozin ^b
N	2.333	4.687
Tempo al primo evento di morte CV, IM non fatale o ictus non fatale N (%)	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)
Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95%)		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)
Valore della p		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
Mortalità per tutte le cause N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95%)		0,68 (0,57, 0,82)
Valore della p		<0,0001
Mortalità non CV N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95%)		0,84 (0,60, 1,16)

CV = cardiovascolare, IM= infarto miocardico

^a Set di pazienti trattati (TS, *treated set*), ossia i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio

^b 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.

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.

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%).

Studio sulla sicurezza cardiovascolare e renale di linagliptin (CARMELINA)

Lo studio in doppio cieco, controllato con placebo CARMELINA ha valutato la sicurezza cardiovascolare e renale di linagliptin rispetto a placebo come aggiunta alla terapia standard in pazienti affetti da diabete di tipo 2 e rischio CV

aumentato evidenziato da storia di malattia macrovascolare o renale accertata. In totale, sono stati trattati 6.979 pazienti (linagliptin 5 mg: 3.494, placebo: 3.485), seguiti per una mediana di 2,2 anni. La popolazione dello studio ha incluso 1.211 (17,4%) pazienti di età ≥ 75 anni, il valore medio di HbA_{1c} era dell'8,0%, il 63% era di sesso maschile. Il 19% circa della popolazione presentava eGFR di 45-60 mL/min/1,73 m², il 28% di 30-45 mL/min/1,73 m² e il 15% < 30 mL/min/1,73 m².

Linagliptin non ha causato un aumento del rischio dell'endpoint combinato costituito da morte CV, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale (MACE-3) [HR=1,02; (IC 95% 0,89, 1,17); p=0,002 per la non inferiorità] o del rischio di endpoint combinato costituito da morte renale, ESRD, riduzione prolungata almeno del 40% dell'eGFR [HR=1,04 (IC 95% 0,89, 1,22)]. 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. Inoltre, linagliptin non ha causato un aumento del rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca [HR=0,90; (IC 95% 0,74, 1,08)]. Non è stato osservato alcun aumento del rischio di morte CV o mortalità da tutte le cause.

I dati di sicurezza ottenuti in questo studio sono risultati in linea con il profilo di sicurezza già noto di linagliptin.

Studio sulla sicurezza cardiovascolare di linagliptin (CAROLINA)

Lo studio in doppio cieco a gruppi paralleli CAROLINA ha valutato la sicurezza cardiovascolare di linagliptin rispetto a glimepiride come aggiunta alla terapia standard in pazienti affetti da diabete di tipo 2 e rischio CV aumentato. In totale, sono stati trattati 6.033 pazienti (linagliptin 5 mg: 3.023, glimepiride 1-4 mg: 3.010), seguiti per una mediana di 6,25 anni. L'età media era di 64 anni, il valore medio di HbA_{1c} era del 7,15% e il 60% era di sesso maschile. Il 19% circa della popolazione presentava eGFR < 60 mL/min/1,73 m².

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). Linagliptin non ha causato un aumento rispetto a glimepiride del rischio dell'endpoint combinato costituito da morte CV, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale (MACE-3) [rapporto di rischio (HR)=0,98; (IC 95% 0,84, 1,14); p<0,0001 per la non inferiorità] quando aggiunto alla terapia standard in pazienti adulti affetti da diabete di tipo 2 con rischio CV aumentato (vedere la Tabella 6).

Tabella 6: Eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) e mortalità per gruppo di trattamento nello studio CAROLINA

	Linagliptin 5 mg		Glimepiride (1-4 mg)		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	3.023		3.010		
Endpoint CV composito primario (morte cardiovascolare, IM non fatale, ictus non fatale)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84, 1,14)**
Mortalità per tutte le cause	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78, 1,06)
Morte CV	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81, 1,24)
Ricovero per insufficienza cardiaca	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92, 1,59)

* 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

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Glyxambi 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

La velocità e l'entità dell'assorbimento di empagliflozin e linagliptin in Glyxambi sono equivalenti alla biodisponibilità di empagliflozin e linagliptin quando

somministrati come singole compresse. La farmacocinetica di empagliflozin e linagliptin come agenti singoli sono stati caratterizzati esaurientemente in soggetti sani e pazienti con diabete di tipo 2. I profili di farmacocinetica erano sostanzialmente simili nei soggetti sani e nei pazienti con diabete di tipo 2.

Glyxambi ha mostrato un effetto sugli alimenti sovrapponibile a quello dei singoli principi attivi. Pertanto Glyxambi può essere assunto a stomaco pieno o vuoto.

Empagliflozin

Assorbimento

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'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) plasmatica media allo stato stazionario e la C_{max} erano di 1.870 nmol.ora e 259 nmol/L con empagliflozin 10 mg e di 4.740 nmol.ora 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.

La somministrazione di empagliflozin 25 mg dopo l'assunzione di un pasto ad elevato contenuto calorico e lipidico 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 [¹⁴C]-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 6-0 glucuronide). L'esposizione sistemica di ogni metabolita è risultata inferiore al 10% di tutto il materiale correlato al medicinale. Gli studi *in vitro* suggeriscono che la via metabolica primaria di empagliflozin nell'uomo è la glucuronidazione da parte delle uridina 5'-difosfato glucuronosiltransferasi 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 alla somministrazione di una soluzione orale di [¹⁴C]-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.

Linagliptin

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale di una dose di 5 mg a pazienti o volontari sani, linagliptin è stato assorbito rapidamente, con concentrazioni plasmatiche massime (T_{max} , mediano) verificatesi 1,5 ore dopo l'assunzione della dose.

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 biodisponibilità assoluta di linagliptin è di circa il 30%. La somministrazione concomitante 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_{0-72 h}. Non è attesa alcuna variazione clinicamente rilevante sui valori di C_{max} e T_{max} ; pertanto linagliptin può essere somministrato con o senza cibo.

L'AUC_{τ,ss} e le concentrazioni $C_{max,ss}$ plasmatiche allo stato stazionario di linagliptin erano 153 nmol*ora/L e 12,9 nmol/L per linagliptin 5 mg una volta al giorno per 7 giorni.

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 ≥ 30 nmol/L, riflettendo la saturazione del legame con DPP-4 con l'aumento della concentrazione di linagliptin. Ad alte concentrazioni, alle quali la DPP-4 è completamente saturata, 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 [¹⁴C], 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

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.

A seguito della somministrazione di una dose orale di linagliptin [¹⁴C] 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.

Compromissione renale

Empagliflozin

Nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa (eGFR < 30 - < 90 mL/min/1,73 m²) e nei pazienti con insufficienza renale o con patologia renale terminale (end stage renal disease, ESRD), 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 farmacocinetica di popolazione ha mostrato che la clearance orale apparente di empagliflozin diminuiva con la diminuzione di eGFR, comportando un aumento dell'esposizione al medicinale (vedere paragrafo 4.2).

