

# Beyond Glycemia

Trimestrale a carattere scientifico

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

Anno IX - N. 2, 2019  
ISSN 2279-9729



- 
- 3** EDITORIALE \_\_\_\_\_ *a cura del Board Scientifico*
- 4** **Lo scompenso cardiaco in pazienti con e senza diabete mellito:  
le promesse dei farmaci SGLT-2 inibitori** \_\_\_\_\_ *Paolo Verdecchia, Fabio Angeli*
- 10** **Inibitori di SGLT-2 ed inibitori di DPP-IV a confronto** \_\_\_\_\_ *Marta Letizia Hribal*
- 15** **Novità nella gestione del diabete mellito tipo 2:  
il contributo di dulaglutide** \_\_\_\_\_ *Irene Caruso, Francesco Giorgino*
-

# Beyond Glycemia

---

Anno IX - N. 2, 2019  
Periodico trimestrale a carattere scientifico  
Registrazione Tribunale di Milano n. 383 del 13/07/2011

---

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

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

**Direttore Responsabile** Mauro Rissa

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

**Board Specialisti** Giuseppe Paolisso  
Paolo Verdecchia

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

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

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

## EDITORIALE

Cari Lettori,  
in questo numero della rivista troverete tre contributi che mettono in luce l'ampia disponibilità di opzioni terapeutiche che consentono di trattare i pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 in modo efficace e sicuro, anche in presenza di patologie concomitanti e complicanze del diabete, quali lo scompenso cardiaco. Nel primo contributo, i dottori Angeli e Verdecchia, dopo aver presentato un interessante aggiornamento sui dati epidemiologici relativi all'incidenza di scompenso cardiaco nel diabete mellito, illustrano l'effetto delle diverse classi di farmaci su tale condizione, evidenziando come esistano varie opportunità per un trattamento sicuro di pazienti a rischio, tra le quali in particolare i farmaci della classe degli SGLT-2 inibitori. Nel secondo contributo la professoressa Hribal riassume i dati relativi a questa classe di molecole, a confronto con un'altra classe di relativamente recente introduzione nell'armamentario

farmacologico del diabetologo, i farmaci inibitori di DPP-IV, mettendo in luce come gli inibitori di SGLT-2 siano da preferire per ridurre il rischio cardiovascolare.

Nell'ultimo contributo la dottoressa Caruso discute le evidenze disponibili relativamente a dulaglutide, una molecola della classe degli agonisti di GLP-1, con particolare attenzione ai risultati dell'innovativo studio REWIND, sottolineando come essi gettino le basi per considerare l'utilizzo di dulaglutide, e di altri farmaci, ad esempio quelli appartenenti alla classe degli inibitori di SGLT-2 ed in particolare empagliflozin, in prevenzione primaria, considerandone l'aggiunta in terapia anche per pazienti diabetici con buon controllo glicemico.

Nella speranza che anche questo numero sia di vostro interesse e rappresenti un utile supporto per la vostra attività, cogliamo l'occasione per augurarvi una Buona Estate!

*Il Board Scientifico*

# Lo scompenso cardiaco in pazienti con e senza diabete mellito: le promesse dei farmaci Sglt2i

Paolo Verdecchia, Fabio Angeli

Fondazione Umbra Cuore e Ipertensione, Struttura Complessa di Cardiologia (P.V.) e Struttura Complessa di Cardiologia e Fisiopatologia Cardiovascolare (F.A.), Ospedale S. Maria della Misericordia, Perugia.

Lo scompenso cardiaco (SC) interessa circa 26 milioni di persone in tutto il mondo (1). Si tratta di una condizione clinica che non solo peggiora drasticamente la qualità di vita (si pensi agli effetti invalidanti della dispnea da sforzo o a riposo, dell'astenia e delle frequenti ospedalizzazioni), ma che si associa ad una mortalità altissima, compresa tra il 40% ed il 50% a 5 anni, superiore a quella di molte neoplasie maligne. Lo SC viene generalmente classificato, sulla base della frazione di eiezione, a frazione di eiezione ridotta ( $\leq 40\%$ ) o conservata ( $>50\%$ ). I pazienti con frazione di eiezione compresa tra il 40% ed il 49%, invece, sono considerati con frazione di eiezione "intermedia". I pazienti con SC sono generalmente affetti da patologie concomitanti come ipertensione arteriosa, obesità, anemia e, come vedremo in seguito, diabete mellito.

## Scompenso cardiaco e diabete mellito: epidemiologia

Negli ultimi anni, molti studi hanno dimostrato una stretta relazione tra lo SC e il diabete mellito. Il diabete mellito di tipo 2, che include oltre il 90% dei pazienti diabetici, affligge oggi circa 400 milioni di persone in tutto il mondo e la sua prevalenza è in aumento. Si stima che nel 2035 circa 592 milioni di persone in tutto il mondo saranno affette da diabete.

Lo studio di Framingham è stato uno dei primi a dimostrare che il rischio di sviluppare SC è maggiore nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici. In particolare, il rischio di SC è di 2 volte maggiore nei pazienti diabetici di sesso maschile e di ben 5 volte maggiore nei pazienti diabetici di sesso femminile (2). Se circa il 10-15% dei soggetti è affetto da diabete nella popolazione generale, il 44% dei soggetti è affetto da diabete

tra coloro che si ricoverano in ospedale per SC (3). Anche nei soggetti con pre-diabete, il rischio di sviluppare SC è del 20-70% superiore ai soggetti non pre-diabetici, sebbene inferiore rispetto ai pazienti diabetici (4).

Il maggior rischio di sviluppare SC nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici è dunque largamente indipendente da altre condizioni potenzialmente confondenti come l'ipertensione arteriosa, l'obesità o la cardiopatia ischemica (che comunque sono da considerarsi mediatori) (2). Si tratterebbe, quindi, di meccanismi patologici specificamente legati al diabete. Non a caso, nel 1972 Rubler e coll hanno coniato il termine "cardiomiopatia diabetica" per descrivere una disfunzione miocardica insorgente in presenza di diabete, ma in assenza di comorbidità (cardiopatia ischemica cronica, ipertensione arteriosa, etc) (5).

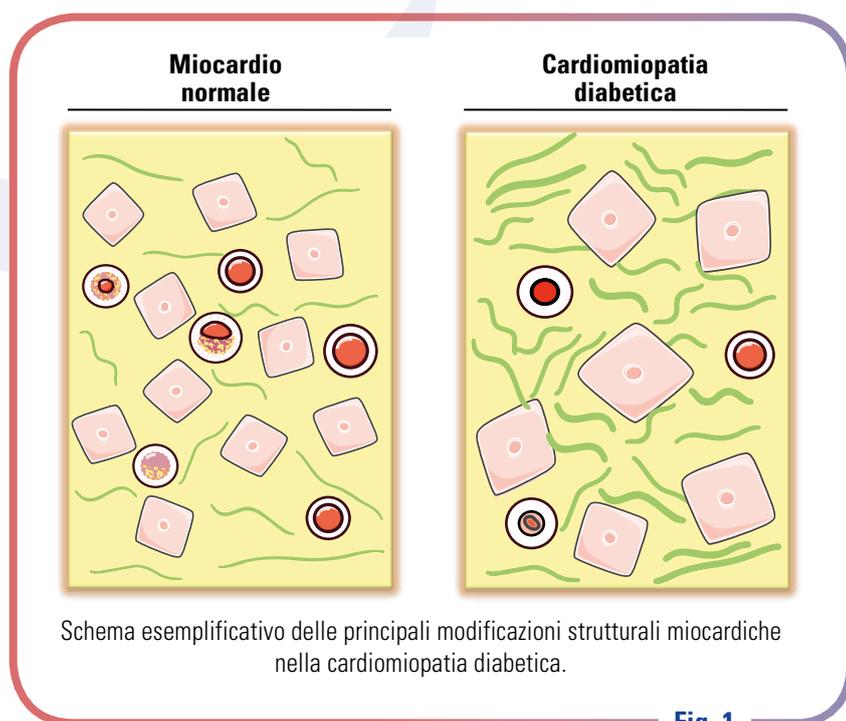


Fig. 1

## Scompenso cardiaco e diabete mellito: meccanismi fisiopatologici

Allo scopo di comprendere meglio le possibili ra-

gioni del maggior rischio di SC nei pazienti diabetici, è bene discutere alcune importanti modificazioni strutturali e funzionali miocardiche tipiche nei pazienti con diabete mellito. Tali alterazioni hanno anche, come vedremo, importanti implicazioni terapeutiche.

La tabella 1 e la figura 1 mostrano alcune modificazioni strutturali miocardiche che possono essere presenti nei pazienti con diabete mellito. L'iperinsulinemia, secondaria alla resistenza insulinica, agisce con meccanismo diretto aumentando la massa dei miociti fino a causare ipertrofia ventricolare sinistra concentrica, che può associarsi a disfunzione contrattile (6). L'aumentata fibrosi interstiziale, dovuta all'accumulo di collagene, contribuisce alla disfunzione contrattile sia in fase diastolica che sistolica. L'accumulo di prodotti avanzati di glicazione, conseguente ad una reazione non-enzimatica del glucosio con proteine e lipidi a livello cellulare ed interstiziale miocardico, può indurre infiammazione ed apoptosi. Peraltro, la disfunzione diastolica può aumentare lo "strain" contrattile degli atri e loro dilatazione, fenomeni possono favorire l'insorgenza di fibrillazione atriale (7).

La tabella 2 mostra alcune modificazioni funzionali miocardiche

che possono precedere la disfunzione miocardica. In particolare, l'accumulo di acidi grassi liberi nei cardiomiociti ("lipotossicità") attiva fenomeni infiammatori (liberazione di proteinasi C e fattore nucleare  $\kappa$ ) che riducono l'effetto facilitante dell'insulina sull'ingresso di glucosio nella cellula. La conseguente carenza intracellulare di glucosio è compensata da un aumento dell'ossidazione degli acidi grassi, tipica del diabete mellito, che a sua volta induce un'eccessiva sintesi di ADP nei mitocondri rispetto alle necessità. L'eccesso di ADP causa, a sua volta, un aumento dei fenomeni di perossidazione e quindi, in ultima analisi, di lesioni cellulari diffuse.

In presenza di SC, l'utilizzazione di glucosio tenderebbe a prevalere su quella degli acidi grassi, ma anche in questo caso la resistenza all'insulina porta ad una minore disponibilità di glucosio per i cardiomiociti (efficacemente definiti, in questa condizione, come "motore con poca benzina"). È interessante notare che, in queste circostanze, un diverso tipo di "benzina" può venire dai corpi chetonici (beta-idrossibutirrato, deidrogenasi 1, etc) che entrano agevolmente nei miociti senza bisogno dell'effetto facilitante dell'insulina, e che sono in grado di produrre cospicue quantità di energia mediante ossidazione (8).

### Modificazioni strutturali miocardiche in pazienti con diabete mellito

Rimodellamento concentrico ed ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro.

Accumulo miocardico di trigliceridi.

Accumulo di collagene e fibrosi nell'interstizio.

Accumulo di prodotti avanzati di glicazione (reazione non-enzimatica del glucosio con una varietà di proteine e lipidi).

Tab. 1

### Modificazioni strutturali miocardiche in pazienti con diabete mellito

Accumulo di acidi grassi liberi nei cardiomiociti ("lipotossicità").

Attivazione di mediatori (Proteinasi C, fattore nucleare  $\kappa$ ) che riducono l'azione dell'insulina.

Eccessiva ossidazione di acidi grassi liberi a seguito della ridotta disponibilità di glucosio.

Eccessiva sintesi di ATP ("disponibilità di energia") rispetto alle necessità.

Eccessiva formazione di ROS "reactive oxygen species" nei mitocondri inducenti stress ossidativo.

Utilizzo dei corpi chetonici come "carburante" alternativo in condizioni di scarsa disponibilità di insulina e acidi grassi.

Tab. 2

### Scompenso cardiaco e diabete mellito: terapia

**Metformina.** La metformina, generalmente considerato farmaco antidiabetico di prima linea, ha mostrato di ridurre il rischio di SC associato al diabete in alcuni studi osservazionali di coorte (9, 10), ma i meccanismi alla base di tale effetto non sono ancora chiari.

**Sulfaniluree.** Per quanto riguarda le sulfaniluree, un vasto studio che ha mostrato un incremento della mortalità con questi farmaci, non ha mostrato un aumento, ma nemmeno una diminuzione, del rischio di SC (10).

**Tiazolidioni.** Per i tiazolidioni, che come è noto possono indurre ritenzione di liquidi ed aumento del peso corporeo, non è nota una relazione diretta con lo SC, sebbene l'attivazione dei PPAR- $\gamma$  possa indurre disfunzione miocardica in modelli sperimentali (11).

**DPP4 inibitori.** Piuttosto controverso è l'effetto dei farmaci inibitori della dipeptidilpeptidasi IV (DPP4 inibitori) sul rischio di SC. Un significativo aumento del rischio di SC è emerso con saxagliptin rispetto al placebo (12), ma non con altri DPP4 inibitori. Al momento attuale, si ritiene che i farmaci DPP4 inibitori non debbano essere considerati farmaci di prima scelta nei pazienti diabetici con SC.

**Insulina.** Sia nello studio ORIGIN (13) che nello studio DEVOTE (14), l'insulina non ha ridotto, ma nemmeno aumentato, il rischio di SC in pazienti diabetici. In una recente vasta analisi cumulativa di studi randomizzati e di popolazione eseguiti in pazienti con SC, l'insulina si è associata ad un aumento significativo per mortalità da tutte le cause e ri-ospedalizzazione per SC (15).

**GLP-1 agonisti.** Altrettanto controversi sono i risultati degli studi con farmaci agonisti del recettore del glucagon-like peptide 1 (GLP-1 agonisti). Nessuna differenza statisticamente significativa nel confronto con placebo in termini di ospedalizzazione per SC è emersa con liraglutide (HR 0,87), exenatide (HR 0,94), albiglutide (HR 0,85, includente anche la morte cardiovascolare) o semaglutide (HR 1,11). In una analisi in 300 pazienti diabetici ospedalizzati per SC, la liraglutide non ha ridotto il rischio di ulteriori riospedalizzazioni o di mortalità (16).

