

Beyond Glycemia

Trimestrale a carattere scientifico

www.beyondglycemia.com

Anno X - N. 2, 2020
ISSN 2279-9729



3 EDITORIALE *a cura del Board Scientifico*

5 Inibitori di SGLT-2 versus agonisti recettoriali di GLP-1: outcome cardiovascolari a confronto *Gian Paolo Fadini*

11 Telemedicina per il controllo del diabete: prime evidenze in Italia *Andrea Giaccari*

16 Stadiazione del Rischio Cardiovascolare nel Diabete Mellito *Carmen Spaccarotella*

22 Effetti degli inibitori SGLT2 sulla mortalità e sugli outcome renali e cardiovascolari: dai trials clinici ai dati aggregati *Stefania Paolillo, Pasquale Perrone Filardi*

Beyond Glycemia

Anno X - N. 2, 2020

Periodico trimestrale a carattere scientifico
Registrazione Tribunale di Milano n. 383 del 13/07/2011

www.beyondglycemia.com

Editore SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano
Tel. 02 58118054 - Fax 02 8322004
E-mail: redazione@edizionisinergie.com
www.edizionisinergie.com

Direttore Responsabile Mauro Rissa

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

Redazione Sinergie S.r.l., Edizioni Scientifiche

Impaginazione Sinergie S.r.l., Edizioni Scientifiche

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

Tiratura 4.000 copie

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



EDITORIALE

Cari Lettori,

le complicanze cardiovascolari rappresentano la causa più frequente di morte nel paziente diabetico e lo scompenso cardiaco è più spesso la prima manifestazione di tali complicanze. La malattia cardiovascolare nel diabete tipo 2 non dipende solo dall'iperglicemia, ma anche dall'obesità, dall'ipertensione e dall'eventuale compresenza di malattia renale cronica. Il Professor Gian Paolo Fadini mette a confronto, in questo numero di Beyond Glycemia, gli studi di outcome cardiovascolare su gli inibitori di SGLT-2 (SGLT2i) e gli agonisti recettoriali di GLP-1 (GLP-1RA), classi di farmaci in grado di migliorare il controllo glicemico, ridurre il peso corporeo e la pressione arteriosa e, nel caso degli SGLT2i, di prevenire la malattia renale cronica nel diabete.

Il tema della telemedicina e del tele-monitoraggio per il controllo del diabete è approfondito dal Professor Andrea Giaccari. L'emergenza COVID-19 ha avuto un notevole impatto sulla salute e le misure cautelative imposte con i vari decreti di distanziamento sociale hanno notevolmente modificato la normale gestione della salute pubblica. In più, poiché il controllo della malattia diabetica vede nello stile di vita (attività fisica ed alimentazione) uno dei suoi cardini, appare ovvio che gli effetti delle varie misure di contenimento sociale sul controllo della malattia sono state notevoli. In Italia la presenza ormai capillare di sistemi informatici e di cartella digitale dedicata ha permesso la trasformazione, quasi in poche ore, di un normale sistema ambulatoriale in un processo organizzato di telemedicina. Quali sono i limiti del sistema ancora da superare?

La Dottoressa Carmen Spaccarotella affronta, invece, il tema della stadiazione del rischio cardiovascolare nel diabete. A partire dagli anni '80 si è registrata una diminuzione della mortalità per malattia

coronarica per la promozione e l'adozione di misure preventive quali la legge contro il fumo. Tuttavia, si registra contestualmente un aumento dei fattori di rischio come l'obesità, il diabete mellito, la dislipidemia, che favoriscono a loro volta l'insorgenza di cardiopatia ischemica vanificando i progressi fatti e le misure preventive intraprese. Fra tutti i fattori di rischio sicuramente la presenza di diabete aumenta notevolmente il rischio di infarto, pertanto, una corretta prevenzione dovrebbe essere mirata soprattutto a questi pazienti. Il diabete, come la dislipidemia, è un fattore di rischio "parzialmente modificabile" che rende ad alto rischio il paziente e che deve essere mandatoriamente tenuto sotto controllo con modifiche dello stile di vita e terapia medica adeguate. Quale terapia permette oggi di ottenere un adeguato controllo dei valori glicemici (e dell'assetto lipidico)?

Infine, le nuove prospettive terapeutiche, in particolare offerte dagli inibitori di SGLT-2, in ambito di diabete mellito ed insufficienza cardiaca stanno aprendo nuovi e stimolanti scenari clinici, fornendo nuovi scenari prognostici ad una classe di pazienti ad elevato rischio di eventi avversi. Il beneficio degli inibitori di SGLT-2 è da riconoscere in particolare nell'effetto sulle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e per l'effetto sulla progressione del danno renale, eventi clinici che nella popolazione diabetica impattano notevolmente sia sulla morbilità che sui tassi di mortalità cardiovascolare e totale. I risultati dei trials clinici sono resi ancora più robusti dalla loro analisi combinata in studi di meta-analisi, che rafforzano il messaggio dei trials e forniscono un'ulteriore base di sicurezza per l'utilizzo di tali farmaci, come discusso dal gruppo di lavoro del Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate dell'Università degli studi di Napoli Federico II, coordinato dal Professor Pasquale Perrone Filardi.

Il Board Scientifico

Inibitori di SGLT-2 *versus* agonisti recettoriali di GLP-1: outcome cardiovascolari a confronto

Gian Paolo **Fadini**

*Dipartimento di Medicina UOC Malattie del Metabolismo e Diabetologia,
Azienda Ospedale Università di Padova*

Abstract

Le complicanze cardiovascolari rappresentano la causa più frequente di morte nel paziente diabetico e lo scompenso cardiaco è più spesso la prima manifestazione di tali complicanze. La malattia cardiovascolare nel diabete tipo 2 non dipende solo dall'iperglicemia, ma anche dall'obesità, dall'ipertensione e dall'eventuale compresenza di malattia renale cronica. Gli inibitori di SGLT-2 (SGLT2i) e gli agonisti recettoriali di GLP-1 (GLP-1RA) sono classi di farmaci in grado di migliorare il controllo glicemico, ridurre il peso corporeo e la pressione arteriosa. Inoltre gli SGLT2i hanno dimostrato capacità di prevenire la malattia renale cronica nel diabete. In questa rassegna vengono messi a confronto gli studi di outcome cardiovascolare con SGLT2i e GLP-1RA e l'analisi dei risultati degli studi osservazionali viene utilizzata come integrazione delle evidenze disponibili. Tenendo in considerazione la totalità delle evidenze, emerge come SGLT2i e GLP-1RA siano in grado di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari in maniera sovrapponibile e che solo per gli SGLT2i si osservi una marcata riduzione del rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Complessivamente lo stato dell'arte suggerisce che, a parità di effetto sugli eventi cardiovascolari e con una notevole protezione nei confronti dello scompenso cardiaco, gli SGLT2i possano garantire una prognosi cardiovascolare ottimale nel paziente con diabete tipo 2.