Linagliptin

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.

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 (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Empagliflozin

Nei soggetti con insufficienza epatica lieve, moderata e severa (classificazione Child-Pugh), l'AUC e la C_{max} medie di empagliflozin sono aumentate (AUC del 23%, 47% e 75% e C_{max} del 4%, 23% e 48%) rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale (vedere paragrafo 4.2).

Linagliptin

In pazienti non diabetici con insufficienza epatica lieve, moderata e severa (secondo la classificazione di Child-Pugh), l'AUC e la C_{max} medie di linagliptin erano simili a quelle dei soggetti sani a seguito di somministrazioni di dosi multiple di 5 mg di linagliptin.

Indice di massa corporea

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di Glyxambi basato sull'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 o linagliptin.

Sesso

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

Etnia

Nell'analisi farmacocinetica di popolazione e negli studi di fase I dedicati non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di empagliflozin o linagliptin.

Anziani

Nell'analisi farmacocinetica di popolazione, l'età non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di empagliflozin o linagliptin. I soggetti anziani (65-80 anni) avevano concentrazioni plasmatiche di linagliptin comparabili a quelle dei soggetti più giovani.

Pazienti pediatrici

Empagliflozin

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.

Linagliptin

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 ≥ 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.

Interazioni tra farmaci

Non sono stati effettuati studi di interazione tra farmaci con Glyxambi e altri medicinali; tuttavia, tali studi sono stati condotti con i singoli principi attivi.

Valutazione in vitro di empagliflozin

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 farmaci che coinvolgono le principali isoforme di CYP450 e UGT tra empagliflozin e co-somministrazione di substrati di tali enzimi. I dati *in vitro* suggeriscono che la via primaria del metabolismo di empagliflozin nell'uomo è la glucuronidazione da parte delle uridina 5'-difosoglucuroniltransferasi UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 e UGT2B7. Empagliflozin è un substrato dei trasportatori di captazione umani OAT3, OATP1B1 e OATP1B3, ma non del trasportatore di anioni organici 1 (OAT1) e del trasportatore di cationi organici 2 (OCT2). Empagliflozin è un substrato della glicoproteina P (P-gp) e della proteina di resistenza del cancro al seno (*breast cancer resistance protein*, BCRP).

Empagliflozin non inibisce la P-gp a dosi terapeutiche. Sulla base di studi *in vitro*, si considera improbabile che empagliflozin causi interazioni con 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 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.

Valutazione *in vitro* di linagliptin

Linagliptin era un substrato di OATP8, OCT2, OAT4, OCTN1 e OCTN2, suggerendo una possibile captazione epatica OATP8-mediata, captazione renale OCT2-mediata e secrezione e riassorbimento renali OAT4-, OCTN1- e OCTN2-mediati di linagliptin *in vivo*. Le attività di OATP2, OATP8, OCTN1, OCT1 e OATP2 erano leggermente o debolmente inibite da linagliptin.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sono stati effettuati studi di tossicità generale nei ratti fino a 13 settimane con l'associazione di empagliflozin e linagliptin.

Sono state rilevate aree focali di necrosi epatocellulare nei gruppi trattati con l'associazione linagliptin: empagliflozin a dosaggi $\geq 15:30$ mg/kg (3,8 volte l'esposizione clinica per linagliptin e 7,8 volte l'esposizione clinica per empagliflozin), nonché nel gruppo trattato con empagliflozin da solo ma non nel gruppo di controllo. La rilevanza clinica di tale risultato non è tuttora chiara. Ad esposizioni sufficientemente in eccesso rispetto a quelle nell'uomo in seguito a dosi terapeutiche, l'associazione di empagliflozin e linagliptin non si è dimostrata teratogena né ha mostrato tossicità materna. Non sono stati osservati effetti avversi sullo sviluppo renale dopo la somministrazione di empagliflozin da solo, linagliptin da solo o dei medicinali in associazione.

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 di circa 4 volte l'AUC clinica di empagliflozin associata alla dose di 25 mg.

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 con empagliflozin 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.

Linagliptin

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 scimmie *Cynomolgus*, segni di tossicità sono stati osservati ad esposizioni superiori a 300 volte la dose clinica di linagliptin. Fegato, reni e tratto gastrointestinale sono i principali organi bersaglio della tossicità nei topi e nei ratti. Sono stati osservati effetti indesiderati sugli organi riproduttivi, sulla tiroide e sugli organi linfatici a esposizioni superiori a 1.500 volte l'esposizione clinica. 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 esposizioni superiori a 450 volte l'esposizione clinica. A livelli superiori a 100 volte l'esposizione clinica, il risultato principale in queste scimmie è stata l'irritazione dello stomaco.

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. Sulla base di questi studi non vi è preoccupazione per la carcinogenicità nell'uomo.

Linagliptin non ha comportato effetti avversi sulla fertilità o sulle prime fasi dello sviluppo embrionale a livelli superiori a 900 volte l'esposizione clinica. Linagliptin somministrato durante il periodo di organogenesi non è risultato teratogeno. Solo a dosi tossiche per la madre linagliptin ha causato un lieve ritardo nell'ossificazione dello scheletro nel ratto e ha aumentato le perdite embriofetali nel coniglio.

In studi di tossicità pre e postnatale con linagliptin nel ratto, è stata osservata una riduzione dell'aumento di peso nella prole ad esposizioni della madre pari a circa 1.500 volte l'esposizione clinica massima a linagliptin. Non è stato rilevato un effetto simile con un'esposizione sistemica di 49 volte superiore all'esposizione clinica massima a linagliptin.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glyxambi 10 mg/5 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa

Mannitolo (E421)

Amido pregelatinizzato (di mais)

Amido di mais

Copovidone (valore K nominale 28)

Crospovidone (tipo B)

Talco

Magnesio stearato

Rivestimento con film

Ipromellosa 2910

Mannitolo (E421)

Talco

Titanio diossido (E171)

Macrogol 6000
Ferro ossido giallo (E172)
Glyxambi 25 mg/5 mg compresse rivestite con film
Nucleo della compressa
Mannitolo (E421)
Amido pregelatinizzato (di mais)
Amido di mais
Copovidone (valore K nominale 28)
Crospovidone (tipo B)
Talco

Magnesio stearato
Rivestimento con film
Ipromellosa 2910
Mannitolo (E421)
Talco
Titanio diossido (E171)
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

Bliester perforati divisibili per dose unitaria di PVC/PVDC/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

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

Glyxambi 10 mg/5 mg compresse rivestite con film
EU/1/16/1146/001 (7 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1146/002 (10 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1146/003 (14 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1146/004 (28 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1146/005 (30 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1146/006 (60 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1146/007 (70 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1146/008 (90 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1146/009 (100 x 1 compresse rivestite con film)