In uno studio eseguito su pazienti diabetici e non diabetici con frazione di eiezione < 45%, la liraglutide non ha mostrato alcun effetto sulla cinesi contrattile (17), e risultati simili sono stati descritti in uno studio con albiglutide (18). Nel complesso, quindi, si ritiene che i farmaci GLP-1 antagonisti non esercitino effetti positivi in termini di prevenzione dello SC, o di controllo delle sue recidive, nei pazienti con diabete mellito.

**SGLT-2 inibitori.** Gli inibitori del co-trasporto sodio-glucosio (SGLT-2 inibitori) sono farmaci che inibiscono i recettori SGLT-2 a livello del tubulo renale prossimale, aumentando l'escrezione urinaria di glucosio. Il glomerulo normale filtra, ogni giorno, circa 180 litri di plasma e 180 grammi di glucosio nel tubulo prossimale. Il 90% del glucosio filtrato viene riassorbito nel primo segmento del tubulo prossimale da un sistema recettoriale ad alta

capacitanza e bassa affinità (recettori SGLT-2), il restante 10% ad un livello più distale del tubulo prossimale da un sistema a bassa capacitanza ed alta affinità (recettori SGLT-1). Funzionalmente, è importante che tutto il glucosio filtrato venga riassorbito, allo scopo di prevenire dannose perdite di energia. Sul versante luminale delle cellule tubulari, a livello dei recettori SGLT-2, il glucosio viene riassorbito attivamente, contro gradiente di concentrazione, insieme al sodio, utilizzando l'energia prodotta da un sistema Na/K/ATP-asi. Una volta penetrato nella cellula, il glucosio viene espulso verso il sangue, attraverso il versante della membrana basale, attraverso i canali GLUT-2 lungo un gradiente di concentrazione. I recettori SGLT-1 sono situati anche nell'intestino (villi intestinali) e nel cuore, ed i recettori SGLT-2 anche nelle cellule del pancreas. Nel paziente diabetico, i recettori SGLT-2 ed i canali GLUT-2 possono essere iper-espressi, con conseguente aumento del riassorbimento di glucosio e mancata comparsa di glicosuria fino a valori di glicemia prossimi a 300 mg/dl.

Il primo farmaco inibitore di questi recettori fu la florizina, abbandonata in quanto, agendo su entrambi i recettori SGLT-1 ed SGLT-2, era malissimo tollerata a livello gastrointestinale (diarrea, dolori addominali).

Esistono attualmente 3 farmaci inibitori selettivi della SGLT-2 (empaglifozin, canaglifozin, dapaglifozin) per i quali sono stati completati studi controllati con placebo, post-marketing, secondo i rigidi criteri dettati dalla Food and Drug Administration (FDA).

**Meccanismo di azione.** I farmaci inibitori della SGLT-2 sono in grado di aumentare l'eliminazione di glucosio con le urine a circa 60-80 mg per giorno. In altri termini, riducono il riassorbimento di glucosio di circa un terzo, nonostante un certo aumento compensatorio del riassorbimento di glucosio dai recettori SGLT-1. L'effetto di questi farmaci richiede una certa integrità del tessuto renale. Questi farmaci sono attualmente controindicati nei pazienti con filtrato glomerulare stimato <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o con clearance della creatinina <60 ml/min.

L'aumentata eliminazione urinaria di glucosio porta ad un bilancio calorico negativo, con calo ponderale medio di 2-3 kg (2/3 circa del calo ponderale è secondario a perdita di grasso). L'effetto diuretico sembra legato sia alla riduzione del riassorbimento di sodio nel tubulo prossimale, sia alla diuresi osmotica, con riduzione finale del volume extra-cellulare (circa il 5-10%).

Nello studio EMPA-REG OUTCOME, la riduzione dell'end-point primario nel gruppo empaglifozin rispetto al gruppo placebo è stata "guidata" da una riduzione del 38% della mortalità per cause cardiovascolari, ma non da una riduzione dell'infarto miocardico né dell'ictus cerebrale. È importante notare che lo studio EMPA-REG OUTCOME, l'empaglifozin ha ridotto significativamente, rispetto al placebo, le ospedalizzazioni per SC (-35%), un effetto di entità simile a quello osservato nel CANVAS PRO-

GRAM con canaglifozin (-33%) e nel DECLARE-TIMI 58 con dapaglifozin (-27%). L'empaglifozin ha anche ridotto la mortalità per tutte le cause (-32%), non ridotta né dal canaglifozin né dal dapaglifozin.

In un recente studio di popolazione (studio EMPRISE) su quasi 19.000 pazienti che avevano iniziato l'empaglifozin tra il 2014 ed il 2016, l'empaglifozin ha ridotto del 50% i nuovi casi di ospedalizzazione per SC rispetto ad un gruppo di controllo, reso omogeneo con tecnica propensity score, trattato con sitagliptin (19).

**Come si spiega la riduzione del rischio di SC?** I meccanismi alla base della riduzione del rischio di SC nei pazienti trattati con farmaci SGLT-2 inibitori sono molteplici e non ancora del tutto noti (tabella 3). Uno schema complessivo, ripreso da *Martens e coll.* (20), è riportato in figura 2.

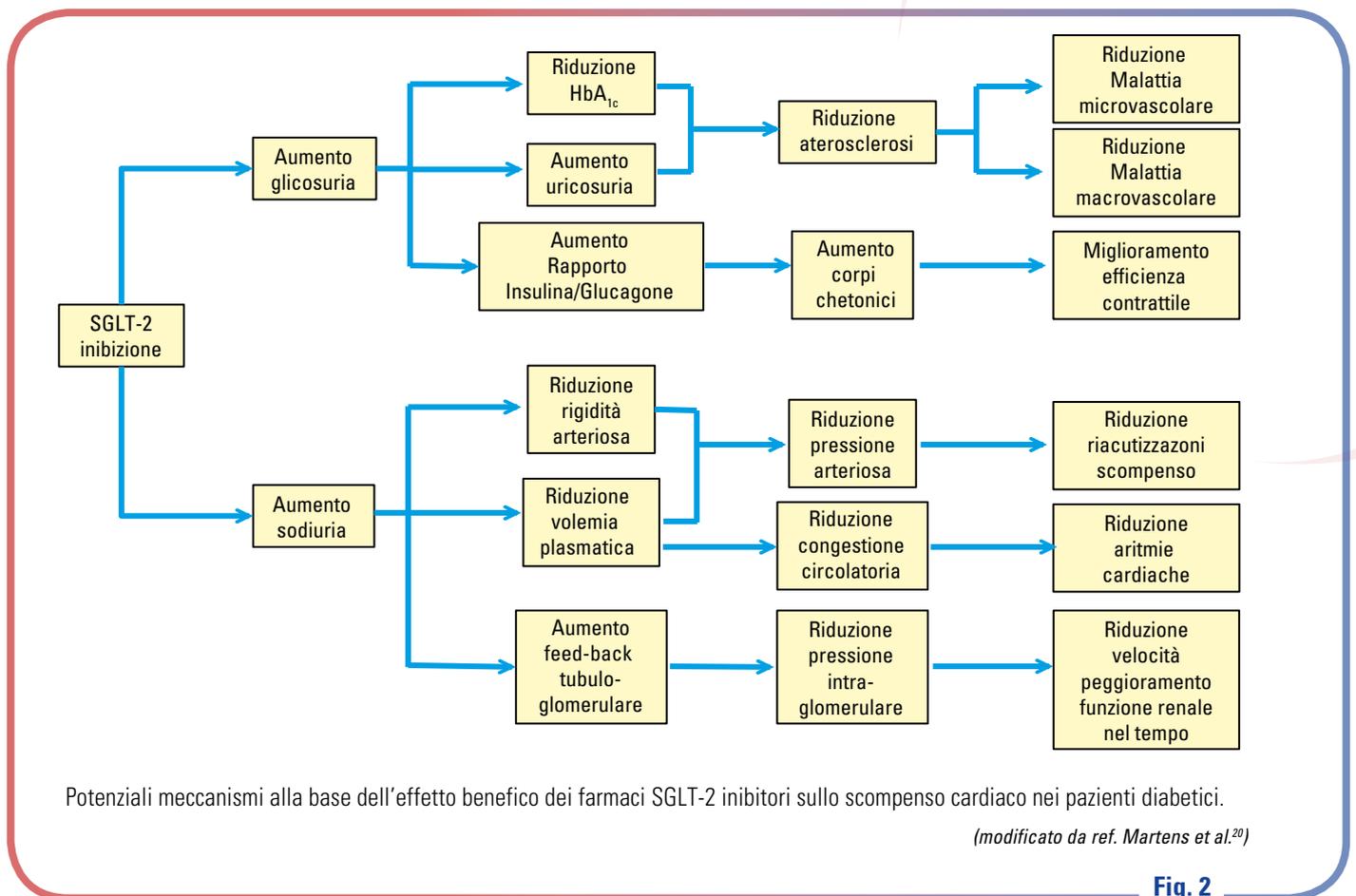
È interessante notare che né l'HbA<sub>1c</sub> basale, né le modificazioni della stessa nel tempo, hanno mostrato un'associazione con il beneficio clinico. Quindi il beneficio non appare strettamente legato alla riduzione della glicemia.

Un possibile meccanismo potrebbe essere rappresentato dalla riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica, riduzio-

ne indotta dalla perdita di sodio e acqua con le urine, dalla contrazione del volume circolante e dal calo ponderale secondario al deficit calorico dovuto all'escrezione di glucosio.

Da notare che l'effetto diuretico dei SGLT-2 inibitori è dovuto in parte all'aumentata escrezione di sodio (che però sembra essere un effetto temporaneo), ed in parte alla perdita di acqua per effetto osmotico. Peraltro, mentre i diuretici tiazidici riducono la potassiemia ed aumentano glicemia ed uricemia, nessuno di questi effetti avversi è ascrivibile ai farmaci SGLT-2 inibitori, nonostante il loro effetto diuretico. In ogni caso, la contrazione della volemia circolante determina una riduzione del pre-carico, e pertanto della pressione di riempimento del ventricolo sinistro, con ovvii effetti benefici in termini di SC.

**Meccanismi renali.** Nei pazienti diabetici non trattati con SGLT-2 inibitori, alla *macula densa* (situata al confine tra il tratto ascendente dell'ansa di Henle ed il tubulo distale) arriva una ridotta quantità di sodio, per l'aumentato riassorbimento di glucosio e sodio nel tubulo prossimale. Questo fenomeno induce, per *feedback tubuloglomerulare*, una spiccata vasodilatazione dell'arteriola afferente, con conseguente iperfiltrazione glomeru-



Potenziati meccanismi alla base dell'effetto benefico dei farmaci SGLT-2 inibitori sullo scompenso cardiaco nei pazienti diabetici.

(modificato da ref. Martens et al.<sup>20</sup>)

Fig. 2

lare che può indurre danni endoteliali glomerulari e proteinuria. Dopo SGLT-2 inibizione, il ridotto riassorbimento di sodio nel tubulo prossimale aumenta la quantità di sodio che arriva alla macula densa. Qui l'eccesso di sodio viene in parte riassorbito grazie alla pompa Na/K, che però richiede, per funzionare, molta energia sotto forma di ATP. Vi è quindi un'aumentata trasformazione di ATP in adenosina, che per secrezione paracrina va a causare vasocostrizione dell'arteriola afferente ("feedback tubuloglomerulare"). Tale vasocostrizione comporta una riduzione della iperfiltrazione, una riduzione della pressione intraglomerulare, ed in una riduzione della proteinuria nell'ordine del 30-40%. Questi meccanismi, in ultima analisi molto "protettivi" sul nefrone, possono giustificare la ridotta progressione dell'insufficienza renale nel tempo. In effetti, in una sotto-analisi dello studio EMPAREG-OUTCOME, l'empagliflozin ha ridotto, rispetto al placebo, la necessità di dialisi del 55%, il raddoppio della creatinina del 44% e la nuova insorgenza di macroalbuminuria del 38% (21).

A livello miocardico, studi animali mostrato che l'empagliflozin inibisce la pompa Na/K, con conseguente riduzione del sodio e del calcio nei miociti, ma con aumento finale del calcio all'interno dei mitocondri. L'aumento del calcio intramitocondriale è particolarmente importante, in quanto attivatore della sintesi di ATP e di potenti meccanismi antiossidanti, in grado di prevenire addirittura la morte improvvisa in modelli animali.

Un ulteriore meccanismo è quello legato ad una maggiore disponibilità di corpi chetonici (beta-idrossibutirrato, deidrogenasi 1, etc), prodotti in maggiore quantità dalla cellule  $\alpha$  del pancreas per effetto diretto di questi farmaci. Come è noto, i corpi chetonici entrano nei miociti senza l'aiuto dell'insulina, e producono energia mediante ossidazione.

### Il futuro

Numerosi studi, specificamente designati per valutare l'efficacia e la tollerabilità dell'empagliflozin e di altri SGLT-2 inibitori in pazienti diabetici e non diabetici con SC sono tuttora in corso. Gli studi EMPERIAL-Preserved (NCT03448406) ed EMPERIAL-Reduced (NCT03448419) stanno valutando le modificazioni del "6-minute walking test" dopo 12 settimane di trattamento con empagliflozin o con placebo in pazienti diabetici di tipo 2, oppure non diabetici, con SC rispettivamente a funzione sistolica conservata o ridotta.

Lo studio EMPIRE-HF (NCT03198585) sta valutando le modificazioni del NT-pro-BNP dopo 90 giorni di trattamento con empagliflozin o con placebo in pazienti diabetici di tipo 2, oppure non diabetici, con SC a funzione sistolica ridotta.