La malattia cardiovascolare nel diabete tipo 2

Le complicanze cardiovascolari costituiscono il 60% dell'eccesso di mortalità associato al diabete (1). Le manifestazioni cardiovascolari del diabete tipo 2 possono essere distinte in aterosclerotiche (infarto del miocardio, ictus e arteriopatia periferica) e non aterosclerotiche (scompenso cardiaco ed aritmie). In molti casi, anche lo scompenso cardiaco e la nuova insorgenza di aritmie possono riconoscere una genesi ischemica

e quindi almeno in parte aterosclerotica, ma essi non derivano da un evento aterotrombotico o tromboembolico acuto, come accade per l'infarto miocardico e l'ictus. In uno studio condotto su >750,000 pazienti diabetici, lo scompenso cardiaco è risultato essere la più frequente prima manifestazione di malattia cardiovascolare (2).

Il rischio cardiovascolare associato al diabete tipo 2 è attribuibile solo in parte all'iperglicemia e dipende anche da lipotossicità, ipertensione e insulino-resistenza (3). Inoltre, la malattia cardiovascolare nel diabete è intrinsecamente legata allo sviluppo della malattia renale. Infatti, il rischio cardiovascolare è potenziato nel paziente con micro-/macroalbuminuria ed ancor più in presenza di riduzione del filtrato glomerulare (4). Pertanto, l'approccio alla prevenzione della malattia cardiovascolare nel paziente con diabete tipo 2 deve tenere in considerazione tutti questi aspetti patogenetici. Ne consegue che il solo miglioramento del controllo glicemico possa esercitare degli effetti parziali sul rischio cardiovascolare nel diabete tipo 2, se le altre alterazioni metaboliche non vengono affrontate. Inoltre, il controllo glicemico intensivo potrebbe anche peggiorare il rischio cardiovascolare se la frequenza degli episodi ipoglicemici, soprattutto severi, non viene minimizzata (5).

Riduzione del rischio cardiovascolare con SGLT2i e GLP-RA

Sulla base dei concetti suesposti, risulta evidente che terapie farmacologiche rivolte alla riduzione del rischio cardiovascolare nel diabete tipo 2 debbano esercitare effetti glicemici ed extraglicemici, migliorare l'outcome renale, ed avere un basso rischio di ipoglicemie. Inibitori di SGLT-2 (SGLT2i) e agonisti recettoriali di GLP-1 (GLP-1RA) soddisfano questi requisiti. Le molecole appartenenti ad entrambe queste classi di farmaci sono in grado di ridurre la glicemia, la pressione arteriosa ed il peso corporeo e possono favorire l'ipoglicemia solo se associa-

ti ad insulina o sulfoniluree. Mentre l'effetto ipoglicemizzante dei GLP-1RA è considerato più potente di quello degli SGLT2i, gli SGLT2i sembrano avere una maggiore capacità di ridurre la pressione arteriosa. Infine, la protezione renale ottenuta con SGLT2i riguarda outcome solidi (6) e risulta più rilevante di quella ottenuta con GLP-1RA.

Tuttavia non esistono trial comparativi che hanno confrontato gli effetti dei farmaci di queste classi su endpoint multipli. Secondo uno studio osservazionale Italiano, la probabilità che pazienti con diabete tipo 2 ottengano un miglioramento simultaneo di HbA1c, peso corporeo e pressione sistolica è uguale

dopo inizio di una terapia con SGLT2i o dopo inizio di un GLP-1RA (7). È importante segnalare che, come evento avverso della terapia con GLP-1RA, è possibile osservare un aumento della frequenza cardiaca, che potrebbe limitare i benefici sul rischio di scompenso cardiaco (8).

Sulla base di questi effetti, SGLT2i e GLP-1RA sono farmaci ideali per la gestione del rischio cardiovascolare nel paziente diabetico. Infatti, secondo i risultati dei trials di outcome cardiovascolare (cardiovascular outcome trials, CVOTs), è oggi possibile affermare che SGLT2i e GLP-1RA siano in grado di ridurre significativamente il rischio cardiovascolare nei pazienti

Risultati dei trials di outcome cardiovascolare con GLP-1RA e SGLT2i.
Sono indicati i due principali outcome a confronto: eventi cardiovascolari (major adverse cardiovascular events, MACE) e scompenso cardiaco (hospitalization for heart failure, HHF).

| Trial (molecola) | No. di pazienti | % CVD al basale | HR per MACE (95% C.I.) | HR per scompenso cardiaco (95% C.I.) |
|------------------------------------|-----------------|-----------------|------------------------|--------------------------------------|
| GLP-1RA | | | | |
| LEADER (Liraglutide) (28) | 9340 | 81.3% | 0.87 (0.78 - 0.97) | 0.87 (0.73 - 1.05) |
| ELIXA (Lixisenatide) (14) | 6068 | 100.0% | 1.02 (0.89 - 1.17) | 0.96 (0.75 - 1.23) |
| EXSCEL (Exenatide LAR) (15) | 14752 | 73.1% | 0.91 (0.83 - 1.00) | 0.94 (0.78 - 1.13) |
| SUSTAIN-6 (Semaglutide) (11) | 3297 | 83.0% | 0.74 (0.58 - 0.95) | 1.11 (0.67 - 1.61) |
| HARMONY (Albiglutide) (9) | 9463 | 70%* | 0.78 (0.68 - 0.90) | N.D. |
| REWIND (Dulaglutide) (10) | 9901 | 31.5% | 0.88 (0.79 - 0.99) | 0.93 (0.77 - 1.12) |
| PIONEER-6 (semaglutide orale) (16) | 3183 | 84.7% | 0.79 (0.57 - 1.11) | 0.86 (0.48 - 1.55) |
| SGLT2i | | | | |
| EMPA-REG (Empagliflozin) (17) | 7020 | 99% | 0.86 (0.74 - 0.99) | 0.65 (0.50 - 0.85) |
| CANVAS (Canagliflozin) (18) | 10142 | 65.6% | 0.86 (0.75 - 0.97) | 0.67 (0.52 - 0.87) |
| CREDENCE (Canagliflozin) (29) | 4401 | 50.4% | 0.80 (0.67 - 0.95) | 0.61 (0.47 - 0.80) |
| DECLARE (Dapagliflozin) (30) | 17160 | 40.6% | 0.93 (0.84 - 1.03) | 0.73 (0.61 - 0.88) |

* Riferito solo a malattia coronarica. N.D. informazione non disponibile.

Tab. 1

con diabete tipo 2. I CVOTs condotti con queste classi di farmaci hanno confrontato il tasso di eventi cardiovascolari aterosclerotici e non-aterosclerotici in pazienti con diabete tipo 2 ed un variabile grado di rischio cardiovascolare al basale, che sono stati randomizzati a ricevere un farmaco attivo o il placebo. La Tabella 1 riassume i risultati dei principali CVOTs condotti con SGLT2i o GLP-1RA. In sintesi, 4 su 7 dei GLP-1RA testati (liraglutide, semaglutide, albiglutide e dulaglutide) hanno dimostrato di ridurre il tasso di MACE rispetto al placebo, mentre nessuno ha dimostrato riduzione statisticamente significativa del rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco.