Glyxambi 25 mg/5 mg compresse rivestite con film
EU/1/16/1146/010 (7 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1146/011 (10 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1146/012 (14 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1146/013 (28 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1146/014 (30 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1146/015 (60 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1146/016 (70 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1146/017 (90 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1146/018 (100 x 1 compresse rivestite con film)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11 novembre 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

09/2020

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

Glyxambi® 10 mg/5 mg e 25mg/5 mg

Comprese rivestite con film - 30 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 di vendita al pubblico al netto delle riduzioni di legge:
€ 101,17**

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*) ≥ 60 ml/min/1,73 m² 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 ≥ 60 ml/min/1,73 m² o con clearance della creatinina (CrCl, *creatinine clearance*) ≥ 60 ml/min. Empagliflozin non deve essere iniziato nei pazienti con eGFR < 60 ml/min/1,73 m² o con CrCl < 60 ml/min. Nei pazienti che tollerano empagliflozin e che hanno eGFR costantemente inferiore a 60 ml/min/1,73 m² 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 m² 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 di volume (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

Cetoacidosi diabetica

Sono stati segnalati casi rari di cetoacidosi 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, confusione, stanchezza o sonnolenza insolite. Se questi sintomi si manifestano, i pazienti devono essere valutati immediatamente per determinare l'eventuale presenza di cetoacidosi, 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 che sono ricoverati per interventi chirurgici maggiori o per gravi malattie mediche acute. In questi pazienti è raccomandato il monitoraggio dei chetoni. La misurazione dei livelli di chetoni nel sangue è privilegiata rispetto a quella nelle urine. Il trattamento con empagliflozin può essere riavviato quando i valori dei chetoni sono normali e 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 cetoacidosi.

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 cetoacidosi diabetica in corso di trattamento con inibitori del SGLT2, a meno che non sia stato identificato e risolto un altro chiaro fattore scatenante.

Jardiance non deve essere utilizzato per il trattamento di pazienti con diabete di tipo 1. I dati provenienti da un programma di studi clinici su pazienti con diabete di tipo 1 hanno evidenziato un incremento dei casi di DKA con frequenza comune nei pazienti trattati con empagliflozin 10 mg e 25 mg in aggiunta all'insulina rispetto ai pazienti ai quali è stato somministrato placebo.

Compromissione renale

Jardiance non deve essere iniziato nei pazienti con eGFR inferiore a 60 ml/min/1,73 m² o con CrCl < 60 ml/min. Nei pazienti che tollerano empagliflozin e che hanno eGFR costantemente inferiore a 60 ml/min/1,73 m² 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 m² 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 di volume

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 volemico (ad esempio tramite esame obiettivo, rilevamento 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 di volume. Le reazioni avverse correlate alla deplezione di volume 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 di volume (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 (comprensivo di 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.

Interferenza con il test 1,5-anidroglicitolio (1,5-AG)

Nei pazienti che assumono inibitori del SGLT2, si consiglia di effettuare il monitoraggio della glicemia utilizzando il test del 1,5-AG, poiché le misurazioni di 1,5-AG per valutare il controllo glicemico non sono affidabili. Si raccomanda di utilizzare metodi alternativi per monitorare la glicemia.

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 secretagogo 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: trasportatori 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 (ad es., da parte di rifampicina o fenitoina) non è stato studiato. Il trattamento concomitante con induttori noti degli enzimi UGT non è raccomandato a causa del rischio potenziale di riduzione dell'efficacia. Se un induttore degli enzimi UGT deve essere co-somministrato, per valutare la risposta a Jardiance, è appropriato un monitoraggio del controllo glicemico.

Uno studio di interazione con gemfibrozil, un inibitore *in vitro* dei trasportatori OAT3 e OATP1B1/1B3, ha mostrato che la C_{max} di empagliflozin aumentava del 15% e l'AUC aumentava del 59% in seguito alla somministrazione concomitante. Queste variazioni non sono state considerate clinicamente rilevanti. L'inibizione dei trasportatori OATP1B1/1B3 tramite somministrazione concomitante con rifampicina ha causato un aumento della C_{max} di empagliflozin pari al 75% e un aumento della AUC di empagliflozin pari al 35%. Queste variazioni non sono state considerate clinicamente rilevanti. L'esposizione ad empagliflozin è risultata simile con e senza somministrazione concomitante di verapamil, un inibitore della P-gp, evidenziando che l'inibizione della P-gp non ha effetti clinicamente rilevanti su empagliflozin. Studi di interazione suggeriscono che la farmacocinetica di empagliflozin non è influenzata dalla somministrazione concomitante con metformina, glicemipiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatina, torasemide e idroclorotiazide.

Effetti di empagliflozin su altri medicinali

Sulla base di studi *in vitro*, empagliflozin non inibisce, inattiva o induce le isoforme del CYP450. Empagliflozin non inibisce UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 o UGT2B7. Pertanto sono considerate improbabili eventuali interazioni tra medicinali che 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

cl 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 della vagina, vulvovaginite, balanite e altre infezioni genitali ^a Infezioni delle vie urinarie (comprese pielonefrite e urosepsi) ^a			Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier)*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia (quando utilizzato con sulfanilurea o insulina) ^a	Sete		Cetoacidosi diabetica*	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito (generalizzato) Eruzione cutanea	Orticaria		Angioedema
Patologie vascolari			Deplezione di volume ^a		

Patologie renali e urinarie		Minzione aumentata ^a	Disuria		
Esami diagnostici		Lipidi sierici aumentati ^b	Creatinina ematica aumentata/velocità di filtrazione glomerulare diminuita ^a Ematocrito aumentato ^c		

^a vedere le sottosezioni di seguito per informazioni aggiuntive

^b 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%

^c 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 della vagina, vulvovaginite, balanite e altre infezioni genitali

La moniliasi della vagina, 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 di volume

La frequenza complessiva della deplezione di volume (compresi i termini predefiniti di pressione arteriosa ridotta (ambulatoriale), pressione arteriosa sistolica diminuita, 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 di volume 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%).