Lo studio EMPEROR-Reduced (NCT03057977) sta studiando, in oltre 3600 pazienti, l'effetto dell'empagliflozin rispetto al placebo sull'insorgenza di morte per causa cardiovascolari o ospedalizzazione per SC in pazienti con SC cronico a funzione sistolica ridotta. Il completamento di questo studio è atteso per il mese di Luglio 2020. Parallelamente, lo studio EMPEROR-Preserved (NCT03057951) sta studiando, in oltre 3600 pazienti, l'effetto dell'empagliflozin rispetto al placebo sull'insorgenza di morte per causa cardiovascolari o ospedalizzazione per SC in pazienti con SC cronico a funzione sistolica conservata. Il completamento di questo studio è atteso per il mese di Novembre 2020.

Tutti questi studi, ed altri in fase di esecuzione o pianificazione, potranno chiarire in maniera definitiva, nel giro di qualche anno, i vari aspetti legati all'efficacia e alla tollerabilità dei farmaci SGLP- inibitori in pazienti con SC con e senza diabete mellito.

### Possibili meccanismi alla base della riduzione del rischio di scompenso cardiaco da parte dei farmaci SGLT-2 inibitori

Aumentata escrezione di sodio ed acqua con le urine, con riduzione del volume circolante

Riduzione del pre-carico, e quindi della pressione di riempimento del ventricolo sinistro

Riduzione della pressione arteriosa

Ridotta velocità di progressione del danno renale ("nefroprotezione")

Aumentato dei corpi chetonici a livello miocardico

Aumento del contenuto di calcio specificamente nei mitocondri

Riduzione globale del contenuto di sodio e calcio nei miociti

Tab. 3

**BIBLIOGRAFIA**

1. Writing Group M, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Despres JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jimenez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler ER, 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW, Turner MB, American Heart Association Statistics C, Stroke Statistics S. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:e38-360.
2. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*. 1979;241:2035-2038.
3. Echouffo-Tcheugui JB, Xu H, DeVore AD, Schulte PJ, Butler J, Yancy CW, Bhatt DL, Hernandez AF, Heidenreich PA, Fonarow GC. Temporal trends and factors associated with diabetes mellitus among patients hospitalized with heart failure: Findings from Get With The Guidelines-Heart Failure registry. *Am Heart J*. 2016;182:9-20.
4. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Hardarson T, Malmberg K, Sigurdsson G, Thorgeirsson G, Gudnason V, Ryden L. Glucose abnormalities and heart failure predict poor prognosis in the population-based Reykjavik Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2005;12:465-471.
5. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol*. 1972;30:595-602.
6. Verdecchia P, Reboldi G, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Telera MP, Santeusano F, Porcellati C, Brunetti P. Circulating insulin and insulin growth factor-1 are independent determinants of left ventricular mass and geometry in essential hypertension. *Circulation*. 1999;100:1802-1807.
7. Bonapace S, Valbusa F, Bertolini L, Zenari L, Canali G, Molon G, Lanzoni L, Cecchetto A, Rossi A, Mantovani A, Zoppini G, Barbieri E, Targher G. Early impairment in left ventricular longitudinal systolic function is associated with an increased risk of incident atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2017;31:413-418.
8. Aubert G, Martin OJ, Horton JL, Lai L, Vega RB, Leone TC, Koves T, Gardell SJ, Kruger M, Hoppel CL, Lewandowski ED, Crawford PA, Muoio DM, Kelly DP. The Failing Heart Relies on Ketone Bodies as a Fuel. *Circulation*. 2016;133:698-705.
9. Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, Cameron CB, Stanifer JW, Mock CK, Wang X, Tang S, Nagi A, Kosinski AS, Williams JW, Jr. Clinical Outcomes of Metformin Use in Populations With Chronic Kidney Disease, Congestive Heart Failure, or Chronic Liver Disease: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2017;166:191-200.
10. Hippisley-Cox J, Coupland C. Diabetes treatments and risk of heart failure, cardiovascular disease, and all cause mortality: cohort study in primary care. *BMJ*. 2016;354:i3477.
11. Son NH, Park TS, Yamashita H, Yokoyama M, Huggins LA, Okajima K, Homma S, Szabolcs MJ, Huang LS, Goldberg IJ. Cardiomyocyte expression of PPARgamma leads to cardiac dysfunction in mice. *J Clin Invest*. 2007;117:2791-2801.
12. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I, Committee S-TS, Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317-1326.
13. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pratley RE, Haahr PM, Lange M, Brown-Frandsen K, Moses A, Skibsted S, Kvist K, Buse JB, Group DS. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:723-732.
14. Gerstein HC, Jung H, Ryden L, Diaz R, Gilbert RE, Yusuf S, Investigators O. Effect of Basal Insulin Glargine on First and Recurrent Episodes of Heart Failure Hospitalization: The ORIGIN Trial (Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention). *Circulation*. 2018;137:88-90.
15. Cosmi F, Shen L, Magnoli M, Abraham WT, Anand IS, Cleland JG, Cohn JN, Cosmi D, De Berardis D, Dickstein K, Franzosi MG, Gullestad L, Jhund PS, Kjekshus J, Kober L, Lepore V, Lucisano G, Maggioni AP, Masson S, McMurray JVV, Nicolucci A, Petrarolo V, Robusto F, Staszewsky L, Tavazzi L, Teli R, Tognoni G, Wikstrand J, Latini R. Treatment with insulin is associated with worse outcome in patients with chronic heart failure and diabetes. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:888-895.
16. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, Oliveira GH, Cole R, Mann DL, Whellan DJ, Kiernan MS, Felker GM, McNulty SE, Anstrom KJ, Shah MR, Braunwald E, Cappola TP, Network NHFCR. Effects of Liraglutide on Clinical Stability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316:500-508.
17. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, Tougaard RS, Nielsen R, Hanselmann A, Nilsson B, Moller JE, Hjort J, Rasmussen J, Boesgaard TW, Schou M, Videbaek L, Gustafsson I, Flyvbjerg A, Wiggers H, Tarnow L. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:69-77.
18. Lepore JJ, Olson E, Demopoulos L, Haws T, Fang Z, Barbour AM, Fossler M, Davila-Roman VG, Russell SD, Gropler RJ. Effects of the Novel Long-Acting GLP-1 Agonist, Albiglutide, on Cardiac Function, Cardiac Metabolism, and Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2016;4:559-566.
19. Paterno E, Pawar A, Franklin JM, Najafzadeh M, Deruaz-Luyet A, Brodoviz KG, Sambevski S, Bessette LG, Santiago Ortiz AJ, Kulldorff M, Schneeweiss S. Empagliflozin and the Risk of Heart Failure Hospitalization in Routine Clinical Care. *Circulation*. 2019;139:2822-2830.
20. Martens P, Mathieu C, Verbrugge FH. Promise of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure: Diabetes and Beyond. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017;19:23.
21. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Matthias M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B, Investigators E-RO. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:323-334.

# Inibitori di SGLT-2 ed inibitori di DPP-IV a confronto

Marta Letizia **Hribal**

Professore Associato MED/49 Università Magna Graecia di Catanzaro

Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di mortalità nei soggetti affetti da diabete di tipo 2 (T2D); per tale ragione uno dei più importanti obiettivi del trattamento della patologia diabetica è costituito dalla riduzione del rischio cardiovascolare (CV). L'armamentario terapeutico a disposizione del diabetologo è fortunatamente ampio e costituito da diverse classi di farmaci con ottimi profili di sicurezza ed efficacia, che consentono di trattare, anche contemporaneamente, diversi aspetti della malattia diabetica, andando ad agire sulle molteplici vie patogenetiche coinvolte (1). Tra i farmaci di più recente introduzione sul mercato, attualmente consigliati dalle linee guida delle società scientifiche come farmaci di seconda linea, troviamo gli inibitori di DPP-IV e gli inibitori di SGLT-2 (1). Queste due classi di farmaci sono di particolare interesse in quanto le formulazioni disponibili (singola somministrazione giornaliera e combinazioni a dose fissa) e il fatto che si tratti di farmaci da assumere per via orale li rendono graditi ai pazienti, con effet-

ti positivi sull'aderenza terapeutica (2). Negli ultimi anni sono stati condotti numerosi ampi trial volti a valutare l'efficacia di queste due classi di farmaci sul controllo glicemico e la loro sicurezza sia da un punto di vista CV che a livello renale; i cui risultati saranno riassunti nei paragrafi a seguire.

## INIBITORI DI DPP-IV

Alla data di redazione del presente commento (Luglio 2019) sono stati pubblicati i dati di 4 trials volti a valutare la sicurezza CV e renale di molecole appartenenti a questa classe di farmaci (3-6); i risultati di un quinto studio, denominato CAROLINA, l'unico nel quale l'inibitore di DPP-IV è stato confrontato con un comparatore attivo, sono stati presentati per la prima volta al congresso dell'American Diabetes Association tenutosi a Giugno negli USA e non sono ancora interamente disponibili (7). Le principali caratteristiche degli studi condotti con inibitori di DPP-IV sono riassunti in Tabella 1.

**Cardiovascular Outcome Trial con inibitori di DPP-IV**

Trial	N° pazienti	Intervento	Popolazione	Outcome primario
TECOS	14671	Sitagliptin vs placebo	T2D, HbA1c 6.5-8%, età ≥ 50 anni, storia di CVD	Mortalità CV, infarto miocardico non fatale, angina instabile, stroke non fatale
SAVOR-TIMI53	16492	Saxagliptin vs placebo	T2D, HbA1c 6.5-12%, storia di CVD o alto rischio CV	Mortalità CV, infarto del miocardio non fatale o stroke non fatale
EXAMINE	5380	Alogliptin vs placebo	T2D; sindrome coronarica acuta entro 15-90 giorni dalla randomizzazione	Mortalità CV, infarto del miocardio non fatale o stroke non fatale
CARMELINA	6979	Linagliptin vs placebo	T2D; storia di CVD o alto rischio CV e/o malattia renale cronica	Mortalità CV, infarto del miocardio non fatale o stroke non fatale
CAROLINA	6033	Linagliptin vs glimepiride	T2D; HbA1c 6.5-8.5%; età 40-85 anni; storia di CVD o alto rischio CV.	Mortalità CV, infarto miocardico non fatale, angina instabile, stroke non fatale

**T2D:** diabete mellito tipo 2; **CV:** cardiovascolare; **CVD:** malattia cardiovascolare.

**Tab. 1**

Globalmente, la valutazione dei dati consente di concludere che gli inibitori di DPP-IV hanno un effetto neutro in termini di sicurezza CV; nonostante i risultati dello studio SAVOR-TIMI, con saxagliptin, ed EXAMINE, con alogliptin, avessero mostrato un aumento del numero di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco. Tale aumento, che comunque raggiungeva la significatività statistica solamente nel primo dei due studi, non è stato al contrario riscontrato in nessuno degli studi condotti con altre molecole della classe né è stato confermato da successive meta-analisi.

È quindi possibile che ci sia una differenza in termini di sicurezza CV tra le molecole della classe così come non è possibile escludere che l'incremento di ospedalizzazioni osservato nel SAVOR-TIMI e nell'EXAMINE sia stato casuale e non correlato ai farmaci in questione.

Se da un lato quindi i dati ad oggi disponibili, che saranno ulteriormente rafforzati quando verranno pubblicati i risultati dello studio CAROLINA, confermano la sicurezza e l'efficacia degli inibitori di DPP-IV, essi non mostrano alcun effetto protettivo, contrariamente a quanto si sarebbe potuto ipotizzare basandosi sulle conoscenze fisiopatologiche sui meccanismi d'azione del GLP-1, nonché sui risultati di alcuni studi clinici di fase II e III (9). Questo apparente contrasto può essere spiegato ricordando che i CVOT di sicurezza sono disegnati per escludere, in tempi rapidi e con la necessaria solidità statistica, possibili effetti negativi dei farmaci; per tali ragioni, i soggetti reclutati sono abitualmente ad elevato rischio CV e nella maggioranza in prevenzione secondaria.

La dimostrazione di un eventuale effetto protettivo potrebbe richiedere tempi più lunghi e potrebbe essere più facile da evidenziare in soggetti in prevenzione primaria anziché in pazienti in cui il danno d'organo è già conclamato.

### INIBITORI DEGLI SGLT-2

Gli inibitori del trasportatore renale SGLT-2 sono la classe di farmaci di più recente introduzione nell'arsenale terapeutico per il trattamento del diabete di tipo 2 e sono anche la classe che ha mostrato ad oggi gli effetti più interessanti da un punto di vista di sicurezza CV. I dati dei 3 studi attualmente conclusi (10-12), riassunti in tabella 2, suggeriscono infatti che questa classe di farmaci possa esercitare un'azione protettiva, riducendo mortalità e morbilità CV. Questo effetto è particolarmente evidente nello studio EMPA REG nel quale l'aggiunta di empagliflozin alla terapia preesistente determinava una riduzione del 14 % dell'outcome composito primario (Mortalità CV, infarto del miocardio non fatale o stroke non fatale) con un HR pari a 0,86 (95%CI: 0.740.99, P=0.04 per la superiorità); il maggior contributo a tale riduzione era dato proprio dalla riduzione della mortalità CV che raggiungeva il 38% (HR: 0.62, 95%CI: 0.49-0.77, P<0.001) (Fig.1 A). Empagliflozin determinava inoltre una riduzione della mortalità per tutte le cause (-32%; HR: 0.68, 95%CI: 0.570.82, P<0.001) (Fig.1 B), nonché del rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco (-35%; HR: 0.65, 95%CI: 0.500.85, P=0.002) (Fig.1C). Da notare, come evidenziato dalle frecce in fig.1, come l'effetto del trattamento fosse estremamente rapido ed evidente già dopo poche settimane (10).