Dall'analisi dei singoli componenti del MACE pare emergere un certo effetto anti-aterosclerotico dei GLP-1RA determinato dalla riduzione dell'infarto miocardico con albiglutide (9) e dell'ictus con semaglutide e dulaglutide (10; 11).

Vi è discussione se il beneficio dei GLP-1RA sul rischio di eventi cardiovascolari sia da considerare un effetto di classe o se sia possibile sostenere che solo alcune molecole della classe siano dotate di tale effetto (12; 13). A questo proposito è opportuno sottolineare che i) il CVOT con lixisenatide differisce rispetto agli altri in quanto condotto su pazienti con sindrome

coronarica acuta (14); ii) lo studio su exenatide settimanale ha mancato per poco la significatività statistica della riduzione dei MACE ($p=0,06$) (15); iii) lo studio con semaglutide orale ha mostrato una riduzione significativa del rischio di morte cardiovascolare (16).

Due dei tre SGLT2i testati (empagliflozin e canagliflozin) hanno ridotto significativamente il tasso di MACE rispetto al placebo e tutti e tre hanno ridotto il tasso di ospedalizzazione per scompenso cardiaco in maniera molto significativa dal punto di vista sia statistico sia clinico. Mentre non emerge alcuna eterogeneità tra le molecole della classe nella riduzione del rischio di scompenso cardiaco, non è stata osservata una riduzione significativa del MACE con dapagliflozin.

Per empagliflozin la riduzione del rischio di MACE è risultata prevalentemente attribuibile all'effetto sulla morte cardiovascolare (17), mentre nessuna eterogeneità nelle componenti del MACE è stata identificata per canagliflozin (18).

SGLT2i vs GLP-1RA: outcome cardiovascolari a confronto

Secondo due differenti meta-analisi dei CVOT, i GLP-1RA, come classe, si associano ad una riduzione dei MACE pari al 12% (HR

Riassunto degli studi osservazionali di outcome cardiovascolare con confronto tra SGLT2i e GLP-RA

| Caratteristica dello studio | Paterno et al. 2018 | Longato et al. 2020 |
|--|--------------------------|------------------------|
| Referenza bibliografica | (23) | (26) |
| Paese | Stati Uniti | Italia |
| Periodo | 2013-2015 | 2014-2018 |
| Tipo di database | Clinico-amministrativo | Clinico-amministrativo |
| Numero di pazienti | 20,539 / gruppo | 4298 / gruppo |
| Confronto | Canagliflozin vs GLP-1RA | SGLT2i vs GLP-1RA |
| Cardiopatia ischemica al basale | 11.9% | 12.9% |
| Storia di scompenso cardiaco al basale | 3.4% | 2.8% |
| Follow-up medio | 6 mesi | 13 mesi |
| HR (95% C.I.) MACE (SGLT2i vs GLP-1RA) | 1.03 (0.79-1.35) | 0.68 (0.61-0.99) |
| HR (95% C.I.) HHF (SGLT2i vs GLP-1RA) | 0.61 (0.47-0.78) | 0.59 (0.35-0.99) |

HR, hazard ratio. MACE, major adverse cardiovascular events. HHF, hospitalization for heart failure.

Tab. 2

0,88; 95% CI 0,82-0,94 secondo Kristensen (19) o 0,80-0,96 secondo Marsico (20)). Tale effetto sarebbe attribuibile prevalentemente ad una riduzione significativa del rischio di morte cardiovascolare (-12%) e di ictus non-fatale (-16%), con un'azione minore sul rischio di infarto miocardico (19; 20).

La riduzione del rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco, ancorché significativa nelle meta-analisi, risulterebbe pari a -8% (HR 0,92, 95% CI 0,86-0,97 (20)) o -9% (HR 0,91; 0,83-0,99 (19)). In una meta-analisi dei CVOTs effettuati con le tre molecole della classe degli SGLT2i, è stata osservata una riduzione complessiva e significativa del tasso di MACE dell'11% (HR 0,89; 95% C.I. 0,83-0,96), attribuibile ad una riduzione del 16% del rischio relativo di morte cardiovascolare e dell'11% del rischio relativo di infarto miocardico, senza alcun effetto sul rischio di ictus (21). La medesima meta-analisi ha calcolato che, complessivamente, la terapia con SGLT2i riduca il rischio relativo di ospedalizzazione per scompenso cardiaco del 31% (HR 0,69; 95% C.I. 0,61-0,79) (21).

La Figura 1 mette a confronto i risultati delle meta-analisi dei CVOTs condotti con SGLT2i e GLP-1RA per quanto riguarda il rischio di MACE e dei suoi componenti, nonché il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Emerge chiaramente come

non vi sia differenza in termini di riduzione del rischio relativo di MACE tra SGLT2i (-11%) e GLP-1RA (-12%).

Tra i componenti del MACE non si rilevano differenze clinicamente o statisticamente significative per quanto riguarda la morte cardiovascolare e l'infarto del miocardio, mentre si osserva una tendenza non statisticamente significativa per quanto riguarda l'effetto sull'ictus. Mentre i GLP-1RA hanno chiaramente mostrato, nelle meta-analisi dei CVOTs, un effetto significativo di protezione nei confronti dell'ictus, nessun effetto è stato evidenziato per gli SGLT2i. Tuttavia, a causa dell'incidenza relativamente bassa di ictus, gli intervalli di confidenza delle stime del rischio sono ampi e si sovrappongono abbondantemente tra le due classi di farmaci. Il dato più importante da sottolineare è che la riduzione del rischio relativo di ospedalizzazione per scompenso cardiaco è maggiore per gli SGLT2i (-31%) che per i GLP-1RA (-9%).

Tale differenza, oltre ad essere statisticamente significativa è certamente molto rilevante dal punto di vista clinico.

Studi osservazionali

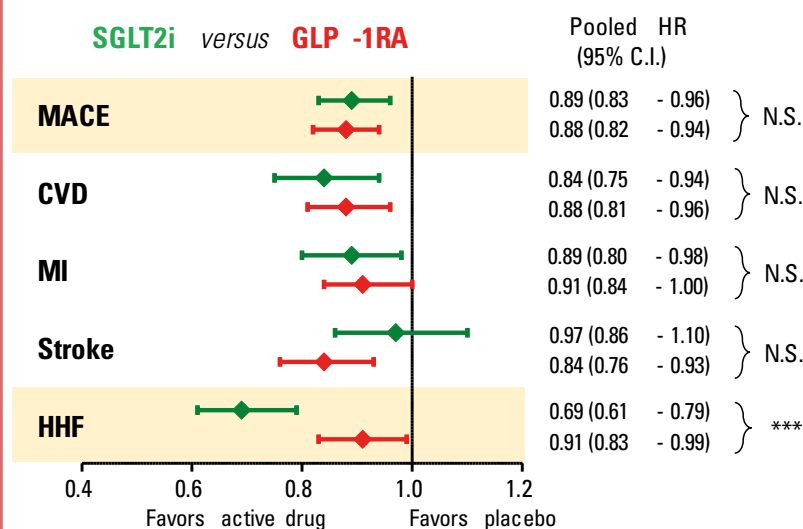
Il beneficio degli SGLT2i nei confronti dello scompenso cardiaco osservato nei trials è stato confermato anche in pazienti non diabetici (22) e, per tutte le molecole della classe, anche

in grandi studi osservazionali (23-25). Ad oggi non sono disponibili, né sono in programma, CVOT di confronto diretto tra SGLT2i e GLP-1RA che possano confermare il confronto tra i risultati delle meta-analisi riportato in Figura 1. Sono tuttavia disponibili due studi retrospettivi che hanno confrontato l'outcome cardiovascolare di pazienti trattati con SGLT2i rispetto a GLP-1RA.