Creatinina ematica aumentata/ velocità di filtrazione glomerulare diminuita

La frequenza complessiva di pazienti con creatinina ematica aumentata e una diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare risulta simile per empagliflozin e placebo (creatinina ematica 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 m²). 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

Terapia

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

Empagliflozin è un inibitore reversibile, molto potente (IC₅₀ di 1,3 nmol), competitivo e selettivo 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 del glucosio aumenta immediatamente dopo la prima dose di empagliflozin e persiste per l'intero intervallo di 24 ore prima della dose successiva. L'aumentata escrezione urinaria di glucosio è rimasta costante al termine del periodo di trattamento di 4 settimane, con una media di 78 g/die circa. L'aumentata escrezione urinaria di glucosio ha causato una riduzione immediata dei livelli plasmatici di glucosio nei pazienti con diabete di tipo 2. Empagliflozin migliora i livelli plasmatici di glucosio a digiuno e post-prandiali. Il meccanismo d'azione di empagliflozin è indipendente dalla funzione delle cellule beta e dall'azione dell'insulina e questo contribuisce a ridurre il rischio di ipoglicemia. Sono stati notati miglioramenti dei marker 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 placebo³

	Placebo	Jardiance		Sitagliptin
		10 mg	25 mg	100 mg
N	228	224	224	223
HbA1c (%)				
Valore basale (media)	7,91	7,87	7,86	7,85
Variazioni rispetto al valore basale ¹	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 97,5%)		-0,74* (-0,90; -0,57)	-0,85* (-1,01; -0,69)	-0,73 (-0,88; -0,59) ³
N	208	204	202	200

Pazienti (%) con livello basale di HbA1c $\geq 7\%$ che hanno raggiunto HbA1c $< 7\%$ ²	12,0	35,3	43,6	37,5
N	228	224	224	223
Peso corporeo (kg)				
Valore basale (media)	78,23	78,35	77,80	79,31
Variazioni rispetto al valore basale ¹	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 97,5%)		-1,93* (-2,4; -1,38)	-2,15* (-2,70; -1,60)	0,52 (-0,04; 1,00) ³
N	228	224	224	223
Pressione Arteriosa Sistolica (mmHg)⁴				
Valore basale (media)	130,4	133,0	129,9	132,5
Variazioni rispetto al valore basale ¹	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 97,5%)		-2,6* (-5,2; -0,0)	-3,4* (-6,0; -0,9)	0,8 (-1,4; 3,1) ³

³ 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

¹ Media aggiustata per il valore basale

² Non valutato per la significatività statistica come risultato di una procedura di analisi confermativa sequenziale

³ IC 95%

⁴ 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 placebo³

IN AGGIUNTA ALLA TERAPIA CON METFORMINA			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Valore basale (media)	7,90	7,94	7,86
Variazioni rispetto al valore basale ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 97,5%)		-0,57* (-0,72; -0,42)	-0,64* (-0,79; -0,48)
N	184	199	191
Pazienti (%) con livello basale di HbA1c $\geq 7\%$ che hanno raggiunto HbA1c $< 7\%$²			
	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Peso corporeo (kg)			
Valore basale (media)	79,73	81,59	82,21
Variazioni rispetto al valore basale ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 97,5%)		-1,63* (-2,17; -1,08)	-2,01* (-2,56; -1,46)
N	207	217	213
Pressione Arteriosa Sistolica (mmHg)²			
Valore basale (media)	128,6	129,6	130,0
Variazioni rispetto al valore basale ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 95%)		-4,1* (-6,2; -2,1)	-4,8* (-6,9; -2,7)

IN AGGIUNTA ALLA TERAPIA CON METFORMINA E CON SULFANILUREA			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Valore basale (media)	8,15	8,07	8,10
Variazioni rispetto al valore basale ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 97,5%)		-0,64* (-0,79; -0,49)	-0,59* (-0,74; -0,44)
N	216	209	202
Pazienti (%) con livello basale di HbA1c $\geq 7\%$ che hanno raggiunto HbA1c $< 7\%$²			
	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Peso corporeo (kg)			
Valore basale (media)	76,23	77,08	77,50
Variazioni rispetto al valore basale ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 97,5%)		-1,76* (-2,25; -1,28)	-1,99* (-2,48; -1,50)
N	225	225	216
Pressione Arteriosa Sistolica (mmHg)²			
Valore basale (media)	128,8	128,7	129,3
Variazioni rispetto al valore basale ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 95%)		-2,7 (-4,6; -0,8)	-2,1 (-4,0; -0,2)

IN AGGIUNTA ALLA TERAPIA CON PIOGLITAZONE +/- METFORMINA			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	165	165	168
HbA1c (%)			
Valore basale (media)	8,16	8,07	8,06
Variazioni rispetto al valore basale ¹	-0,11	-0,59	-0,72
Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 97,5%)		-0,48* (-0,69; -0,27)	-0,61* (-0,82; -0,40)
N	155	151	160
Pazienti (%) con livello basale di HbA1c $\geq 7\%$ che hanno raggiunto HbA1c $< 7\%$²			
	7,7	24	30
N	165	165	168
Peso corporeo (kg)			
Valore basale (media)	78,1	77,97	78,93
Variazioni rispetto al valore basale ¹	0,34	-1,62	-1,47
Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 97,5%)		-1,95* (-2,64; -1,27)	-1,81* (-2,49; -1,13)
N	165	165	168
Pressione Arteriosa Sistolica (mmHg)³			
Valore basale (media)	125,7	126,5	126
Variazioni rispetto al valore basale ¹	0,7	-3,1	-4,0
Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 95%)		-3,9 (-6,23; -1,50)	-4,7 (-7,08; -2,37)

³ 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

¹ Media aggiustata per il valore basale

² Non valutato per la significatività statistica come risultato di una procedura di analisi confermativa sequenziale

³ 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^a

	EMPAGLIFLOZIN 10 MG ^b			EMPAGLIFLOZIN 25 MG ^b			METFORMINA ^c	
	+ met 1.000 mg ^f	+ met 2.000 mg ^f	No met	+ met 1.000 mg ^f	+ met 2.000 mg ^f	No met	1.000 mg	2.000 mg
N	161	167	169	165	169	163	167	162
HbA1c (%)								
Basale (media)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Variazione dal basale ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Confronto vs. empa (IC 95%) ¹	-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%) ¹	-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

¹ media aggiustata per il valore basale

^a Analisi effettuate sui soggetti che hanno completato lo studio (*Full Analysis Set*) utilizzando un approccio basato sui casi osservati (OC)

^b Somministrato in due dosi giornaliere egualmente suddivise quando somministrato insieme a metformina

^c 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 ⁵	Empagliflozin ⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Valore basale (media)	7,96	7,97	7,97
Variazione rispetto al valore basale ¹	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
Pazienti (%) con valore basale di HbA1c ≥ 7% che hanno raggiunto HbA1c < 7%²	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
Peso corporeo (kg)³			
Valore basale (media)	82,3	88,4	84,4
Variazione rispetto al valore basale ¹	-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

Pressione Arteriosa Sistolica (mmHg)⁴			
Valore basale (media)	130,1	130,4	131,0
Variazione rispetto al valore basale ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Differenza rispetto al placebo (IC 95%)		-1,3 (-4,2, 1,7)	-2,6 (-5,5, 0,4)

¹ Media aggiustata per il valore basale

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

³ 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.

⁴ 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.