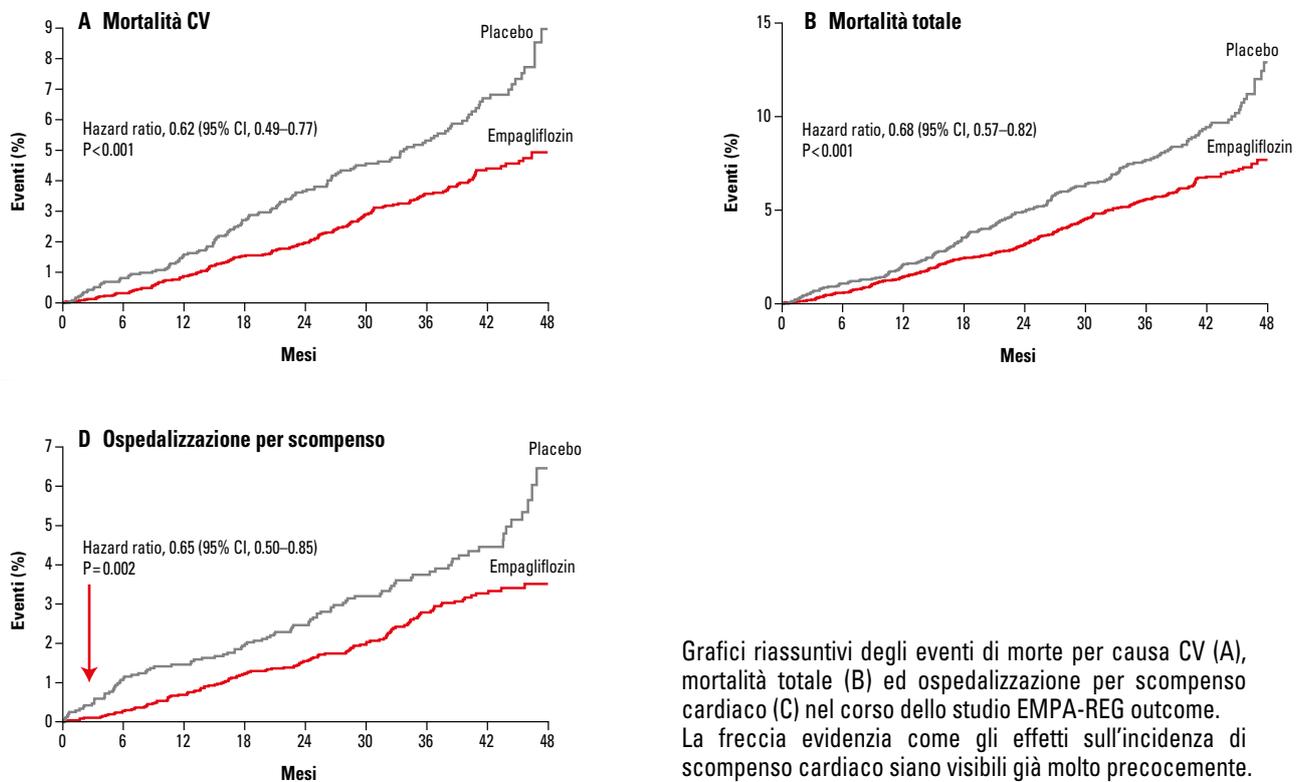
I dati degli altri due studi pur confermando l'assoluta sicurezza CV delle molecole utilizzate e soddisfacendo quindi pienamente gli obiettivi per i quali erano stati disegnati; non mostrano effetti altrettanto significativi in termini di protezione CV portando ad ipotizzare che possano esistere differenze tra le molecole della classe basate su un differente meccanismo d'azione. È interessante anche sottolineare che l'ultimo dei 3 studi il DECLARE-TIMI ha reclutato anche soggetti in prevenzione primaria e quindi con un rischio CV inferiore rispetto alle popolazioni degli

**Cardiovascular Outcome Trial con inibitori di SGLT-2**

Trial	N° pazienti	Intervento	Popolazione	Outcome primario
EMPA-REG OUTCOME	7020	Empagliflozin 10 mg vs empagliflozin 25 mg vs placebo	T2D; età ≥18 anni; HbA1c 7.0–10.0% (7.0–9.0% drug naïve); malattia CVD o alto rischio CV	Mortalità CV, infarto del miocardio non fatale o stroke non fatale
DECLARE-TIMI 58	17150	Dapagliflozin vs placebo	T2D; età ≥40 anni; alto rischio CV	Mortalità CV, infarto del miocardio non fatale o stroke non fatale
CANVAS	10142	Canagliflozin vs placebo	T2D, malattia CVD o alto rischio CV	Mortalità CV, infarto del miocardio non fatale o stroke non fatale

**T2D:** diabete mellito tipo 2; **CV:** cardiovascolare; **CVD:** malattia cardiovascolare.

**Tab. 2**



Grafici riassuntivi degli eventi di morte per causa CV (A), mortalità totale (B) ed ospedalizzazione per scompenso cardiaco (C) nel corso dello studio EMPA-REG outcome. La freccia evidenzia come gli effetti sull'incidenza di scompenso cardiaco siano visibili già molto precocemente.

Fig. 1

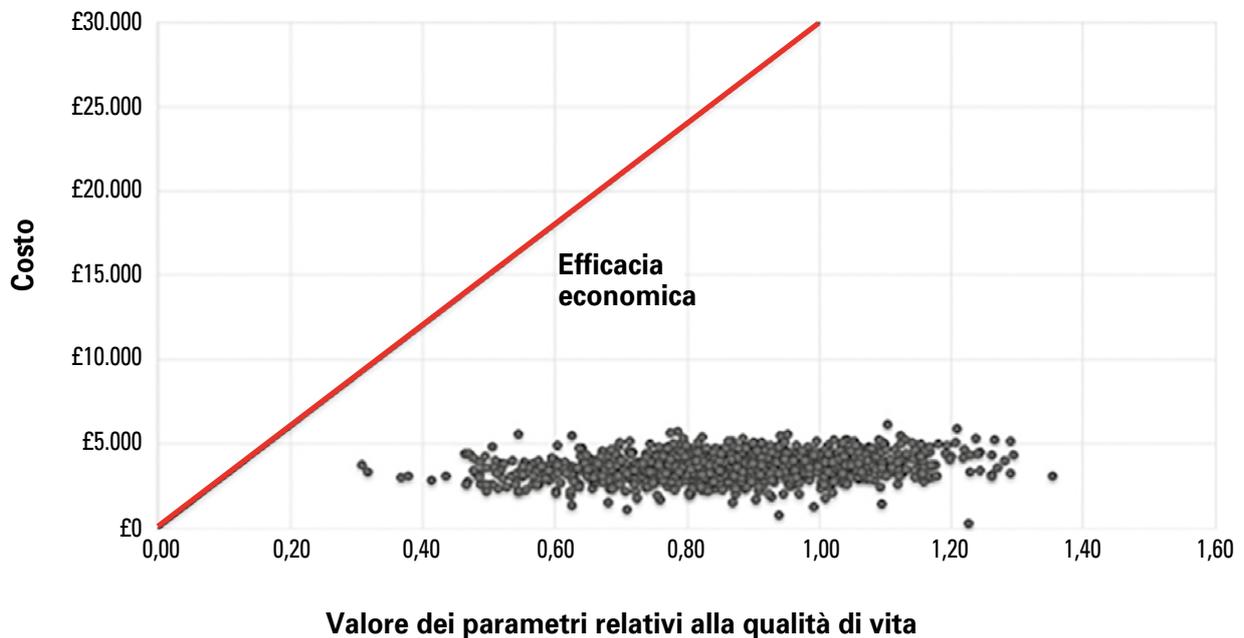
altri due studi e questo potrebbe in parte spiegare il fatto che non è stata osservata una riduzione significativa dell'outcome primario (12). È tuttavia da notare che l'effetto protettivo degli inibitori di SGLT-2 ha trovato conferma anche in un ampio studio real-world, il CVD Real, uno studio osservazionale retrospettivo, in cui il trattamento con tutti i farmaci della classe (dapagliflozin, empagliflozin, ipragliflozin, canagliflozin, tofogliflozin, e luseogliflozin) era associato ad una significativa riduzione della mortalità cardiovascolare (HR: 0.51, 95%CI: 0.37-0.70, P<0.001), della ospedalizzazione per scompenso cardiaco (HR: 0.64, 95%CI: 0.50-0.82, P=0.001), e dell'incidenza di infarto del miocardio (HR: 0.81, 95%CI: 0.74-0.88, P<0.001) e stroke (HR: 0.68, 95% CI: 0.55-0.84, P<0.001) rispetto ai trattamenti con altri farmaci ipoglicemizzanti (13).

Un ultimo vantaggio, frequentemente trascurato per la poca abitudine dei clinici a considerare aspetti di economia sanitaria, dell'utilizzo dei farmaci appartenenti alla classe degli SGLT-2 inibitori è che la riduzione degli eventi CV e renali si riflette in una riduzione della spesa sanitaria. Un recente studio ha applicato un modello matematico di simulazione basandosi sui dati dello studio EMPA-REG e sulle informazioni relative alle specifiche voci di spesa sanitaria nel Regno Unito ed ha dimostrato che la terapia con Empagliflozin risultava in un significativo risparmio se si correggeva la spesa effettiva per l'effetto sulla qualità di vita (14, Fig.2). Tale

risparmio andava inoltre ad aumentare all'aumentare degli anni di trattamento. Se i dati crudi possono senz'altro essere diversi nei diversi paesi, alla luce delle differenti organizzazioni sanitarie e del differente costo dei farmaci, è però estremamente plausibile che il risultato sia valido in paesi diversi dall'Inghilterra e questa informazione dovrebbe essere tenuta presente da decisori sanitari che volessero attuare una politica vantaggiosa a lungo termine per l'economia del paese oltre che per la salute della popolazione.

### CONFRONTO TRA LE DUE CLASSI DI FARMACI

Il meccanismo d'azione delle due classi di farmaci considerate è differente; entrambe le classi mostrano una buona efficacia, in particolare in soggetti con valori iniziali di emoglobina glicosilata elevati ed entrambe possono essere utilizzate in modo efficace e sicuro in combinazione con la metformina, che rimane, in base alle linee guida delle principali società scientifiche, il farmaco di prima linea per il trattamento del diabete di tipo 2, e con altre terapie ipoglicemizzanti orali. I principali benefici ed i rischi ai quali è opportuno prestare attenzione nei soggetti in terapia con i farmaci delle due classi sono riassunti in fig.3. In termini di sicurezza CV, nonostante globalmente gli inibitori di DPP-IV possano essere considerati sicuri, nessuna molecola della classe ha mostrato gli effetti protettivi che sono invece stati osservati per gli inibitori di



Rappresentazione dell'efficacia economica del trattamento con empagliflozin, calcolata tenendo conto del costo sanitario in UK e dei parametri relativi alla qualità di vita.

Fig. 2

SGLT-2. Rimane inoltre ancora non risolto il dubbio che per alcune molecole di questa classe possa esserci un'associazione con un aumento del rischio di scompenso cardiaco. Di notevole interesse da questo punto di vista saranno i risultati dello studio EMPRISE, non ancora concluso, ma per il quale sono in corso di

pubblicazione risultati ad interim che mostra come l'utilizzo di empagliflozin in una popolazione real world, con e senza precedenti eventi CV, sia associato ad una riduzione dell'incidenza di scompenso cardiaco rispetto all'utilizzo dell'inibitore di DPP-IV, sitagliptin (15).

**Inibitori DPP-IV**

**Inibitori SGLT-2**

Effetti positivi

Possibili rischi

Effetti positivi

Possibili rischi

 ↓ HbA1c	 Pancreatite	 ↓ HbA1c	 Chetosi
 ↔ Rischio CV	 Scompenso	 ↓ Mortalità Rischio CV	 Correzione dosaggio AKI
 ↔ <b>Peso</b>	 Correzione dosaggio	 ↓ <b>Peso</b>	 Rischio di fratture (dapa e cana)?
 ↓ ACR	 Dolori articolari	 Effetto protettivo a livello renale	

Fig. 3

## BIBLIOGRAFIA

1. Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito, SID-AMD, 2018 <http://www.siditalia.it/clinica/standard-di-cura-amd-sid>
2. Lamos EM, Hedrington M, Davis SN. An update on the safety and efficacy of oral anti diabetic drugs: DPP-4 inhibitors and SGLT-2 inhibitors. *Exp Opin on Drug Safety*, 2019
3. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 369: 1327–35, 2013
4. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 373: 232-42, 2015
5. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 369: 1317–26, 2013
6. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, 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* 321:69-79, 2019
7. Full data from CAROLINA outcome trial <https://www.boehringer-ingenheim.com/press-release/CAROLINA-full-data>
8. Li L, Li S, Deng K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ* 352:i610, 2016
9. Monami M, Ahrén B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 15:112–120, 2013
10. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 373:2117-28, 2015
11. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 377:644-657, 2017
12. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. The design and rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)-TIMI 58. *Trial*. *Am Heart J*. 200:83–89, 2018
13. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, et al. Lower Cardiovascular Risk Associated with SGLT-2i in >400,000 Patients: The CVD-REAL 2 Study. *J Am Coll Cardiol*.71:2628-39, 2018
14. Kansal A, Reifsnider OS, Proskorovsky I, Zheng Y, Pfarr E, George JT, Kandaswamy P, Ruffolo A. Cost-effectiveness analysis of empagliflozin treatment in people with type 2 diabetes and established cardiovascular disease in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetic Med* 00:1-9, 2019
15. Paterno E, Pawar A, Franklin JM et al. Empagliflozin and the Risk of Heart Failure Hospitalization in Routine Clinical Care: A First Analysis from the Empagliflozin Comparative Effectiveness and Safety (EMPRISE) Study. *Circulation*, 2019

# Novità nella gestione del diabete mellito tipo 2: il contributo di dulaglutide

Irene Caruso, Francesco Giorgino

Università degli studi di Bari Aldo Moro.

Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi. Università degli Studi di Bari Aldo Moro.

## Abstract

Circa la metà dei pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 non raggiunge il target glicemico, in gran parte per ridotta aderenza alla terapia. Allo scopo di migliorare questo aspetto, negli ultimi anni l'armamentario terapeutico del diabetologo è stato notevolmente ampliato, annoverando farmaci più efficaci, sicuri e maneggevoli. A fronte di questa istanza, sono state sviluppate molecole somministrabili solo una volta alla settimana con dispositivi di iniezione progressivamente più pratici. Le evidenze raccolte dall'immissione in commercio hanno evidenziato che la prescrizione di dulaglutide è stata associata ad una maggiore aderenza e persistenza al trattamento rispetto ai farmaci della stessa classe, comprese le alternative monosettimanali, individuando in questa molecola una risorsa preziosa per ottenere il controllo glicemico in una percentuale più ampia di pazienti diabetici. Inoltre, la terapia con dulaglutide ha un profilo di sicurezza sovrapponibile agli altri GLP-1RA e numerose evidenze suggeriscono un effetto benefico epatico e renale.