In un grande studio condotto su un database Americano, durante un follow-up medio di 6 mesi, pazienti che erano stati avviati ad una terapia con canagliflozin (n=20,539) hanno avuto ad un tasso di ospedalizzazione per scompenso cardiaco significativamente inferiore (-39%; p<0.001) rispetto a pazienti simili che erano stati avviati ad una terapia con GLP-1RA (n=20,539). Non si è invece osservata alcuna differenza per quanto riguarda il rischio di eventi cardiovascolari tra canagliflozin e GLP-1RA (23).

In uno studio retrospettivo Italiano condotto su un database clinico-amministrativo, pazienti che avevano iniziato SGLT2i sono stati matchati con pazienti che avevano iniziato GLP-1RA (n=4298 / gruppo): il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco era del 41% inferiore tra i pazienti trattati con SGLT2i rispetto a quelli trattati con GLP-1RA (HR 0.59; 95% C.I. 0.35-0.99). Anche

Confronto degli outcome cardiovascolari tra SGLT2i e GLP-1RA



La figura mette a confronto gli HR cumulativi riportati nelle meta-analisi per SGLT2i versus placebo (21) e GLP-1RA versus placebo (19) in relazione ai due principali outcome: eventi cardiovascolari (MACE) e ospedalizzazione per scompenso cardiaco (HHF). Sono indicati anche i dati dei componenti del MACE (CVD, morte cardiovascolare;

MI, infarto del miocardio; stroke, ictus). Le colonne a destra mostrano gli HR cumulativi ed il confronto tra SGLT2i e GLP-1RA (N.S., non significativo; ***, statisticamente significativo).

Fig. 1

il tasso di MACE è risultato significativamente inferiore durante trattamento con SGLT2i (HR 0.68; 95% C.I. 0.61-0.99), dovuto soprattutto ad una differenza nel rischio di infarto del miocardio (26). In entrambi gli studi osservazionali citati, la popolazione di pazienti con diabete tipo 2 presentava una bassa prevalenza di cardiopatia ischemica e scompenso cardiaco al basale, risultando quindi più simile alle popolazioni della pratica clinica rispetto a quelle dei CVOTs.

Conclusioni

Dall'analisi complessiva delle evidenze disponibili, emerge come la riduzione del rischio relativo di MACE sia sostanzialmente sovrapponibile nel confronto tra SGLT2i e placebo (-11%) e tra GLP-1RA e placebo (-12%). Scomponendo i MACE, non emergono differenze tra le due classi di farmaci per quanto riguarda l'infarto miocardico, mentre differenze non significative si osservano per la mortalità cardiovascolare (a favore di SGLT2i) e l'ictus (a favore di GLP-1RA). Tuttavia, è importante sottolineare che i CVOTs non sono stati disegnati per identificare quale dei componenti dell'outcome composito (MACE) risponda di più alla terapia con il farmaco in studio. Inoltre, i componenti del MACE sono mutualmente competitivi, per cui una maggiore riduzione degli eventi fatali (morte cardiovascolare) potrebbe mascherare l'effetto sugli eventi non fatali. Pertanto, non è possibile trarre conclusioni clinicamente rilevanti

su eventuali differenze nella protezione esercitata da SGLT2i versus GLP-1RA sui componenti del MACE. D'altra parte, emerge con forza come solo gli SGLT2i siano stati in grado, individualmente e come classe, di ridurre il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Confrontando i risultati delle meta-analisi, la riduzione del rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco risulta significativamente maggiore per gli SGLT2i rispetto ai GLP-1RA.

Infine, non appare del tutto giustificato dalle evidenze disponibili un approccio secondo cui gli SGLT2i siano da preferire quando prevale il rischio di scompenso cardiaco o malattia renale cronica, mentre i GLP-1RA siano da preferire quando prevale il rischio aterotrombotico (27). Anche gli studi osservazionali suggeriscono che l'outcome cardiovascolare sia complessivamente migliore nei pazienti diabetici tipo 2 trattati con SGLT2i rispetto a GLP-1RA.

In conclusione, i dati finora disponibili suggeriscono che SGLT2i e GLP-1RA siano in grado di ridurre il rischio di MACE in maniera sovrapponibile e che solo per gli SGLT2i si osservi una sostanziale riduzione del rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Richiamando il concetto che lo scompenso cardiaco è spesso la prima manifestazione di complicanze cardiovascolari nel paziente diabetico, è facile concludere che gli SGLT2i possano garantire una prognosi cardiovascolare ottimale in questa popolazione di pazienti.

BIBLIOGRAFIA

- Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, Whincup PH, Mukamal KJ, Gillum RF, Holme I, Njolstad I, Fletcher A, Nilsson P, Lewington S, Collins R, Gudnason V, Thompson SG, Sattar N, Selvin E, Hu FB, Danesh J: Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;364:829-841
- Birkeland KI, Bodegard J, Eriksson JW, Norhammar A, Haller H, Linssen GCM, Banerjee A, Thuresson M, Okami S, Garal-Pantaler E, Overbeek J, Mamza JB, Zhang R, Yajima T, Komuro I, Kadowaki T: Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: A large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2020;
- Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F: Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J* 2013;34:2436-2443
- Penno G, Solini A, Orsi E, Bonora E, Fondelli C, Trevisan R, Vedovato M, Cavalot F, Lamacchia O, Scardapane M, Nicolucci A, Pugliese G: Non-albuminuric renal impairment is a strong predictor of mortality in individuals with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian multicentre study. *Diabetologia* 2018;61:2277-2289
- Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, Erpeldinger S, Wright JM, Gueyffier F, Cornu C: Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4169
- Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, Mahaffey KW, Charytan DM, Wheeler DC, Arnott C, Bompont S, Levin A, Jardine MJ: SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:845-854
- Fadini GP, Sciannameo V, Franzetti I, Bottigliengo D, D'Angelo P, Vinci C, Berchiolla P, Arena S, Buzzetti R, Avogaro A: Similar effectiveness of dapagliflozin and GLP-1 receptor agonists concerning combined endpoints in routine clinical practice: A multicentre retrospective study. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:1886-1894
- Packer M: Is the Way to Someone's Heart Through Their Stomach? The Cardiorenal Paradox of Incretin-Based Hypoglycemic Drugs in Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2017;10
- 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: Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1519-1529
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesmeyer JS, Riddle MC, Ryden 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, Lanus F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogosova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T: Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes