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

⁶ 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 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^a

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

^a 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

^b Fino a 4 mg di glicemipiride

¹ Media aggiustata per il valore basale

² 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
HbA1c (%) alla settimana 18			
Valore basale (media)	8,33	8,39	8,29
Variazioni rispetto al valore basale ¹	-0,50	-0,94	-1,02
Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 97,5%)		-0,44* (-0,61; -0,27)	-0,52* (-0,69; -0,35)
N	115	119	118
HbA1c (%) alla settimana 52²			
Valore basale (media)	8,25	8,40	8,37
Variazioni rispetto al valore basale ¹	-0,81	-1,18	-1,27
Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 97,5%)		-0,38*** (-0,62; -0,13)	-0,46* (-0,70; -0,22)
N	113	118	118
Pazienti (%) con livello basale di HbA1c ≥7% che hanno raggiunto HbA1c <7% alla settimana 52			
	26,5	39,8	45,8
N	115	118	117
Dose di insulina (UI/giorno) alla settimana 52²			
Valore basale (media)	89,94	88,57	90,38
Variazioni rispetto al valore basale ¹	10,16	1,33	-1,06
Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 97,5%)		-8,83 [#] (-15,69; -1,97)	-11,22** (-18,09; -4,36)
N	115	119	118
Peso corporeo (kg) alla settimana 52²			
Valore basale (media)	96,34	96,47	95,37
Variazioni rispetto al valore basale ¹	0,44	-1,95	-2,04
Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 97,5%)		-2,39* (-3,54; -1,24)	-2,48* (-3,63; -1,33)

¹ Media aggiustata per il valore basale

² 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^a

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

^a 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

¹ 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^a

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Placebo	Empagliflozin 25 mg
N	95	98	97	187	187
HbA1c (%)					
Valore basale (media)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Variazioni rispetto al valore basale ¹	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Differenza rispetto al placebo ¹ (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
Pazienti (%) con livello basale di HbA1c ≥7% che hanno raggiunto HbA1c <7%²					
	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
N	95	98	97	187	187
Peso corporeo (kg)²					
Valore basale (media)	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22

Variazioni rispetto al valore basale ¹	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Differenza rispetto al placebo ¹ (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
Pressione Arteriosa Sistolica (mmHg)²					
Valore basale (media)	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Variazioni rispetto al valore basale ¹	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 95%)		-3,57 (-6,86; -0,29)	-5,12 (-8,41; -1,82)		-4,28 (-6,88; -1,68)

^a 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

¹ Media aggiustata per il valore basale

² Non valutato per la significatività statistica come risultato di una procedura di analisi confermativa sequenziale

* p<0,0001

Esito cardiovascolare

Lo studio in doppio cieco, controllato con placebo EMPA-REG OUTCOME ha confrontato dosi raggruppate di empagliflozin 10 mg e 25 mg con placebo in aggiunta alla terapia standard in pazienti con diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare accertata. Sono stati trattati 7.020 pazienti in totale (empagliflozin 10 mg: 2.345, empagliflozin 25 mg: 2.342, placebo: 2.333) seguiti per un periodo mediano di 3,1 anni. L'età media era 63 anni, l'HbA1c media era 8,1% e il 71,5% dei pazienti era di sesso maschile. Al basale, il 74% dei pazienti era in terapia con metformina, il 48% con insulina e il 43% con una sulfanilurea. Circa metà dei pazienti (52,2%) presentava una eGFR di 60-90 mL/min/1,73 m², il 17,8% di 45-60 mL/min/1,73 m² e il 7,7% di 30-45 mL/min/1,73 m². 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^a

	Placebo	Empagliflozin ^b
N	2.333	4.687
Tempo al primo evento di morte CV, IM non fatale o ictus non fatale N (%)	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)
Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95%)		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)
Valore della p		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

Mortalità per tutte le cause N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95%)		0,68 (0,57, 0,82)
Valore della p		<0,0001
Mortalità non CV N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95%)		0,84 (0,60, 1,16)

CV = cardiovascolare, IM= infarto miocardico

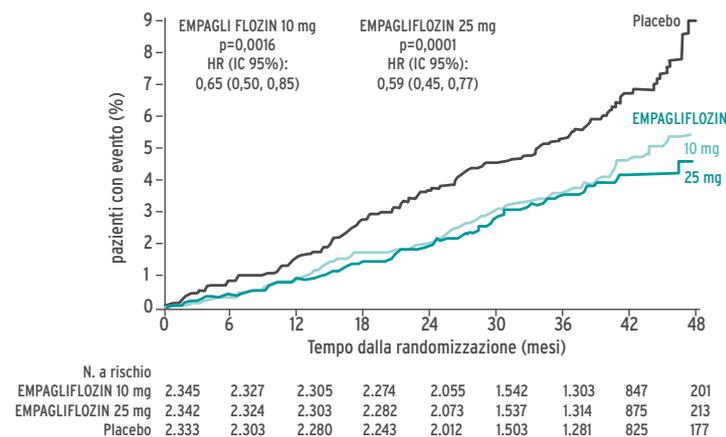
^a Set di pazienti trattati (TS, treated set), ossia i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio

^b 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



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 macroalbuminuria 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 11,5%) 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^a

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) alla settimana 12¹			
Valore basale (media)	7,90	7,87	7,92
Variazioni rispetto al valore basale ²	0,03	-0,59	-0,62
Differenza rispetto al placebo ² (IC 95%)		-0,62* (-0,72; -0,52)	-0,65* (-0,75; -0,55)
PAS nelle 24 ore alla settimana 12³			
Valore basale (media)	131,72	131,34	131,18
Variazioni rispetto al valore basale ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Differenza rispetto al placebo ⁴ (IC 95%)		-3,44* (-4,78; -2,09)	-4,16* (-5,50; -2,83)
PAD nelle 24 ore alla settimana 12³			
Valore basale (media)	75,16	75,13	74,64
Variazioni rispetto al valore basale ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Differenza rispetto al placebo ⁵ (IC 95%)		-1,36** (-2,15; -0,56)	-1,72* (-2,51; -0,93)

^a Analisi effettuate sui soggetti che hanno completato lo studio (Full Analysis Set)

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

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

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

⁴ 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

⁵ 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 [¹⁴C]-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 [¹⁴C]-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 m²) 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/m², rispetto ai soggetti con indice di massa corporea di 25 kg/m².

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/m² rispetto ai soggetti non asiatici con indice di massa corporea di 25 kg/m².

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), Ferro ossido 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

09/2020

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

Comprese 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 di vendita al pubblico

al netto delle riduzioni di legge: € 62,34

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

Comprese 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

Comprese 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

Comprese 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

Comprese 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 \geq 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 i dosaggi disponibili vedere paragrafo 2).

Dose dimenticata

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.

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 di volume (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. Le compresse devono essere ingerite intere con acqua. 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.