Inoltre, i risultati dello studio REWIND, condotto con dulaglutide, hanno dimostrato per la prima volta che la terapia con un agonista del recettore del GLP-1 (GLP-1RA) era associata ad un beneficio cardiovascolare consistente anche in pazienti in prevenzione primaria. Quindi, il dibattito circa il ruolo dei GLP-1RA nella protezione cardiovascolare ed il momento più opportuno per introdurli in terapia per intercettare lo sviluppo delle complicanze del diabete è nuovamente aperto.

Dulaglutide risulta uno strumento fondamentale di cui il diabetologo può disporre per affrontare sia l'iperglicemia che l'aumento del rischio cardiovascolare, problematiche principali della gestione della malattia.

## Introduzione

I pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 (DMT2) presentano un eccesso di rischio di morte e patologie cardiovascolari (CV) pari a 2-4 volte quello della popolazione generale (1). Un recente studio di coorte svedese ha mostrato che, pur in presenza di un ottimo controllo dei principali fattori di rischio, la probabilità di morte e di patologie CV, sebbene molto ridotta, non risultava completa-

mente annullata soprattutto nei pazienti più giovani (1). In questo studio, il compenso glicemico scadente è stato ritenuto il fattore più fortemente associato al rischio di ictus o infarto del miocardio (1). Tuttavia, i trial che hanno indagato l'effetto del controllo glicemico intensivo sull'incidenza degli eventi avversi CV maggiori (MACE) non sono stati incoraggianti (2).

Gli studi di sicurezza CV (CVOT) richiesti dalla FDA per l'approvazione di nuovi farmaci antidiabete hanno imprevedibilmente rivoluzionato le conoscenze in quest'ambito, tanto che le raccomandazioni cliniche internazionali attualmente promuovono l'utilizzo preferenziale degli agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1RA) e degli inibitori di SGLT-2 come farmaci di seconda linea per i pazienti con malattia aterosclerotica conclamata. Ad oggi, i risultati dell'innovativo studio REWIND (3) spingono la comunità scientifica a rivalutare le opinioni finora espresse, prospettando la possibilità di utilizzare preferenzialmente dulaglutide, o più in generale la classe dei GLP-1RA, anche in pazienti in prevenzione primaria.

## Caratteristiche clinico-farmacologiche di dulaglutide

Approvata nel 2014, dulaglutide è costituita da due catene amminoacidiche unite da ponti disolfuro, ciascuna analoga per il 90% al GLP-1, legate ad una forma modificata del frammento c (Fc) dell'immunoglobulina umana IgG4 (4). Quest'ultimo aumenta le dimensioni della molecola e rappresenta la principale modifica strutturale attraverso cui è stata prolungata l'emivita del farmaco, consentendone la somministrazione mono-settimanale (4). Infatti, l'emivita di dulaglutide è di circa 90 ore, determinando il raggiungimento dello steady state già dopo la seconda dose settimanale (4). Dulaglutide determina un incremento della capacità secretoria delle cellule  $\beta$  del pancreas, senza importanti effetti sulla sensibilità insulinica, e una riduzione significativa sia della glicemia a digiuno che post-prandiale (4). Inoltre, induce un rallentamento dello svuotamento gastrico la cui entità si riduce con le dosi successive (4).

## Aderenza e tollerabilità del trattamento con dulaglutide

Circa la metà dei pazienti affetti da DMT2 non raggiunge un controllo glicemico adeguato, spesso per ridotta aderenza al trat-

tamento (5), con conseguente incremento di ospedalizzazioni, complicanze del diabete, mortalità e spesa sanitaria (6). Numerosi questionari individuano l'efficacia, la frequenza di somministrazione e gli eventi avversi fra i principali determinanti della compliance dei pazienti ad un trattamento (6).

La terapia con dulaglutide 1.5 mg è stata associata ad una maggiore riduzione dell'HbA1c rispetto a metformina, sitagliptin e insulina glargine (5). Rispetto agli altri GLP-1RA, l'efficacia di dulaglutide 1,5 mg è risultata superiore a quella di exenatide bis in die (BID), sovrapponibile a quella di liraglutide (5) (Figura 1) ed inferiore a quella di semaglutide (6). Infatti, quest'ultima ha determinato una riduzione media dell'HbA1c al termine dello studio del -0,40% in più rispetto a dulaglutide ( $p > 0.0001$ ) e anche una superiorità nella riduzione del peso corporeo (-3,55 kg con semaglutide 1 mg vs. dulaglutide 1,5 mg,  $p > 0.0001$ ) (7), indipendentemente dai livelli basali di compenso glicemico (8) e BMI (9). Nonostante la diversa efficacia, non sono state rilevate differenze fra semaglutide e dulaglutide in termini di migliora-

mento nella percezione del proprio stato di salute (10).

In relazione alla frequenza di somministrazione, studi retrospettivi americani ed europei hanno supportato la maggiore aderenza e persistenza alle formulazioni mono-settimanali rispetto a quelle giornaliere dei GLP-1RA (10). Infatti, evidenze real-world italiane (11) e statunitensi (12-14) hanno evidenziato che, fino ad 1 anno di terapia, i pazienti che avevano assunto dulaglutide mostravano una migliore aderenza e persistenza rispetto a coloro a cui erano stati prescritti lixisenatide, exenatide BID, liraglutide ed exenatide LAR. È interessante notare che, indipendentemente dal farmaco utilizzato, l'efficacia clinica era superiore nei pazienti con la maggiore aderenza al trattamento (12).

Analogamente agli altri GLP-1RA, il profilo di sicurezza di dulaglutide è prevalentemente caratterizzato dagli eventi avversi gastrointestinali (GI) (5), che si verificano più frequentemente nelle prime settimane, per poi ridursi gradualmente entro il primo mese di terapia, mentre tali eventi si possono osservare fino a un periodo di 6-8 settimane per exenatide BID e LAR e 6-12

### Efficacia di dulaglutide negli studi AWARD-1-5

Studio/Trattamento LSM (SE)	N	variazione HbA1c (%)	variazione HbA1c (mmol/mol)	variazione glicemia a digiuno (mmol/l)	% di pazienti che hanno raggiunto il target HbA1c < 7% (53,0 mmol/mol)	% di pazienti che hanno raggiunto il target HbA1c < 6,5% (47,5 mmol/mol)	variazione del peso corporeo (kg)
<b>AWARD-1</b> (dulaglutide vs, exenatide BID; in aggiunta a pioglitazone e metformina) [52 settimane]							
Dulaglutide 1,5 mg	279	-1,36 (0,08) <sup>††</sup>	-14,9 (0,9) <sup>††</sup>	-2,1 (0,2) <sup>##</sup>	71 <sup>##</sup>	57 <sup>##</sup>	-1,1 (0,4)
Dulaglutide 0,75 mg	280	-1,07 (0,08) <sup>††</sup>	-11,7 (0,9) <sup>††</sup>	-1,6 (0,2) <sup>#</sup>	59 <sup>#</sup>	48 <sup>##</sup>	0,4 (0,4) <sup>#</sup>
Exenatide	276	-0,80 (0,08)	-8,8 (0,9)	-1,1 (0,2)	49	35	-0,8 (0,4)
<b>AWARD-2</b> (dulaglutide vs, insulina glargine; in aggiunta a glimepiride e metformina) [78 settimane]							
Dulaglutide 1,5 mg	273	-0,90 (0,07) <sup>††</sup>	-9,8 (0,8) <sup>††</sup>	-1,1 (0,2) <sup>#</sup>	49 <sup>##</sup>	28 <sup>##</sup>	-2,0 (0,3) <sup>##</sup>
Dulaglutide 0,75 mg	272	-0,62 (0,07) <sup>†</sup>	-6,8 (0,8) <sup>†</sup>	-0,6 (0,2) <sup>##</sup>	34	22	-1,5 (0,3) <sup>##</sup>
Insulin Glargine	262	-0,59 (0,07)	-6,5 (0,8)	-1,6 (0,2)	31	17	1,3 (0,3)
<b>AWARD-3</b> (dulaglutide in monoterapia vs, metformina) [52 settimane]							
Dulaglutide 1,5 mg	269	-0,70 (0,07) <sup>††</sup>	-7,7 (0,8) <sup>††</sup>	-1,6 (0,2) <sup>#</sup>	60 <sup>#</sup>	42 <sup>##</sup>	-1,9 (0,3)
Dulaglutide 0,75 mg	270	-0,55 (0,07) <sup>†</sup>	-6,0 (0,8) <sup>†</sup>	-1,0 (0,2)	53	35	-1,1 (0,3) <sup>#</sup>
Metformin	268	-0,51 (0,07)	-5,6 (0,8)	-1,2 (0,2)	48	28	-2,2 (0,3)
<b>AWARD-4</b> (dulaglutide vs, insulina glargine; in aggiunta a insulina lispro + metformina) [52 settimane]							
Dulaglutide 1,5 mg	295	-1,48 (0,08) <sup>††</sup>	-16,2 (0,9) <sup>††</sup>	0,1 (0,2) <sup>##</sup>	59 <sup>#</sup>	37	-0,4 (0,3) <sup>##</sup>
Dulaglutide 0,75 mg	293	-1,42 (0,08) <sup>††</sup>	-15,5 (0,9) <sup>††</sup>	0,4 (0,2) <sup>##</sup>	56	35	0,9 (0,3) <sup>##</sup>
Insulin Glargine	296	-1,23 (0,08)	-13,5 (0,9)	-1,0 (0,2)	49	30	2,9 (0,3)
<b>AWARD-5</b> (dulaglutide vs, sitagliptin) [104 settimane]							
Dulaglutide 1,5 mg	304	-0,99 (0,06) <sup>††</sup>	-10,8 (0,7) <sup>††</sup>	-2,0 (0,2) <sup>††</sup>	54 <sup>##</sup>	39 <sup>##</sup>	-2,9 (0,3) <sup>##</sup>
Dulaglutide 0,75 mg	302	-0,71 (0,07) <sup>††</sup>	-7,8 (0,8) <sup>††</sup>	-1,4 (0,2) <sup>††</sup>	45 <sup>##</sup>	24 <sup>##</sup>	-2,4 (0,3)
Sitagliptin	315	-0,32 (0,06)	-3,5 (0,7)	-0,5 (0,2)	31	14	-1,8 (0,3)

Abbreviazioni: BID: bis in die; LSM: media dei minimi quadrati; SE: errore standard,

<sup>†</sup>Correzione per molteplicità ad una coda del valore della  $p < 0,025$  per non inferiorità

<sup>††</sup>Correzione per molteplicità ad una coda del valore della  $p < 0,025$  per superiorità, vs, comparatori attivi per HbA1c

<sup>††††</sup>Correzione per molteplicità ad una coda del valore della  $p < 0,001$  per superiorità per dulaglutide vs, placebo per HbA1c

\* $p < 0,05$

\*\* $p < 0,001$  per dulaglutide o comparatori attivi vs, placebo

# $p < 0,05$

## $p < 0,001$  per dulaglutide vs, comparatori attivi,

mod, da ref, 5

Fig. 1

settimane per semaglutide (15). Talvolta, gli eventi avversi GI sono stati causa della sospensione del trattamento nel corso del programma AWARD (1-11%), ma non sono state riscontrate differenze rispetto ai gruppi trattati con exenatide BID e liraglutide 1,8 mg (5). In SUSTAIN-7, entrambi i dosaggi di semaglutide e dulaglutide 1,5 mg hanno mostrato una tollerabilità comparabile (7), ma, l'abbandono della terapia per eventi avversi GI è stato lievemente maggiore nei pazienti che hanno assunto semaglutide (7). Nei programmi di sviluppo degli altri GLP-1RA (16-20) e nel corso dei CVOT (3, 22-24, 26, 27) l'interruzione della terapia per eventi avversi GI si è verificata in una percentuale di pazienti sovrapponibile o lievemente più alta in SUSTAIN-6 (25). In EXSCEL (26), il tasso di interruzione del regime terapeutico è stato relativamente elevato (44.1%) e prevalentemente imputabile alla scarsa maneggevolezza del dispositivo di erogazione utilizzato in quello studio (26). L'elevata praticità del dispositivo di erogazione di dulaglutide, monouso e con ago incorporato, può aver contribuito all'opinione favorevole dei pazienti anche rispetto a farmaci con maggiore efficacia (6). Infine, la percentuale di pazienti trattati con dulaglutide che abbia sviluppato anticorpi anti-farmaco è stata inferiore rispetto ad altri GLP-1RA e non si sono verificate reazioni di ipersensibilità sistemiche (15).