- (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121-130
11. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsboll T: Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-1844
 12. Caruso I, Cignarelli A, Giorgino F: Heterogeneity and Similarities in GLP-1 Receptor Agonist Cardiovascular Outcomes Trials. *Trends Endocrinol Metab* 2019;30:578-589
 13. Scheen AJ: GLP-1 receptor agonists and cardiovascular protection: A class effect or not? *Diabetes Metab* 2018;44:193-196
 14. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJ, Probstfield JL, Riddle MC, Solomon SD, Tardif JC: Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-2257
 15. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, Chan JC, Choi J, Gustavson SM, Iqbal N, Maggioni AP, Marso SP, Ohman P, Pagidipati NJ, Poulter N, Ramachandran A, Zinman B, Hernandez AF: Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228-1239
 16. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, Jeppesen OK, Lingvay I, Mosenzon O, Pedersen SD, Tack CJ, Thomsen M, Vilsboll T, Warren ML, Bain SC: Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:841-851
 17. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE: Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128
 18. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR: Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-657
 19. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, Kober L, Petrie MC, McMurray JJV: Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:776-785
 20. Marsico F, Paolillo S, Gargiulo P, Bruzzese D, Dell'Aversana S, Esposito I, Renga F, Esposito L, Marciano C, Dellegrottaglie S, Iesu I, Perrone Filardi P: Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on major cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without established cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2020;
 21. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Furtado RHM, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS: SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31-39
 22. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Belohlavek J, Bohm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukat A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjostrand M, Langkilde AM: Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008
 23. Paterno E, Goldfine AB, Schneeweiss S, Everett BM, Glynn RJ, Liu J, Kim SC: Cardiovascular outcomes associated with canagliflozin versus other non-gliiflozin antidiabetic drugs: population based cohort study. *BMJ* 2018;360:k119
 24. Paterno E, Pawar A, Franklin JM, Najafzadeh M, Deruaz-Luyet A, Brodovicz 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
 25. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW, Norhammar A, Birkeland KI, Jorgensen ME, Thuresson M, Arya N, Bodegard J, Hammar N, Fenici P: Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation* 2017;136:249-259
 26. Longato E, Di Camillo B, Sparacino G, Gubian L, Avogaro A, Fadini GP: Cardiovascular outcomes of type 2 diabetic patients treated with SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists in real-life. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;
 27. Bailey CJ: Choosing GLP-1 receptor agonists or SGLT-2 inhibitors by cardiorenal risk. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:97-99
 28. 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: Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-322
 29. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW: Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-2306
 30. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS: Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-357

Telemedicina per il controllo del diabete: prime evidenze in Italia

Andrea **Giaccari**

Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS Roma

L'emergenza COVID ha avuto un notevole impatto sulla salute. A parte le ovvie considerazioni su chi, purtroppo, ha subito la SARS, le stesse misure cautelative imposte con i vari decreti di distanziamento sociale hanno notevolmente modificato la normale gestione della salute pubblica. In più, poiché il controllo della malattia diabetica vede nello stile di vita (attività fisica ed alimentazione) uno dei suoi cardini, appare ovvio che gli effetti delle varie misure di contenimento sociale sul controllo della malattia sono state notevoli.

Certamente le variabili che hanno potenzialmente influenzato il controllo del diabete sono molteplici (Tabella 1). I loro effetti sono ovviamente anche dipendenti dal tipo di diabete, dalla terapia in corso, ma probabilmente ancor più da quanto le persone con diabete hanno acquisito, prima della fase di distanziamento sociale, in termini di educazione al diabete ed all'auto-controllo.

Lock-down e diabete

L'obbligo di rimanere a casa ha spesso ridotto la quantità di esercizio fisico che le persone con diabete normalmente (o sperabilmente) svolgono. In più, forzatamente lontani dall'attività lavorativa e/o ludica, costretti in casa, è estremamente probabile che l'apporto calorico, se non glicidico, sia temporaneamente aumentato. Una interessante survey italiana (1)

ha suggerito che almeno un intervistato su tre ha riferito (la survey è stata condotta durante la fase 1) un aumento dell'appetito e del numero dei pasti quotidiani. Inoltre, nella dieta, è notevolmente aumentata la quantità di alcuni alimenti (pane, pasta, pizza, ma anche legumi e carni bianche) con importanti influenze sul controllo della glicemia. Non è noto se questi stessi dati sono confermabili anche nelle persone affette da diabete, ma è probabile che lo siano, vista la ovvia difficoltà di mantenere regimi dietetici differenti all'interno dello stesso nucleo familiare, soprattutto durante la fase di quarantena. Entrambi questi fattori (minore attività fisica ed aumento delle calorie) determinano un bilancio energetico positivo, con ovvie conseguenze sul peso a medio termine, ma anche su controllo glicemico a breve termine.

Così, le persone con diabete già a conoscenza su come adattare la terapia alle nuove situazioni (cioè provvisti di un minimo di educazione terapeutica) hanno probabilmente avuto gli strumenti per affrontare le nuove difficoltà. Altri, meno edotti, ne hanno certamente subito le conseguenze.

Mantenere il buon controllo è importante

Il distanziamento sociale imposto dall'emergenza COVID-19 ha anche determinato molti cambiamenti nelle strutture sanitarie, inclusi i centri di diabetologia. Sebbene con alcune diversità fra regioni, praticamente tutte le visite ambulatoriali programmate, se non urgenti, sono state cancellate e solo talvolta riprogrammate. A seconda della distanza temporale dall'ultima visita effettuata ed altre variabili, un'enorme percentuale di persone con diabete sono rimaste in uno stato di fragilità, con l'incapacità di ottenere un controllo di routine e nessuna opzione per intensificare una terapia potenzialmente insufficiente. Un controllo insufficiente del diabete ha ovviamente il potenziale di provocare numerose complicanze sia acute che croniche, che i sistemi sanitari dovranno affrontare durante ma anche dopo la pandemia di COVID-19. In più, recenti evidenze suggeriscono che la presenza di diabete scompensato, soprattutto in pazienti con altri criteri di fragilità, peggiora la prognosi della SARS (2). Per questo è apparso importante, per gran parte dei centri, veicolare la normale assistenza diabetologica attraverso procedure di telemedicina.

Variabili con potenziale influenza sul controllo del diabete durante il distanziamento sociale

- Riduzione/modifica dell'attività fisica
- Cambiamenti della dieta
- Mancanza di analisi di controllo
- Annullamento visite di controllo programmate
- Difficoltà di contatto fra persona con diabete ed eventuale care-giver
- Difficoltà di contatto con strutture di diabetologia
- Difficoltà psicologiche

Tab. 1

Procedure per la telemedicina

Anche se potrebbe sembrare una "semplice telefonata", nei fatti la telemedicina presenta notevoli difficoltà. Le procedure che devono essere seguite sono molte (Tabella 2) e il tempo necessario per svolgerle va ben oltre quello che avviene durante una normale visita. Senza nemmeno includere un minimo di esame obiettivo. Fra queste la procedura più difficile, forse anche per nostra inesperienza, è la fase preparatoria.