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) (vedere paragrafo 4.4).

- Pre-coma diabetico.
- Insufficienza renale severa (GFR <30 mL/min) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).
- Condizioni acute che possano alterare la funzionalità renale, come disidratazione, infezione severa, shock (vedere paragrafi 4.4. e 4.8).
- 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 (vedere paragrafo 4.4).
- Compromissione epatica, intossicazione acuta da alcol, alcolismo (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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.

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 che sono ricoverati per interventi chirurgici maggiori o per gravi malattie mediche acute. In questi pazienti è raccomandato il monitoraggio dei chetoni. La misurazione dei livelli di chetoni nel sangue è privilegiata rispetto a quella nelle urine. Il trattamento con empagliflozin può essere riavviato quando i valori dei chetoni sono normali e 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.

Synjardy non deve essere utilizzato per il trattamento di pazienti con diabete di tipo 1. I dati provenienti da un programma di studi clinici su pazienti con diabete di tipo 1 hanno evidenziato un incremento dei casi di DKA con frequenza comune nei pazienti trattati con empagliflozin 10 mg e 25 mg in aggiunta all'insulina rispetto ai pazienti ai quali è stato somministrato placebo.

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).

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 di volume

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 volemico (ad esempio tramite esame obiettivo, rilevamento 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.

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 di volume. Pertanto si deve prestare particolare attenzione alla loro assunzione di liquidi in caso di somministrazione di medicinali che possono portare a deplezione di volume (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).

Infezioni delle vie urinarie

Per i pazienti trattati con empagliflozin sono stati segnalati casi post-marketing di infezioni complicate delle vie urinarie, comprese pielonefrite e urosepsi (vedere paragrafo 4.8). 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 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.

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.

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.

Ematocrito elevato

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

Analisi delle urine

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

Interferenza con il test 1,5-anidroglicolitico (1,5-AG)

Nei pazienti che assumono inibitori del SGLT2, si sconsiglia di effettuare il monitoraggio della glicemia utilizzando il test del 1,5-AG, poiché le misurazioni di 1,5-AG per valutare il controllo glicemico non sono affidabili. Si raccomanda di utilizzare metodi alternativi per monitorare la glicemia.

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

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 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 (ad es. da parte di rifampicina o fenitoina) su empagliflozin non è stato studiato. Il trattamento concomitante con induttori noti degli enzimi UGT non è raccomandato a causa del rischio potenziale di riduzione dell'efficacia. Se un induttore degli enzimi UGT deve essere co-somministrato, per valutare la risposta a Synjardy, è appropriato un monitoraggio del controllo glicemico. 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 coinvolgano 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 principi attivi 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 (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

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 ciclossigenasi (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 limitata, ma non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulle prime fasi di sviluppo embrionale. Tuttavia, gli studi su animali hanno mostrato effetti avversi sullo sviluppo postnatale. Dati limitati suggeriscono che l'uso di metformina in donne in gravidanza non è associato a un rischio aumentato di malformazioni congenite. Gli studi condotti sugli animali con empagliflozin associato a metformina o con metformina in monoterapia hanno mostrato una tossicità riproduttiva a dosi elevate di sola metformina (vedere paragrafo 5.3). Quando la paziente pianifica una gravidanza, e durante la gravidanza, si raccomanda di non trattare il diabete con questo medicinale, ma di utilizzare l'insulina per mantenere i livelli di glucosio nel sangue più vicini possibile alla norma, per ridurre il rischio di malformazioni del feto associate a livelli anomali di glucosio nel sangue.

Allattamento

Metformina è escreta nel latte materno. Non è stato mostrato alcun effetto su neonati/lattanti allattati da donne trattate. Non sono disponibili dati sull'escrezione di empagliflozin nel latte materno umano. Dati disponibili su animali hanno mostrato

l'escrezione di empagliflozin e metformina nel latte. Un rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Questo medicinale non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni segnalate negli studi clinici sono state ipoglicemia in associazione con insulina e/o sulfanilurea e sintomi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita di appetito). 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 della vagina, vulvovaginite, balanite e altre infezioni genitali ^{1,2} Infezioni delle vie urinarie (comprese pielonefrite e urosepsi) ^{1,2}				Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier) ³
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia (quando utilizzato con sulfanilurea o insulina) ¹	Sete ²		Chetoacidosi diabetica ³	Acidosi lattica ³ Carenza di vitamina B12 ^{3,4}	
Patologie del sistema nervoso		Disturbi del gusto ³				
Patologie vascolari			Deplezione di volume ^{1,2}			
Patologie gastrointestinali	Sintomi gastrointestinali ^{3,5}					
Patologie epatobiliari					Anomalie dei test di funzionalità epatica ³ Epatite ³	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito (generalizzato) ^{2,3} Eruzione cutanea	Orticaria		Eritema ³	Angioedema
Patologie renali e urinarie		Minzione aumentata ^{1,2}	Disuria ²			
Esami diagnostici		Lipidi sierici aumentati ^{2,b}	Creatinina ematica aumentata/velocità di filtrazione glomerulare diminuita ¹ Ematocrito aumentato ^{2,c}			

¹ Vedere i sottoparagrafi di seguito per informazioni aggiuntive

² Reazioni avverse identificate per empagliflozin in monoterapia

³ Reazioni avverse identificate per metformina in monoterapia

⁴ 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)

⁵ 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

^a Vedere paragrafo 4.4

^b 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%

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

Descrizione di specifiche reazioni avverse

Ipoglicemia

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

Ipoglicemia grave (eventi che necessitano di assistenza)

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

Infezioni delle vie urinarie

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

Moniliasi della vagina, vulvovaginite, balanite e altre infezioni genitali

La moniliasi della vagina, 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 di volume

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

Creatinina ematica aumentata/velocità di filtrazione glomerulare diminuita

La frequenza complessiva di pazienti con creatinina ematica aumentata e una diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare è risultata simile per empagliflozin e placebo quale aggiunta a metformina (creatinina ematica

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 m²). 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

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 (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

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-iperiperglicemizzanti 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 (IC₅₀ 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-iperiperglicemizzanti 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-iperiperglicemizzante 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 ^a		
	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Valore basale (media)	7,90	7,94	7,86
Variazioni rispetto al valore basale ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 97,5%)		-0,57* (-0,72; -0,42)	-0,64* (-0,79; -0,48)

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

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

^b Analisi per sottogruppi di pazienti con terapia di base aggiuntiva con metformina (FAS, LOCF)

¹ Media aggiustata per il valore basale

² Non valutato per la significatività statistica come parte di una procedura di analisi confermativa sequenziale