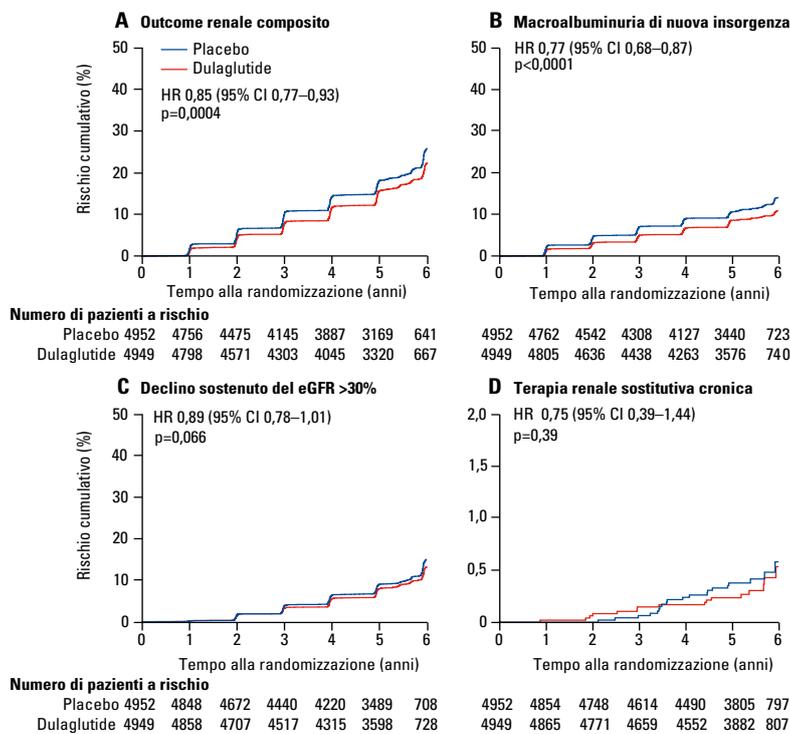
### L'uso di dulaglutide nelle popolazioni speciali

Dulaglutide è stata somministrata a pazienti con epatopatia di varia entità senza determinare eventi avversi (4). Studi preliminari hanno anche suggerito il suo possibile ruolo benefico nell'ambito della steatosi epatica non alcolica (NAFLD). Un piccolo studio retrospettivo giapponese ha dimostrato che la terapia con dulaglutide ha indotto la normalizzazione dei livelli delle transaminasi nel 66% dei casi, la riduzione della massa grassa totale e della fibrosi epatica in pazienti affetti da DMT2 e NAFLD (28). Allo stesso modo, l'analisi post-hoc degli studi AWARD 1,5,8 e 9 ha evidenziato che il trattamento con dulaglutide per 6 mesi ha ridotto significativamente i livelli di transaminasi nella popolazione in studio e nel sottogruppo affetto da NAFLD (29). Queste evidenze, allineate ai risultati dello studio LEAN con liraglutide (30), fanno ipotizzare un ruolo della classe dei GLP-1RA nella cura di questa patologia. Dulaglutide può essere prescritta in sicurezza anche a pazienti con insufficienza renale severa (eGFR >15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (31). Studi preliminari hanno dimostrato che il trattamento con dulaglutide non è associato a modifiche significative dei livelli di eGFR rispetto ai controlli mentre è stata osservata una riduzione dei livelli di albuminuria (32). Infatti, la protezione dalla macroalbuminuria è il fattore trainante la riduzione del 18% dell'outcome

renale composito esercitata dai GLP-1RA nel corso dei CVOT (33). Lo studio AWARD-7 ha anche suggerito la possibilità che il trattamento con dulaglutide possa proteggere dal declino del filtrato glomerulare rispetto all'insulina glargine in pazienti diabetici con insufficienza renale cronica (IRC) moderata o severa (34). Una volta esclusa l'interferenza del peso corporeo, dei farmaci attivi sul sistema RAS e del controllo glicemico e pressorio, gli Autori hanno ipotizzato che tale beneficio possa essere ascrivibile agli effetti diretti di dulaglutide (35), antinfiammatori e antiossidanti (36). Analisi esplorative di REWIND, condotto in pazienti con IRC lieve, si sono invece allineate a quanto mostrato per gli altri GLP-1RA, con una riduzione dell'outcome renale composito (HR 0,85, 95% IC 0,77 – 0,93) trainata dalla prevenzione della macroalbuminuria di nuova insorgenza (HR 0,77, 95% CI 0,68-0,87; p<0.0001) (Figura 2) (37).

Uno studio statunitense ha riscontrato che i GLP-1RA sono stati prescritti meno frequentemente al ridursi del filtrato glomerulare, sebbene in quella stessa popolazione dopo 1 anno di trattamento la percentuale di pazienti con riduzione del eGFR >30% sia stata significativamente inferiore proprio nel gruppo trattato con GLP-1RA (38). Infine, va ricordato che il 18,5% dei pazienti arruo-

### Analisi esplorative dello studio REWIND: incidenza dell'outcome composito renale e delle sue componenti



mod. da ref. 37  
**Fig. 2**

lati negli studi del programma AWARD avevano un'età superiore ai 65 anni e sia l'effetto sul compenso glicemico e sul calo ponderale che la probabilità di manifestare eventi avversi GI sono indipendenti dall'età dei pazienti (39).

### GLP-1RA e protezione cardiovascolare: il contributo di REWIND

I risultati dei CVOT con i GLP-1RA sono stati eterogenei. ELIXA è stato l'unico studio con effetto neutro sull'incidenza dei MACE (HR 1,02 95% IC 0,89-1,17) e della mortalità per tutte le cause (HR 0,94 95% IC 0,78-1,13) (22). Al contrario, gli studi LEADER (HR 0,87 95% IC 0,78-0,97,  $p=0,01$ ) (23), SUSTAIN-6 (HR 0,74 95% IC 0,58-0,95,  $p=0,02$ ) (25), HARMONY Outcomes (HR 0,78 95% IC 0,68-0,90,  $p=0,0006$ ) (24) e REWIND (HR 0,88 95% IC 0,79-0,99,  $p=0,026$ ) (Figura 3)(3) hanno dimostrato una riduzione statisticamente significativa dell'outcome composito nel gruppo d'intervento. EXSCEL ha sfiorato la superiorità statistica (HR 0,91 95% CI 0,83-1,00) (26), e, sebbene incoraggianti, i risultati di PIONEER 6 hanno confermato la non inferiorità rispetto al placebo (HR 0,79 95% IC 0,57-1,11) (27).

Il vantaggio CV che emerge dallo studio LEADER (23) e viene suggerito dallo studio PIONEER 6 (27) è principalmente legato ad una

significativa riduzione della mortalità CV. La protezione CV di albiglutide è prevalentemente ascrivibile alla riduzione dell'infarto del miocardio (24), mentre quella osservata in SUSTAIN-6 (25) e REWIND (3) appare trainata dalla riduzione dell'ictus non fatale. Nello studio EXSCEL non sono state rilevate differenze fra le componenti dell'outcome primario (26). Tuttavia, nessuno di questi studi è stato disegnato con una potenza statistica tale da ritenere rilevanti queste differenze (3,22-27).

L'eterogeneità dei risultati dei CVOT con GLP-1RA può essere ascritta a molteplici fattori. In primo luogo, lo studio REWIND ha coinvolto un maggior numero di donne (46.3%) (3) e di pazienti il cui compenso glicemico medio all'arruolamento era prossimo al target glicemico desiderabile (HbA1c 7.3%) (3). Inoltre, mentre ELIXA (22) e HARMONY Outcomes (24) sono stati condotti in una popolazione interamente in prevenzione secondaria, la percentuale di pazienti con malattia CV clinicamente evidente si è ridotta progressivamente a poco più dell'80% in LEADER (23), SUSTAIN-6 (25) e PIONEER 6 (27), al 73% in EXSCEL (26) ed infine al 31.5% in REWIND, che è stato il primo CVOT a dimostrare un beneficio CV consistente in una popolazione largamente rappresentata da soggetti in prevenzione primaria (Figura 4)(3). Prima della pubblicazione di REWIND, la letteratura aveva fortemente sostenuto che il ruolo protettivo dei

GLP-1RA potesse manifestarsi solo in prevenzione secondaria, come dimostrato da una meta-analisi dei CVOT secondo cui la riduzione dei MACE si è verificata soltanto in pazienti con pregresso evento CV e non in pazienti con soli fattori di rischio (Figura 5) (33).

Questi studi differiscono anche per il disegno statistico. Ad esempio, soltanto REWIND è stato disegnato sin dall'inizio con la potenza statistica necessaria per dimostrare la superiorità di dulaglutide nella riduzione dei MACE (3). Negli altri studi, tranne in SUSTAIN 6, l'analisi per la superiorità statistica era stata pre-specificata, ma subordinata alla dimostrazione della non inferiorità, che ne costituiva il principale obiettivo (22-24,26,27). Inoltre, SUSTAIN-6 (25) e PIONEER 6 (27) sono entrambi studi di fase 3A ed il numero minimo di eventi CV previsto è stato 122 invece che >600, come richiesto per gli altri CVOT (3,22-24,26). A differenza di SUSTAIN-6 (25), in PIONEER 6 (27) non è stata prevista una durata minima dello studio. Queste differenze hanno probabilmente giocato un ruolo nel mancato raggiungimento della superiorità statistica in PIONEER 6.

Infine, la percentuale di esposizione al farmaco durante lo studio potrebbe rappresentare un fattore rilevante (40). Dulaglutide è stata assunta per l'82% del tempo di follow-up (3), come osservato negli altri studi tranne che in EXSCEL (26), in cui sia

### Incidenza dell'outcome cardiovascolare composito e delle sue componenti nello studio REWIND

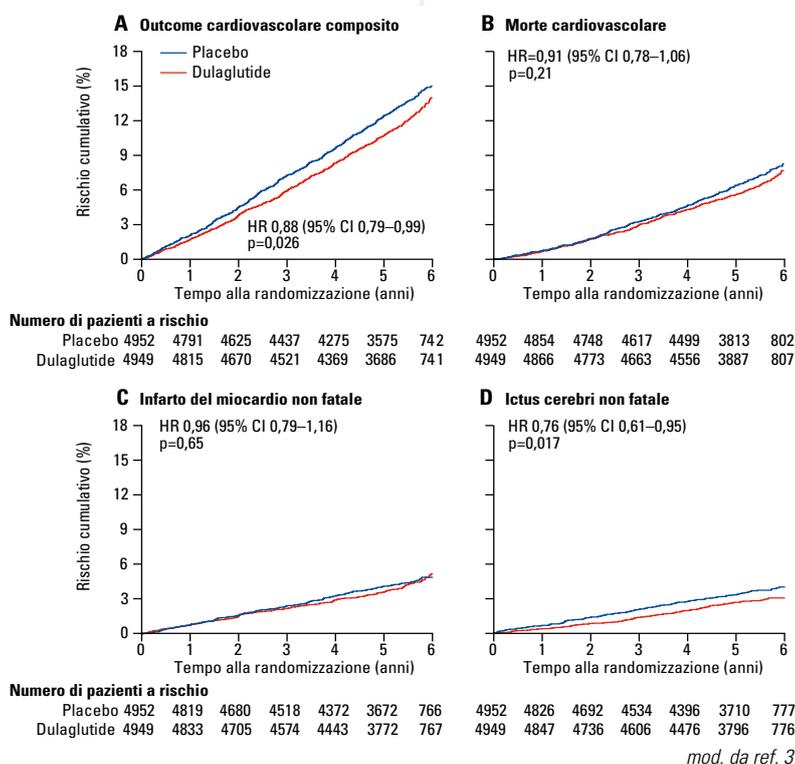
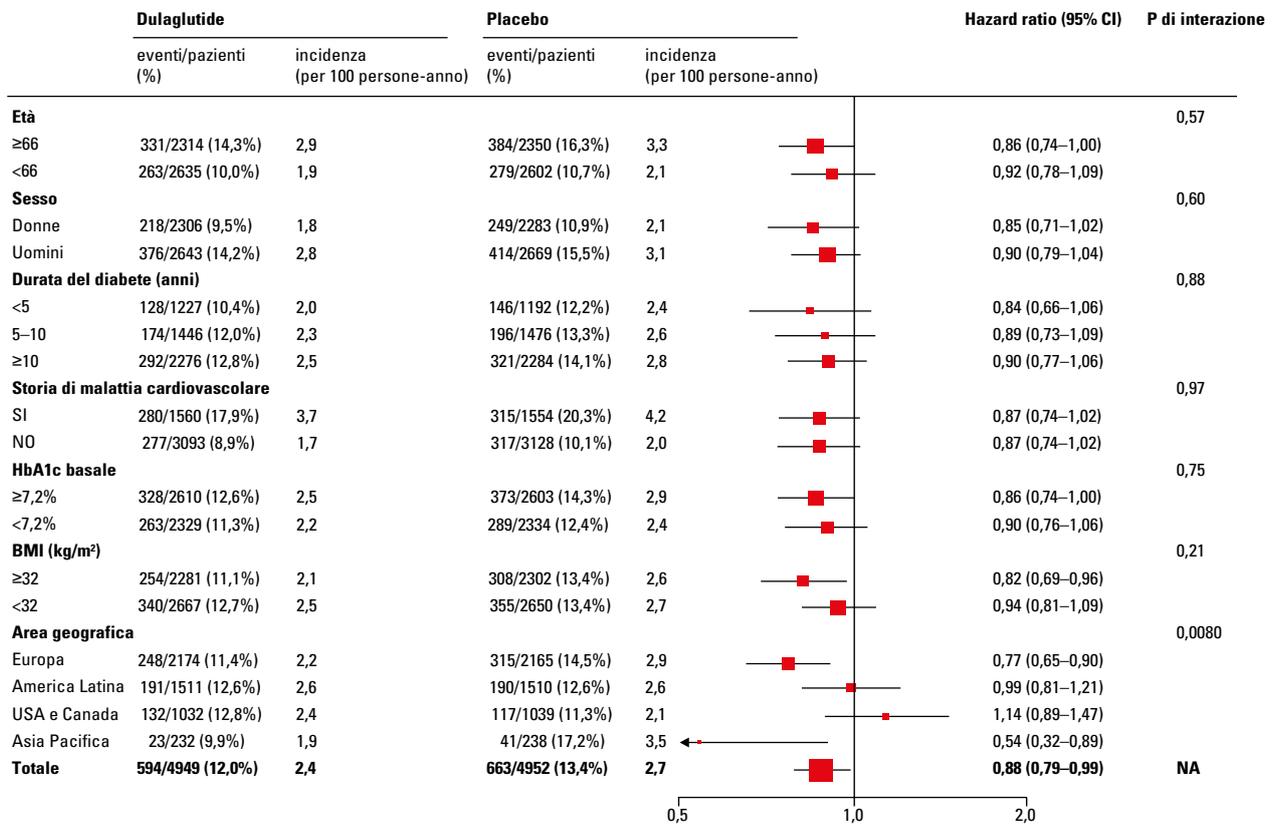