Se da una parte la persona con diabete accoglie con gratitudine una telefonata dal proprio diabetologo curante (o dal personale infermieristico che lo affianca) dall'altra appaiono subito evidenti le difficoltà di comunicazione, soprattutto in termini di tecnologia per lo scambio di informazioni, ovviamente non sempre disponibili in forma digitale (quante per-

Procedure durante la telemedicina

1. revisione appuntamenti
2. verifica presenza contatto
3. contatto per nuovo appuntamento telefonico (in anticipo)
4. scambio informazioni preventivo
5. visita in telemedicina
6. semplificazione terapia
7. conclusione visita (report su cartella clinica)
8. invio referti/ricette/piani terapeutici

Tab. 2

Procedure per la preparazione alla visita in telemedicina

1. verifica eventuale necessità care-giver (anche per comunicazione)
2. verifica disponibilità
 - a. analisi
 - b. diario glicemico
 - c. tecnologia comunicazione (internet, e-mail, foto, altro)
 - d. eventuale tecnologia disponibile (glucometro, CGM, altro)
3. rispetto privacy
4. empowerment
5. conferma appuntamento

Tab. 3

sono si presentano ancora con quadernini con riportate delle glicemie senza alcun riferimento!) (Tabella 3).

L'importanza della cartella elettronica

Anche se chi scrive non ha più da anni esperienza di visite ambulatoriali con cartella cartacea, appare evidente che la telemedicina, senza un'appropriata cartella elettronica (soprattutto se dedicata al diabete e ben compilata) è praticamente impossibile. Il diabete è una malattia cronica.

Non è impossibile che alcune persone con diabete abbiano accumulato negli anni decine e decine di visite con il proprio curante; in altre parole, se con cartella cartacea (o anche informatizzata non dedicata al diabete) decine di fogli, fotografie, schemi, lettere e chissà cosa. Sempre scritte a mano, molto spesso da persone diverse, con scritture ma anche interpretazioni diverse.

Per fortuna in Italia esiste ormai da anni una cartella elettronica diabetologica che è ormai diventata standard per tutti i centri di diabetologia (tanto da far considerare "inappropriati" i centri che non ne sono provvisti). Facciamo qualche esempio (ben noto a chi la usa correntemente). Aprendo la schermata del singolo paziente è possibile controllare con un "colpo d'occhio" l'intera situazione clinica di chi è dall'altra parte del telefono. Tutti i dati fondamentali sono "a vista", incluse le analisi nel tempo, la terapia in corso o tutte le complicità, esplorabili con un semplice click (Figura 1).

Ovviamente i vantaggi della cartella clinica diabetologica non si fermano solo qui, ma è ben difficile descriverli in queste poche righe. Personalmente mi sento quasi più soddisfatto durante la visita in telemedicina. Mi capita spesso, durante le visite normali, di provare disagio nel rivolgere lo sguardo più tempo allo schermo del computer che agli occhi del paziente; come se non rivolgessi la giusta attenzione allo stesso. Chiaro che con la telemedicina la concentrazione sui dati è maggiore, probabilmente rendendo la stessa visita più efficace.

Diario glicemico in remoto

Una recente partnership fra l'azienda che produce e distribuisce la cartella clinica diabetologica ed una di diagnostici ha permesso di aumentare la semplicità dello scambio di informazioni fra medico e persona con diabete. L'azienda di diagnostica ha infatti reso disponibile una App per Smartphone capace di raccogliere i dati glicemici della persona con diabete (ma anche molti altri dati di ben 30 categorie diverse, ad esempio: spuntino, colazione, stanco, felice, alcool, viaggio in auto, vacanza, oltre ovviamente ai carboidrati).

Anche se le glicemie vengono "caricate in automatico" solo



Fig. 1

con glucometri di una sola azienda, è possibile inserire i valori glicemici manualmente, di fatto rendendo l'App compatibile con qualsiasi glucometro, vecchio o nuovo o di qualsiasi produttore. L'App ha ovvi vantaggi educativi per la persona con diabete (accade spesso che la persona con diabete sappia gestire la tecnologia più del suo curante). Soprattutto, l'App ha il vantaggio di generare un upload (Figura 2) dei dati nella stessa cartella diabetologica dedicata (attraverso un passaggio di sicurezza in Cloud).

Aperta la cartella dopo l'upload (in remoto, senza connettere alcun cavo o apparecchio ed anche senza la presenza fisica della persona con diabete) è quindi possibile avere un quadro generale del diario glicemico della persona con diabete, permettendo di discuterne insieme al paziente, appunto, in telemedicina.

Le opportunità di tele-monitoraggio offerte dallo scambio di informazioni mediante App vanno ben oltre la semplice condivisione delle glicemie durante la visita (o tele-visita). Attraverso una semplice schermata della cartella clinica è infatti possibile avere uno "sguardo d'insieme" (Figura 3) di tutte le persone seguite in tele-monitoraggio e capire quali persone abbiano maggiormente bisogno di un intervento. Appare ovvio che l'eventuale intervento deve essere pre-concordato con la persona con diabete, soprattutto in termini di privacy. Ma sarà

probabilmente questo il futuro della diabetologia, soprattutto nei pazienti complessi.

Tele-monitoraggio: esperienze Italiane durante il lock-down

La tecnologia attualmente disponibile ha permesso di generare interessanti dati sul controllo del diabete in Italia. Seppure con alcuni limiti (si tratta di studi puramente osservazionali su persone con diabete di tipo 1 evidentemente ben capaci di utilizzare le tecnologie disponibili) gli studi ci permettono di capire con stretta evidenza cosa è accaduto durante il lock-down. In un primo studio pubblicato dai diabetologi di Padova (3) sono stati esaminati i dati di 30 persone con diabete di tipo 1 dotate di sistema di monitoraggio flash. I dati hanno evidenziato che, nonostante le restrizioni, le persone in quarantena ottenevano un aumento del time in range, una riduzione della glicemia media senza un corrispondente aumento delle ipoglicemie.

Il dato è reso particolarmente interessante perché i periodi confrontati sono la settimana immediatamente precedente l'inizio dell'epidemia e la prima settimana di pieno lock-down. Di fatto, l'unico intervento esterno è stato il restringimento sociale. Lo studio non ha esaminato le variazioni di dieta o attività fisica, ma ha incluso un gruppo di persone che ha continuato a lavorare. L'assenza di miglioramenti nel gruppo non sottoposto a restrizioni suggerisce che la "maggiore disponibilità di