³ 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^a

	Empagliflozin 10 mg ^b			Empagliflozin 25 mg ^b			Metformina ^c	
	+ met 1.000 mg ^c	+ met 2.000 mg ^c	No met	+ met 1.000 mg ^c	+ met 2.000 mg ^c	No met	1.000 mg	2.000 mg
N	161	167	169	165	169	163	167	162
HbA1c (%)								
Basale (media)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Variazione dal basale ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Confronto vs. empa (IC 95%) ¹	-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%) ¹	-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

¹ media aggiustata in base al valore basale

^a Analisi effettuate sui soggetti che hanno completato lo studio (*Full Analysis Set*) utilizzando un approccio per casi osservati (OC)

^b Somministrato in due dosi giornaliere egualmente suddivise quando somministrato insieme a metformina

^c 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

IN AGGIUNTA A METFORMINA E LINAGLIPTIN 5 mg			
	Placebo ⁵	Empagliflozin ⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Valore basale (media)	7,96	7,97	7,97
Variazione rispetto al valore basale ¹	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
Pazienti (%) con valore basale di HbA1c ≥ 7% che hanno raggiunto HbA1c <7%²	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
Peso corporeo (kg)³			
Valore basale (media)	82,3	88,4	84,4
Variazione rispetto al valore basale ¹	-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
Pressione Arteriosa Sistolica (mmHg)⁴			
Valore basale (media)	130,1	130,4	131,0
Variazione rispetto al valore basale ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Differenza rispetto al placebo (IC 95%)		-1,3 (-2,1, 0,4)	-2,6 (-3,5, 0,4)

¹ Media aggiustata per il valore basale

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

³ 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.

⁴ 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.

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

⁶ 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^a

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

^a 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

^b Fino a 4 mg di glicemipiride

¹ Media aggiustata per il valore basale

² Non valutato per la significatività statistica come parte di una procedura di analisi confermativa sequenziale

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

^a Analisi per sottogruppi di pazienti con terapia di base aggiuntiva con metformina (FAS, LOCF)

^b Analisi per sottogruppi di pazienti con terapia di base aggiuntiva con metformina (PPS-Completers, LOCF)

¹ Media aggiustata per il valore basale

² Non valutato per la significatività statistica come parte di una procedura di analisi confermativa sequenziale

³ Settimane 19-40: regime treat-to-target per l'aggiustamento della dose di insulina per raggiungere i livelli target di glucosio predefiniti (pre-prandiale <100 mg/dL (5,5 mmol/L), post-prandiale <140 mg/dL (7,8 mmol/L))

* valore di p ≤ 0,0005

** valore di p < 0,005

Empagliflozin in aggiunta a insulina basale

L'efficacia e la sicurezza di empagliflozin in aggiunta a insulina basale e metformina come terapia concomitante sono state valutate in uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 78 settimane. Durante le 18 settimane iniziali la dose di insulina è stata mantenuta stabile, ma è stata regolata per raggiungere un livello di glucosio plasmatico a digiuno <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 ≥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^a

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
N	96	107	99
HbA1c (%) alla settimana 18			
Valore basale (media)	8,02	8,21	8,35
Variazioni rispetto al valore basale ¹	-0,09	-0,62	-0,72
Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 97,5%)		-0,54* (-0,77; -0,30)	-0,63* (-0,88; -0,39)
N	89	105	94

HbA1c (%) alla settimana 78			
Valore basale (media)	8,03	8,24	8,29
Variazioni rispetto al valore basale ¹	-0,08	-0,42	-0,71
Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 97,5%)		-0,34** (-0,64, -0,05)	-0,63* (-0,93, -0,33)
N	89	105	94
Insulina basale: dose alla settimana 78 (UI/giorno)			
Valore basale (media)	49,61	47,25	49,37
Variazioni rispetto al valore basale ¹	4,14	-2,07	-0,28
Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 97,5%)		-6,21** (-11,81, -0,61)	-4,42 (-10,18, 1,34)

^a 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-iperlipidizzante di emergenza

¹ 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 m², il 17,8% di 45-60 mL/min/1,73 m² e il 7,7% di 30-45 mL/min/1,73 m². 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^a

	Placebo	Empagliflozin ^b
N	2.333	4.687
Tempo al primo evento di morte CV, IM non fatale o ictus non fatale N (%)	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)
Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95%)		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)
Valore della p		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
Mortalità per tutte le cause N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95%)		0,68 (0,57, 0,82)
Valore della p		<0,0001
Mortalità non CV N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95%)		0,84 (0,60, 1,16)

CV = cardiovascolare, IM= infarto miocardico

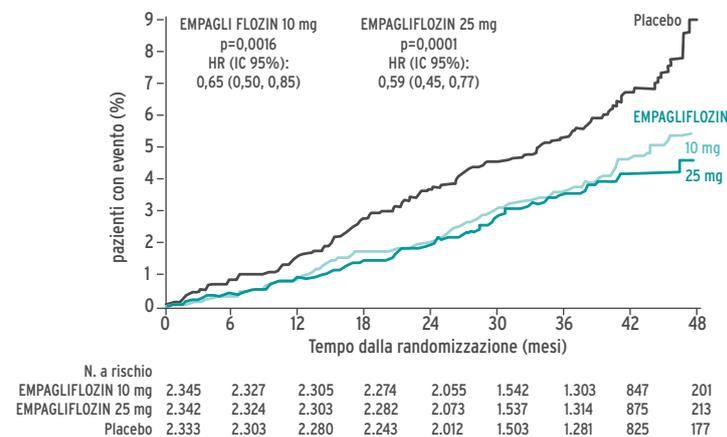
^a Set di pazienti trattati (TS, treated set), ossia i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio

^b 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 $\geq 9\%$

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

Peso corporeo

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

Pressione arteriosa

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

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

	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) alla settimana 12¹			
Valore basale (media)	7,90	7,87	7,92
Variazioni rispetto al valore basale ²	0,03	-0,59	-0,62
Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 95%) ²		-0,62* (-0,72; -0,52)	-0,65* (-0,75; -0,55)
Pressione Arteriosa Sistolica nelle 24 ore alla settimana 12³			
Valore basale (media)	131,72	131,34	131,18
Variazioni rispetto al valore basale ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Differenza rispetto al placebo ⁴ (IC 95%)		-3,44* (-4,78; -2,09)	-4,16* (-5,50; -2,83)
Pressione Arteriosa Diastolica nelle 24 ore alla settimana 12³			
Valore basale (media)	75,16	75,13	74,64
Variazioni rispetto al valore basale ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Differenza rispetto al placebo ⁵ (IC 95%)		-1,36** (-2,15; -0,56)	-1,72* (-2,51; -0,93)

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

¹ *Last Observation Carried Forward* (LOCF), valori successivi alla terapia antidiabetica di emergenza censurati (*censored*)

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

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

⁴ 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

⁵ 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 [¹⁴C]-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 della uridina 5'-difosfoglucuroniltransferasi UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 e UGT1A9.