Fig. 3

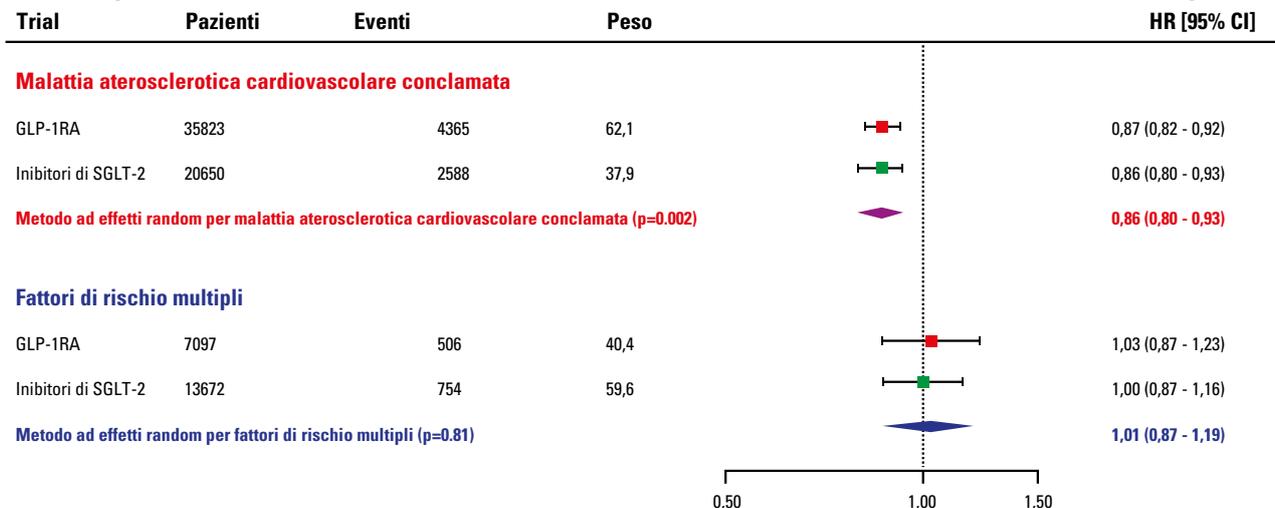
**Analisi per sottogruppi dell'outcome cardiovascolare composito nello studio REWIND**



mod. da ref. 3

Fig. 4

**Meta-analisi dei CVOT con i GLP-1RA e con gli inibitori di SGLT-2 sull'outcome cardiovascolare composito in base alla presenza di malattia aterosclerotica cardiovascolare conclamata o di fattori di rischio multipli**



mod. da ref. 33

Fig. 5

exenatide LAR che il placebo sono stati assunti per il 76% e il 75% del tempo (26). In ELIXA, i pazienti sono stati esposti a lixisenatide per l'88% del tempo di follow-up, sebbene la sua ridotta emivita e il mancato raggiungimento dello steady state lascino ipotizzare che il tempo in cui il farmaco abbia potuto esercitare i suoi effetti nell'organismo sia stato effettivamente minore (22). Quindi, scegliere un GLP-1RA che faciliti l'aderenza del paziente al regime terapeutico diventa cruciale perché la terapia possa essere effettuata per un lungo periodo e in maniera continuativa, rendendo evidenti le potenzialità di protezione CV del farmaco.

## Conclusioni

Le possibilità terapeutiche a disposizione del diabetologo sono sempre più numerose e auspicabilmente contribuiranno a contrastare la scarsa aderenza alla terapia, con conseguenti vantaggi sul controllo glicemico e sulla spesa sanitaria. In particolare, le formulazioni mono-settimanali giocano un ruolo

fondamentale in questa sfida. La classe dei GLP-1RA è inoltre al centro del dibattito scientifico circa il ruolo pleiotropico dei nuovi farmaci antidiabete, che possono agire attraverso effetti extra-glicemici. Infatti, le attuali raccomandazioni cliniche promuovono il loro utilizzo in pazienti in prevenzione secondaria, preferendo le molecole con comprovata protezione CV (41). La pubblicazione dello studio REWIND ha gettato le basi per considerare l'utilizzo dei GLP-1RA anche in pazienti senza malattia CV clinicamente evidente. Analoghe riflessioni sono state condotte circa l'utilizzo degli inibitori di SGLT-2 per la prevenzione della malattia renale cronica e della ospedalizzazione per scompenso cardiaco.

Ulteriori approfondimenti sono probabilmente necessari per completare la revisione dell'algoritmo terapeutico del diabete mellito di tipo 2 prospettata dalle nuove evidenze, per esempio considerando l'aggiunta di GLP-1RA e inibitori di SGLT-2 nei pazienti a rischio, anche nel caso di controllo glicemico ottimale.

## BIBLIOGRAFIA

1. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, Zethelius B, Miftaraj M, McGuire DK, Rosengren A, Gudbjörnsdóttir S. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2018 Aug 16;379(7):633-644.
2. Giorgino F, Home PD, Tuomilehto J. Glucose control and vascular outcomes in type 2 diabetes: is the picture clear? *Diabetes Care* 2016;39(Suppl. 2):S187-S195.
3. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesenmeyer JS, Riddle MC, Rydén L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanas F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogosova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T; REWINDinvestigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 Jun 7. pii: S0140-6736(19)31149-3.
4. Scheen AJ. Dulaglutide for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Biol Ther*. 2017 Apr;17(4):485-496.
5. Jendle J, Grunberger G, Blevins T, Giorgino F, Hietpas RT, Botros FT. Efficacy and safety of dulaglutide in the treatment of type 2 diabetes: a comprehensive review of the dulaglutide clinical data focusing on the AWARD phase 3 clinical trial program. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016 Nov;32(8):776-790.
6. Giorgino F, Penforis A, Pechtner V, Gentilella R, Corcos A. Adherence to antihyperglycemic medications and glucagon-like peptide 1-receptor agonists in type 2 diabetes: clinical consequences and strategies for improvement. *Patient Prefer Adherence*. 2018 May 7;12:707-719. doi: 10.2147/PPA.S151736. eCollection 2018.
7. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A, Viljoen A; SUSTAIN 7 investigators. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(4):275-86.
8. Pratley RE, Frias JP, Kumar H, Petrie J, Navarria A, Nielsen MA, Schmidt WE. Efficacy of semaglutide vs. dulaglutide across baseline HbA1c in SUSTAIN 7. *Diabetes* 2018 Jul; 67(Supplement 1): -.
9. Viljoen A, Bluher M, Chow FCC, Le Roux C, Rosenstock J, Lausvig NI, Yildirim E, Lingvay I. Semaglutide reduces body weight vs. dulaglutide across baseline BMI subgroups in SUSTAIN 7. *Diabetes* 2018 Jul; 67(Supplement 1): -.
10. Billings LK, Handelsman Y, Heile M, Schneider D, Wyne K. Health-related quality of life assessments with once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018 Sep;24(9-a Suppl):S30-S41.
11. Federici MO, McQuillan J, Biricolti G, Losi S, Lebec J, Richards C, Miglio C, Norrbacka K. Utilization patterns of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus in Italy: a retrospective cohort study. *Diabetes Ther*. 2018 Apr;9(2):789-801.
12. Mody R, Huang Q, Yu M, Patel H, Zhao R, Grabner M, Fernandez Lando L. Comparative glycemic effectiveness of dulaglutide vs. liraglutide and exenatide QW in a U.S. real-world setting. *Diabetes* 2018 Jul; 67(Supplement 1): -.
13. Alatorre C, Fernández Landó L, Yu M, Brown K, Montejano L, Juneau P, Mody R, Swindle R. Treatment patterns in patients with type 2 diabetes mellitus treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: higher adherence and persistence with dulaglutide compared with once-weekly exenatide and liraglutide. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Jul;19(7):953-961.
14. Mody R, Huang Q, Yu M, Zhao R, Patel H, Grabner M, Fernandez Lando L. Dulaglutide has higher adherence and persistence than liraglutide and exenatide QW—One-year follow-up from U.S. real-world data. *Diabetes* 2018 Jul; 67(Supplement 1): -.
15. Gentilella R, Pechtner V, Corcos A, Consoli A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes treatment: are they all the same? *Diabetes Metab Res Rev*. 2019 Jan;35(1):e3070.
16. Rigato M, Fadini GP. Comparative effectiveness of liraglutide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014; 7: 107-120.
17. Fernando Gomez-Peralta F, Abreu C. Profile of semaglutide in the management of type 2 diabetes: design, development, and place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2019; 13: 731-738. Published online 2019 Feb.
18. Genovese S, Mannucci E, Ceriello A. A Review of the Long-Term Efficacy, Tolerability, and Safety of Exenatide Once Weekly for Type 2 Diabetes. *Adv Ther*. 2017; 34(8): 1791-1814.
19. Leiter LA, Mallory JM, Wilson TH, Reinhardt RR. Gastrointestinal safety across the albiglutide development programme. *Diabetes Obes Metab*. 2016 Sep;18(9):930-5.
20. Hedrington MS, Davis SN. Oral semaglutide for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 Feb;20(2):133-141.
21. Sfairopoulos D, Liatis S, Tigas S, Liberopoulos E. Clinical pharmacology of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Hormones (Athens)*. 2018 Sep;17(3):333-350.
22. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, Lawson

- FC, Ping L, Wei X, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJ, Probstfield JL, Riddle MC, Solomon SD, Tardif JC; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015 Dec 3;373(23):2247-57.
23. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):311-22.
  24. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, Leiter LA, Rosenberg AE, Sigmon KN, Somerville MC, Thorpe KM, McMurray JJV, Del Prato S; Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018 Oct 27;392(10157):1519-1529.
  25. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1834-1844.
  26. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, Chan JC, Choi J, Gustavson SM, Iqbal N, Maggioni AP, Marso SP, Öhman P, Pagidipati NJ, Poulter N, Ramachandran A, Zinman B, Hernandez AF; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Sep 28;377(13):1228-1239.
  27. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, Jeppesen OK, Lingvay I, Mosenzon O, Pedersen SD, Tack CJ, Thomsen M, Vilsbøll T, Warren ML, Bain SC; PIONEER 6 Investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Jun 11.
  28. Seko Y, Sumida Y, Tanaka S, Mori K, Taketani H, Ishiba H, Hara T, Okajima A, Umemura A, Nishikawa T, Yamaguchi K, Moriguchi M, Kanemasa K, Yasui K, Imai S, Shimada K, Itoh Y. Effect of 12-week dulaglutide therapy in Japanese patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. *Hepatol Res*. 2017 Oct;47(11):1206-1211.
  29. Cusi K, Sattar N, García-Pérez LE, Pavo I, Yu M, Robertson KE, Karanikas CA, Haupt A. Dulaglutide decreases plasma aminotransferases in people with type 2 diabetes in a pattern consistent with liver fat reduction: a post hoc analysis of the AWARD programme. *Diabet Med*. 2018 Oct;35(10):1434-1439.
  30. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, Hazlehurst JM, Guo K; LEAN trial team, Abouda G, Aldersley MA, Stocken D, Gough SC, Tomlinson JW, Brown RM, Hübscher SG, Newsome PN. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016 Feb 13;387(10019):679-90.
  31. AMD-SID. Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2018. <http://www.siditalia.it/clinica/standard-di-cura-amd-sid> oppure <https://aemmedi.it/standard-di-cura/>
  32. Tuttle KR, McKinney TD, Davidson JA, Anglin G, Harper KD, Botros FT. Effects of once-weekly dulaglutide on kidney function in patients with type 2 diabetes in phase II and III clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Mar;19(3):436-441.
  33. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtado RHM, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2019 Apr 23;139(17):2022-2031.
  34. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, Busch RS, Zimmermann AG, Woodward DB, Botros FT. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Aug;6(8):605-617.
  35. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, Zimmermann AG, Woodward B, Botros FT. Body weight and eGFR during dulaglutide treatment in type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7). *Diabetes Obes Metab*. 2019 Jun;21(6):1493-1497.
  36. Cherney DZI, Verma S, Parker JD. Dulaglutide and renal protection in type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Aug;6(8):588-590.
  37. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Botros FT, Riddle MC, Rydén L, Xavier D, Atiso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanasa F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogosova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T; REWIND Investigators. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 Jun 7. pii: S0140-6736(19)31150-X.
  38. Kristina S, Boye KS, Fady T, Botros FT, Axel Haupt A, Brad Woodward B, Maureen JL. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist use and renal impairment: a retrospective analysis of an Electronic Health Records Database in the U.S. population. *Diabetes Ther*. 2018 Apr; 9(2): 637–650.
  39. Boustani MA, Pittman I 4th, Yu M, Thieu VT, Varnado OJ, Juneja R. Similar efficacy and safety of once-weekly dulaglutide in patients with type 2 diabetes aged ≥65 and <65 years. *Diabetes Obes Metab*. 2016 Aug;18(8):820-8.
  40. Caruso I, Cignarelli A, Giorgino F. Heterogeneity and similarities in GLP-1 receptor agonists cardiovascular outcomes trials. *Trends Endocrinol Metab*. 2019 (in press).
  41. 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 Dec;41(12):2669-2701.



## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Trajenta 5 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 5 mg di linagliptin.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

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

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

come monoterapia

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

come terapia di associazione

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

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

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

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

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

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

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

### 4.3 Controindicazioni

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

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

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

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

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

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

**Valutazione delle interazioni in vitro**

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

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

**Valutazione delle interazioni in vivo**

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

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

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

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

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

**Effetti di linagliptin su altri medicinali**

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

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

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

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

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

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

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

### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

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

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

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

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

#### 4.8 Effetti indesiderati

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

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

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

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

**Tabella 1**

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

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

### Reazioni avverse in base al regime di trattamento

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

\* Sulla base dell'esperienza post-marketing

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

#### 4.9 Sovradosaggio

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

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

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Nucleo della compressa

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

#### Film di rivestimento

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

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Data della prima autorizzazione: 24 agosto 2011

Data del rinnovo più recente: 22 marzo 2016

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

03/2017

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

### Trajenta 5 mg compresse rivestite con film -

28 compresse

Prezzo € 61,90

### Classe di rimborsabilità: A

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

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

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE** Jardiance 10 mg compresse rivestite con film  
Jardiance 25 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Jardiance 10 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 10 mg di empagliflozin.