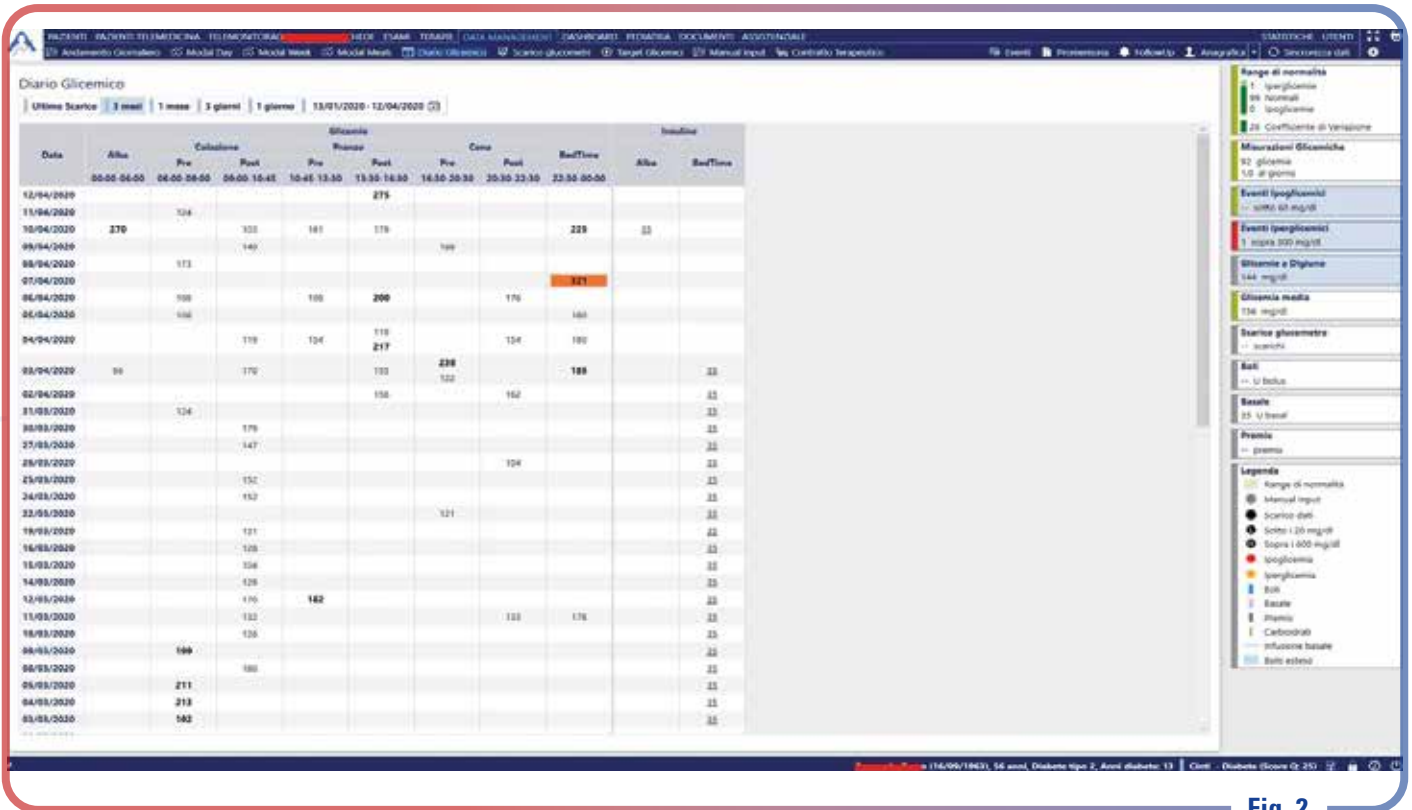


Fig. 2



Fig. 3

tempo” è stata la maggiore variabile responsabile del miglioramento del controllo.

Anche l’analisi di un database molto più vasto della Federico II (4), che combinava dati provenienti da più sistemi di monitoraggio glicemico, ha ottenuto risultati di significativo miglioramento del controllo della glicemia. Oltre ad un miglioramento della glicemia media (solo numerico) gli Autori hanno osservato un aumento significativo del time in range, con una riduzione significativa degli episodi di iperglicemia (>250 mg/dl) e di ipoglicemia (< 54 mg/dl). Sottoponendo le persone studiate ad un breve questionario, le stesse hanno riportato una significativa riduzione dell’attività fisica, una quantità di cibo uguale o aumentata, ed un aumento della regolarità nei pasti e negli spuntini. Questi interessanti risultati hanno portato gli Autori a concludere che dieta ed educazione sono fondamentali per il controllo del diabete, ma che anche uno stile di vita più regolare e meno stressante potrebbero avere un loro ruolo. Anche uno studio che ha combinato l’esperienza di due centri universitari romani (5) ottenuti con più sistemi di tele-monitoraggio (non descritti) suggerisce una riduzione del tempo in ipoglicemia durante il periodo di lock-down.

È possibile che la differenza con gli altri studi sia dovuta alla limitatezza della popolazione o a qualche differenza del processo di educazione all’utilizzo del sistema di monitoraggio.

L’assenza di variazioni significative di peggioramento, tuttavia, è sicuramente positivo.

Telemedicina e tele-monitoraggio: il vantaggio dell’Italia

Anche se colpita per prima fra i paesi occidentali, l’Italia ha saputo sicuramente reagire all’emergenza con coraggio ed efficienza. Al di là delle considerazioni generali (l’Italia è praticamente l’unico stato con un Servizio Sanitario pubblico, seppure regionalizzato) la presenza ormai capillare di sistemi informativi e di cartella digitale dedicata ha permesso la trasformazione, quasi in poche ore, di un normale sistema ambulatoriale in un processo organizzato di telemedicina. Superato il test, è però importante comprenderne i limiti, in qualche modo già noti, spesso discussi ma mai affrontati con determinazione: basti pensare alla mancanza di integrazione con i medici di medicina generale, con i laboratori, con altri servizi per malattie croniche. Questo periodo di crisi, ancora in corso, ha messo tuttavia in evidenza qualcosa di molto chiaro: il futuro della diabetologia è nel digitale e nella gestione comune dei dati. Un diabetologo senza cartella diabetologica informatizzata è come un oculista senza oftalmoscopio o come un chirurgo senza bisturi. Magari bravo, ma poco efficace. E l’efficacia è il nostro obiettivo più importante.

BIBLIOGRAFIA

1. Di Renzo L, Gualtieri P, Pivari F, Soldati L, Attinà A, Cinelli G, Leggeri C, Caparello G, Barrea L, Scerbo F, Esposito E, De Lorenzo A. Eating habits and lifestyle changes during COVID-19 lockdown: an Italian survey. Version 2. *J Transl Med.* 2020 Jun 8;18(1):229. doi: 10.1186/s12967-020-02399-5. PMID: 32513197 Free PMC article.
2. Wu J, Huang J, Zhu G, Wang Q, Lv Q, Huang Y, Yu Y, Si X, Yi H, Wang C, Liu Y, Xiao H, Zhou Q, Liu X, Yang D, Guan X, Li Y, Peng S, Sung J, Xiao H. Elevation of blood glucose level predicts worse outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020 Jun;8(1):e001476. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001476. PMID: 32503812 Free PMC article.
3. Bonora BM, Boscari F, Avogaro A, Bruttomesso D, Fadini GP. Glycaemic Control Among People with Type 1 Diabetes During Lockdown for the SARS-CoV-2 Outbreak in Italy. Version 2. *Diabetes Ther.* 2020 May 11;11(6):1-11. doi: 10.1007/s13300-020-00829-7. Online ahead of print. PMID: 32395187 Free PMC article.
4. Capaldo B, Annuzzi G, Creanza A, Giglio C, De Angelis R, Lupoli R, Masulli M, Riccardi G, Rivellese AA, Bozzetto L. Blood Glucose Control During Lockdown for COVID-19: CGM Metrics in Italian Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2020 Jun 15;dc201127. doi: 10.2337/dc20-1127. Online ahead of print. PMID: 32540921 No abstract available.
5. Maddaloni E, Coraggio L, Pieralice S, Carlone A, Pozzilli P, Buzzetti R. Effects of COVID-19 Lockdown on Glucose Control: Continuous Glucose Monitoring Data From People With Diabetes on Intensive Insulin Therapy. *Diabetes Care.* 2020 Jun 5;dc200954. doi: 10.2337/dc20-0954. Online ahead of print. PMID: 32503838 No abstract available.