Eliminazione

In base all'analisi farmacocinetica sulla popolazione, l'emivita di eliminazione terminale apparente di empagliflozin è stimata a 12,4 ore, mentre la clearance

orale apparente è di 10,6 L/ora. La variabilità tra i soggetti e la variabilità residua per la clearance orale di empagliflozin sono risultate del 39,1% e del 35,8%, rispettivamente. Con la monosomministrazione giornaliera, le concentrazioni plasmatiche di empagliflozin allo stato stazionario sono state raggiunte entro la quinta dose. In accordo con l'emivita, allo stato stazionario è stato osservato un accumulo fino al 22% rispetto all'AUC plasmatica. In seguito a somministrazione di una soluzione orale di [¹⁴C]-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 diminuiva con la diminuzione della clearance della creatinina, comportando un aumento dell'esposizione al medicinale.

Compromissione epatica

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

Indice di massa corporea

Nell'analisi farmacocinetica di popolazione, l'indice di massa corporea non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di empagliflozin. In questa analisi, l'AUC stimata era inferiore rispettivamente del 5,82%, del 10,4% e del 17,3% nei soggetti con BMI di 30, 35 e 45 kg/m², rispetto ai soggetti con indice di massa corporea di 25 kg/m².

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/m² rispetto ai soggetti non asiatici con indice di massa corporea di 25 kg/m².

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.

Metformina

Assorbimento

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

Distribuzione

Il legame con le proteine plasmatiche è trascurabile. Metformina si distribuisce negli eritrociti. Il picco ematico è inferiore rispetto al picco plasmatico e si raggiunge

approssimativamente con la stessa tempistica. Gli eritrociti rappresentano molto probabilmente un compartimento di distribuzione secondario. Il volume di distribuzione (Vd) medio varia tra 63 e 276 L.

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Studio a dose singola: dopo dosi singole di metformina cloridrato 500 mg, i pazienti pediatrici hanno mostrato un profilo farmacocinetico simile a quello osservato negli adulti sani.

Studio a dose multipla: dopo dosi ripetute di 500 mg due volte al giorno per 7 giorni in pazienti pediatrici la concentrazione plasmatica di picco (C_{max}) e l'esposizione sistemica (AUC_{0-t}) 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 embriofetali nel coniglio. In studi di tossicità pre- e postnatale nel ratto, è stata osservata una riduzione dell'aumento di peso nella prole ad esposizioni della madre pari a circa 4 volte l'esposizione clinica massima ad empagliflozin. Non è stato rilevato un effetto simile con un'esposizione sistemica equivalente all'esposizione clinica massima ad empagliflozin. La rilevanza di tale risultato per gli effetti sull'uomo non è chiara. In uno studio di tossicità su ratti in fase giovanile, quando empagliflozin è stato somministrato a partire dal giorno 21 post-natale fino al giorno 90 post-natale, è stata osservata una dilatazione da minima a lieve, non avversa, dei tubuli e delle pelvi renali, nei ratti giovani solo alla dose di 100 mg/kg/giorno, equivalente all'incirca a 11 volte la dose clinica massima di 25 mg. Questi risultati erano assenti dopo un periodo di convalescenza senza farmaco della durata di 13 settimane.

Metformina

I dati preclinici per metformina non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, 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, Ferro ossido nero (E172), 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 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

Data del rinnovo più recente: 01 aprile 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

09/2020

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**

Comprese 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 di vendita al pubblico

al netto delle riduzioni di legge: € 62,34

ALLEATI

CONTRO IL DIABETE DI TIPO 2¹

Meccanismi d'azione complementari
per un **miglior controllo glicemico**¹

La **cardioprotezione di empagliflozin** incontra
la sicurezza cardiovascolare di linagliptin¹⁻³

Profilo di sicurezza allineato ai singoli principi attivi¹

Glyxambi[®]
(empagliflozin/
linagliptin)

Bibliografia: **1.** Glyxambi[®] - Riassunto delle caratteristiche del prodotto; **2.** Zinman B. et al.; Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 2117-28; **3.** Rosenstock J. et al.; Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk. The CARMELINA Randomized Clinical Trial. JAMA 2019; 321 (1): 69-79.

Glyxambi[®] 10 mg/5 mg e 25 mg/5 mg – Compresse rivestite con film - 30 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 di vendita al pubblico al netto delle riduzioni di legge: € 101,17

Depositato presso AIFA in data 17/06/2020 – Codice deposito aziendale: 41_20 – Distribuito con RCP



RCP consultabile sul sito
[www.movinghealth.it/
movingdiabetes/prodotti](http://www.movinghealth.it/movingdiabetes/prodotti)



Per i pazienti con diabete di tipo 2^{1,2}

PROTEGGI PIÙ VITE DALLA MORTE CARDIOVASCOLARE^{1,2}

JARDIANCE

Benefici multipli
e protezione dimostrata.*⁵

- Riduzione di HbA1c, peso e pressione arteriosa^{†1}
- Riduzione del 38% del rischio relativo di morte CV nei pazienti con malattia CV**³
- Approvato da ADA/EASD come trattamento di 2^a linea in varie tipologie di pazienti⁴

Jardiance®
(empagliflozin)

Synjardy®
(empagliflozin/
metformina HCl)

*Pazienti adulti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato e CAD, PAD o anamnesi di IM o ictus.^{1,3}

[†] La perdita di peso e la riduzione della pressione arteriosa erano, rispettivamente, un endpoint secondario principale e un endpoint esplorativo dello studio EMPA-REG OUTCOME®.³

[‡] La riduzione del 38% del rischio relativo di morte CV è stata raggiunta nella popolazione generale di EMPA-REG OUTCOME® (pazienti adulti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato e CAD, PAD o anamnesi di IM o ictus) per la durata dello studio (HR = 0,62; IC 95%: 0,49-0,77; p <0,001).^{1,3}

ADA = American Diabetes Association; CAD = coronaropatia; CV = cardiovascolare; EASD = European Association for the Study of Diabetes; IM = infarto miocardico; PAD = arteriopatia periferica.

Bibliografia

1. Jardiance. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
2. Synjardy. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
3. Zinman B et al.; N Engl J Med 2015; 373: 2117-2128.
4. Davies MJ et al.; Diabetologia. 2018; 61 (12): 2461-2498.
5. Frampton JE; Drugs. 2018; 78 (10): 1037-104.

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 di vendita al pubblico al netto delle riduzioni di legge: € 62,34

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 di vendita al pubblico al netto delle riduzioni di legge: € 62,34

Deposito presso AIFA in data 17/06/2020 – Codice deposito aziendale: 42_20 – Distribuito con RCP



RCP consultabile sul sito
[www.movinghealth.it/
movingdiabetes/prodotti](http://www.movinghealth.it/movingdiabetes/prodotti)