Eccipienti con effetti noti:

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

Jardiance 25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 25 mg di empagliflozin.

Eccipienti con effetti noti:

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

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Jardiance 10 mg compresse rivestite con film

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

Jardiance 25 mg compresse rivestite con film

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

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

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

#### Popolazioni speciali

##### Compromissione renale

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

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

##### Compromissione epatica

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

##### Anziani

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

##### Popolazione pediatrica

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

##### Modo di somministrazione

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

### 4.3 Controindicazioni

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

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

#### Generali

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

#### Chetoacidosi diabetica

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

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

sospetta o è stata diagnosticata DKA.

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

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

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

#### Compromissione renale

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

#### Monitoraggio della funzionalità renale

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

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

#### Danno epatico

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

#### Ematocrito elevato

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

#### Anziani

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

#### Rischio di deplezione volumica

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

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

#### Infezioni delle vie urinarie

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

#### Amputazioni a carico degli arti inferiori

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

#### Insufficienza cardiaca

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

#### Analisi delle urine

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

#### Lattosio

Le compresse contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

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

#### Interazioni farmacodinamiche

##### Diuretici

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

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

#### Insulina e secretagoghi dell'insulina

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

#### Interazioni farmacocinetiche

##### Effetti di altri medicinali su empagliflozin

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

##### Effetti di empagliflozin su altri medicinali

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

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

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

#### Gravidanza

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

#### Allattamento

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

#### Fertilità

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

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

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

## 4.8 Effetti indesiderati

#### Riassunto del profilo di sicurezza

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

#### Tabella delle reazioni avverse

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

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

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

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

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

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

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

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

\* vedere paragrafo 4.4

#### Descrizione di specifiche reazioni avverse

##### Ipoglicemia

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

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

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

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

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

##### Minzione aumentata

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

##### Infezioni delle vie urinarie

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

##### Deplezione volumica

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

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

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

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

#### 4.9 Sovradosaggio

##### Sintomi

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

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

#### Terapia

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

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

#### Meccanismo d'azione

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

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

#### Efficacia e sicurezza clinica

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

#### Monoterapia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>3</sup> IC 95%

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

\*valore di p <0,0001

#### Terapia di associazione

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

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

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

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

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

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

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

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

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

\* valore di p < 0,0001

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

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

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

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

Met = metformina; empa = empagliflozin

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

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

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

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

\*p  $\leq$  0,0062 per HbA1c

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

\* Valore p < 0,0001

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

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

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

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

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

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

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

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

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

\*\* valore di p < 0,0001

#### Aggiunta alla terapia con insulina

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

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

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

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

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

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

\* valore di p <0,0001

\*\* valore di p = 0,0003

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

° valore di p = 0,0040

### Empagliflozin in aggiunta a insulina basale

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

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

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

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

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

\* valore di p <0,0001

\*\* valore di p <0,0025

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

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

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

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

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

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

\* p<0,0001

### Esito cardiovascolare

Lo studio in doppio cieco, controllato con placebo EMPA-REG OUTCOME ha confrontato dosi raggruppate di empagliflozin 10 mg e 25 mg con placebo in aggiunta alla terapia standard in pazienti con diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare accertata. Sono stati trattati 7020 pazienti in totale (empagliflozin 10 mg: 2.345, empagliflozin 25 mg: 2.342, placebo: 2.333) seguiti per un periodo mediano di 3,1 anni. L'età media era 63 anni, l'HbA1c media era 8,1% e il 71,5% dei pazienti era di sesso maschile. Al basale, il 74% dei pazienti era in terapia con metformina, il 48% con insulina e il 43% con una sulfanilurea. Circa metà dei pazienti (52,2%) presentava una eGFR di 60-90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, il 17,8% di 45-60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e il 7,7% di 30-45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Alla settimana 12 è stato osservato un miglioramento della media aggiustata (ES, errore standard) dell'HbA1c rispetto al basale pari allo 0,11% (0,02) nel gruppo placebo, allo 0,65% (0,02) e allo 0,71% (0,02) nei gruppi empagliflozin 10 e 25 mg. Dopo le prime 12 settimane, il controllo della glicemia è stato ottimizzato in maniera indipendente dal trattamento oggetto di studio. Pertanto l'effetto è risultato attenuato alla settimana 94, con un miglioramento della media aggiustata (ES) dell'HbA1c pari allo 0,08% (0,02) nel gruppo placebo, allo 0,50% (0,02) e allo 0,55% (0,02) nei gruppi empagliflozin 10 e 25 mg. Empagliflozin si è dimostrato superiore nel ridurre l'endpoint primario composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale rispetto al placebo. L'effetto del trattamento è stato determinato da una significativa riduzione della morte cardiovascolare in assenza di variazioni significative dell'infarto miocardico non fatale o dell'ictus non fatale. La riduzione della morte cardiovascolare è risultata sovrapponibile per empagliflozin 10 mg e 25 mg (Figura 1) ed è stata confermata da un miglioramento della sopravvivenza totale (Tabella 10). L'efficacia nella prevenzione della mortalità cardiovascolare non è stata stabilita in modo definitivo negli utilizzatori degli inibitori della DPP-4 o nei pazienti di etnia nera, in quanto questi gruppi di pazienti sono stati rappresentati in maniera limitata nello studio EMPA-REG OUTCOME.

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

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

CV = cardiovascolare, IM = infarto miocardico

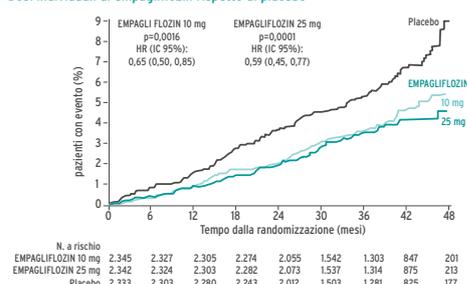
<sup>°</sup> Set di pazienti trattati (TS, treated set), ossia i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio

<sup>1</sup> Dosi raggruppate di empagliflozin 10 mg e 25 mg

<sup>2</sup> Poiché i dati dello studio sono stati inclusi in un'analisi preliminare (interim analysis), è stato applicato un intervallo di confidenza bilaterale al 95,02%, che corrisponde a un valore di p inferiore allo 0,0498 per significatività.

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

### Dosi individuali di empagliflozin rispetto al placebo



### Glicemia a digiuno

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

\* valore di p < 0,0001

\*\* valore di p < 0,001

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

#### Popolazione pediatrica

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

#### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

**Biotrasformazione** Non sono stati rilevati metaboliti primari di empagliflozin nel plasma umano; i metaboliti più abbondanti sono tre coniugati glucuronidici (2-, 3- e 6-O glucuronide). L'esposizione sistemica di ogni metabolita è risultata inferiore al 10% di tutto il materiale correlato al medicinale. Gli studi *in vitro* mostrano che la via metabolica primaria di empagliflozin nell'uomo è la glucuronidazione da parte delle uridina 5'-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. Allo stato stazionario è stato osservato un accumulo fino al 22% relativamente all'AUC plasmatica, in modo coerente con l'emivita. In seguito a somministrazione di una soluzione orale di [<sup>14</sup>C]-empagliflozin a volontari sani, circa il 96% della radioattività correlata al medicinale è stata eliminata nelle feci (41%) o nelle urine (54%). La maggior parte della radioattività correlata al medicinale rilevata nelle feci è risultata quella rappresentata dal medicinale non modificato, e circa la metà della radioattività correlata al medicinale escreta nelle urine è risultata quella del medicinale non modificato.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

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

Rivestimento con film Ipromellosa, Titanio diossido (E171), Talco, Macrogol (400), Ossido di ferro giallo (E172)

**6.2 Incompatibilità** Non pertinente.

**6.3 Periodo di validità** 3 anni

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

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

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Str. 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Germania

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

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

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

Data della prima autorizzazione: 22 maggio 2014

#### 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

04/2017

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

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

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

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

**Classe di rimborsabilità A**

Prezzo €62,34

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

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

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

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

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

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

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

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

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

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

#### Popolazioni speciali

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 4.3 Controindicazioni

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Empagliflozin

##### Interazioni farmacodinamiche

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

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

##### Interazioni farmacocinetiche

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

##### Effetti di empagliflozin su altri medicinali

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

#### Metformina

##### Uso concomitante non raccomandato

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 4.8 Effetti indesiderati

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>d</sup> Vedere paragrafo 4.4

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

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

#### Descrizione di specifiche reazioni avverse

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>1</sup> Analisi per sottogruppi di pazienti con terapia di base aggiuntiva con metformina (FAS, LOCF)  
<sup>2</sup> Media aggiustata per il valore basale  
<sup>3</sup> Non valutato per la significatività statistica come parte di una procedura di analisi confermativa sequenziale  
<sup>4</sup> LOCF, valori successivi alla terapia antipertensiva di emergenza censurati (censored)  
<sup>5</sup> valore di p <0,0001  
<sup>6</sup> valore di p <0,01

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

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

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

Met = metformina; empa = empagliflozin

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

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

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

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

<sup>5</sup> p ≤ 0,0062 per HbA1c

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

\* Valore p < 0,0001

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

\*\* valore di p <0,0001

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

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

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

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

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

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

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

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

\* valore di p ≤0,0005

\*\* valore di p <0,005

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

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

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

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

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

\* valore di p < 0,0001

\*\* valore di p < 0,025

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

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

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

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

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

CV = cardiovascolare, IM = infarto miocardico

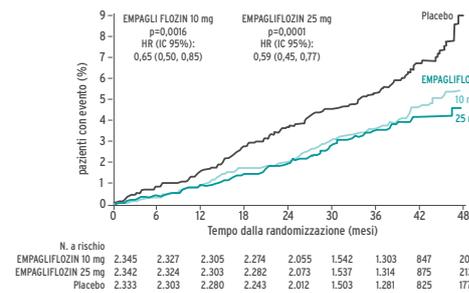
<sup>a</sup> Set di pazienti trattati (TS, treated set), ossia i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio

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

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

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

Dosi individuali di empagliflozin rispetto al placebo



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

\* valore di p < 0,0001

\*\* valore di p < 0,001

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Empagliflozin** I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità, fertilità e prime fasi dello sviluppo embrionale. In studi di tossicità a lungo termine condotti su roditori e cani, segni di tossicità sono stati osservati ad esposizioni uguali o superiori a 10 volte la dose clinica di empagliflozin. Gran parte della tossicità è risultata coerente con i meccanismi di farmacologia secondaria relativi alla perdita di glucosio nelle urine e agli squilibri elettrolitici, compresi la diminuzione del peso e del grasso corporeo, l'aumento dell'assunzione di cibo, la diarrea, la disidratazione, la diminuzione del glucosio sierico e l'aumento di altri parametri sierici che riflettono un aumento del metabolismo proteico e della gluconeogenesi, variazioni urinarie come poliuria e glicosuria, e variazioni microscopiche come la mineralizzazione a livello dei reni e di alcuni tessuti molli e vascolari. L'evidenza a livello microscopico degli effetti sul rene osservati in alcune specie comprendeva dilatazione tubulare e mineralizzazione pelvica e tubulare con un'esposizione superiore circa 4 volte l'AUC clinica di empagliflozin associata alla dose di 25 mg. Empagliflozin non è genotossico. In uno studio di carcinogenicità di 2 anni, empagliflozin non ha aumentato l'incidenza dei tumori nei ratti femmina fino alla dose giornaliera massima di 700 mg/kg/giorno, che corrisponde a circa 72 volte l'AUC clinica massima di empagliflozin. Nel ratto maschio sono state osservate lesioni proliferative vascolari benigne (emangiomi) del linfonodo mesenterico correlate al trattamento alle dosi più elevate, ma non a 300 mg/kg/giorno, che corrisponde a circa 26 volte l'esposizione clinica massima ad empagliflozin. È stata osservata una maggiore incidenza di tumori delle cellule interstiziali del testicolo nel ratto alla dose di 300 mg/kg/giorno e a dosi superiori, ma non a 100 mg/kg/giorno, che corrisponde a circa 18 volte l'esposizione clinica massima ad empagliflozin. Entrambi i tumori sono comuni nei ratti e la loro rilevanza per l'uomo è improbabile. Empagliflozin non ha aumentato l'incidenza dei tumori nei topi femmina a dosi fino a 1.000 mg/kg/giorno, che corrisponde a circa 62 volte l'esposizione clinica massima ad empagliflozin. Empagliflozin ha indotto tumori renali nei topi maschi alla dose di 1.000 mg/kg/giorno, ma non a 300 mg/kg/giorno, che corrisponde a circa 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 sui ratti in fase giovanile, quando empagliflozin è stato somministrato a partire dal giorno 21 post-natale fino al giorno 90 post-natale, è stata osservata una dilatazione da minima a lieve, non avversa, dei tubuli e delle pelvi renali, nei ratti giovani solo alla dose di 100 mg/kg/giorno, equivalente all'incirca a 11 volte la dose clinica massima di 25 mg. Questi risultati erano assenti dopo un periodo di convalescenza senza farmaco della durata di 13 settimane.

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

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

**6.2 Incompatibilità** Non pertinente.

**6.3 Periodo di validità** 3 anni

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

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

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

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

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

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

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

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

Data della prima autorizzazione: 27 maggio 2015

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

04/2017

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

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

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

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

**Classe di rimborsabilità A**

Prezzo € 59,22



# Semplice.<sup>1</sup>

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

Depositato presso AIFA in data 7/3/2018

Trajenta 5 mg compresse rivestite con film -  
28 compresse

Prezzo € 61,90

Classe di rimborsabilità: A

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

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

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

  
liinagliptin

**Jardiance**<sup>®</sup>   
(empagliflozin)

**Synjardy**<sup>®</sup>   
(empagliflozin/  
metformin HCl)

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

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

Depositato presso AIFA in data 21/04/2017

Divulgato con RCP

Bibliografia:

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

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