Stadiazione del Rischio Cardiovascolare nel Diabete Mellito

Carmen Spaccarotella

Unità Operativa di Cardiologia, Policlinico Universitario Catanzaro

Introduzione

Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte nei paesi industrializzati. Nonostante il miglioramento delle tecniche percutanee per il trattamento dell'infarto e della terapia farmacologica, la mortalità per cardiopatia ischemica, in pazienti con particolari fattori di rischio, resta elevata. A partire dagli anni '80 si è registrata una diminuzione della mortalità per malattia coronarica (CAD) per la promozione e l'adozione di misure preventive quali la legge contro il fumo. Tuttavia, si registra contestualmente un aumento dei fattori di rischio come l'obesità, il diabete mellito, la dislipidemia, tipici dei paesi industrializzati, che favoriscono a loro volta l'insorgenza di cardiopatia ischemica vanificando i progressi fatti e le misure preventive intraprese. Fra tutti i fattori di rischio sicuramente la presenza di diabete mellito aumenta notevolmente il rischio di infarto, pertanto, una corretta prevenzione dovrebbe essere mirata soprattutto a questi pazienti.

Nonostante il diabete mellito di tipo 2 (DMT2) sia considerato una patologia prevalente della seconda metà di vita, la maggiore presenza di obesità nei giovani ne anticipa l'insorgenza, quindi spesso ad essere trattati sono i pazienti in età più giovanile. Alcuni fattori di rischio per CAD, come la familiarità, l'età ed il sesso sono fattori NON modificabili e su questi non possiamo intervenire. Altri fattori di rischio come il fumo di sigaretta, l'obesità, la sedentarietà, sono modificabili e su questi bisogna assolutamente intervenire. Una terza categoria di fattori come il diabete e la dislipidemia, che stanno a metà tra i due (perché hanno una componente genetica affiancata ad una componente comportamentale), rendono ad alto rischio il paziente e devono essere mandatoriamente tenuti sotto controllo con modifiche dello stile di vita e terapia medica adeguate. Per queste due ultime condizioni, infatti, abbiamo a disposizione, negli ultimi anni, farmaci nuovi che ci permettono di ottenere un adeguato controllo dei valori glicemici e dell'assetto lipidico (1).

Malattia coronarica e diabete mellito

Secondo i dati della letteratura il numero di pazienti con diabete mellito nei prossimi anni raddoppierà, diventando una vera e propria "pandemia diabetica". Il problema dei pazienti

diabetici è lo sviluppo delle complicanze. Come è risaputo dai dati della letteratura, le complicanze cardiovascolari sono più frequenti nel paziente diabetico ed in effetti la principale causa di morte in questi pazienti, è proprio la malattia cardiovascolare. La diagnosi di diabete viene fatta spesso in seguito al danno d'organo; può restare silente per molti anni ed essere diagnosticato quindi tardivamente, quando già si sono instaurate complicanze e la prognosi è peggiore. Il DMT2 è caratterizzato da uno stato di insulino-resistenza (IR), iperinsulinemia ed elevati livelli plasmatici di glucosio: questa condizione, associata ai classici fattori di rischio cardiovascolari determina lo sviluppo di malattia macrovascolare anche prima della diagnosi di diabete mellito manifesto con conseguenze cliniche gravi come la comparsa di infarto o ictus. Oltre a questi danni macrovascolari, si instaurano ancora più precocemente danni microvascolari, che sono alla base della retinopatia, della neuropatia e della microalbuminuria nel paziente diabetico, iniziali alterazioni di danni più importanti soprattutto a carico del rene. I meccanismi fisiopatologici che supportano il concetto di un "continuum glicemico" caratterizzato da elevati valori di glicemia a digiuno (IFG: impaired fasting glucose), ridotta tolleranza glucidica (IGT) e diabete mellito (DM) conclamato, stanno alla base della fisiopatologia di DM e malattia cardiovascolare (2). Lo sviluppo della malattia cardiovascolare (CVD) nelle persone con insulino-resistenza è un processo progressivo, caratterizzato da disfunzione endoteliale precoce e infiammazione vascolare, dalla formazione di foam cells e al conseguente sviluppo di strie lipidiche. Nel corso degli anni, ciò porta alla formazione di placche aterosclerotiche che, in presenza di un maggiore contenuto infiammatorio, diventano instabili, con conseguente trombosi occlusiva o sub-occlusiva. L'ateroma di pazienti affetti da DM è più ricco di lipidi, cellule, mediatori dell'infiammazione e trombi rispetto a quello dei pazienti non affetti da DM (2). Da studi prospettici è emerso che i soggetti con IFG hanno un rischio di progressione verso il diabete tipo 2 simile a quello dei soggetti con IGT (5% per anno) (3). Quindi il danno vascolare causato dal diabete favorisce, insieme ad altri fattori di rischio come ipertensione, dislipidemia e diabete non controllato, manifestazioni cliniche molto

gravi come l'infarto miocardico. A causa del rischio evolutivo e progressivo che questi pazienti hanno, le linee guida (4) si sono concentrate sulla diagnosi precoce di diabete mellito con il consiglio di eseguire il controllo della glicemia a digiuno e dell'emoglobina glicata (HbA_{1c}) e in caso di dubbi sui risultati di effettuare un controllo più approfondito con la curva da carico di glucosio.

Scompenso cardiaco e diabete mellito

Oltre al danno vascolare, lo squilibrio glicometabolico causato dal DMT2 favorisce l'insorgenza di scompenso cardiaco o l'aggravamento dello stesso. L'associazione di diabete mellito e di insufficienza cardiaca, comporta una mortalità cardiovascolare più alta del 50-90% (per il progredire dello scompenso fino alle sue fasi terminali). Spesso lo scompenso è la prima manifestazione cardiovascolare nel paziente diabetico, anche quando l'insufficienza cardiaca ha etiologia postischemica a causa della possibilità di infarti silenti (5). Pazienti con rischio cardiovascolare molto alto (pazienti diabetici con danno d'organo o con pregressi eventi cardiovascolari (pregresso infarto, angina instabile, malattia coronarica, pregresso ictus, presenza di vasculopatia periferica) sono stati arruolati nello studio EMPA-REG OUTCOME (6). In questo studio i pazienti sono stati randomizzati a trattamento con empagliflozin (inibitore del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 del rene SGLT2) o a placebo. Sono stati arruolati 7028 pazienti e valutato l'effetto su mortalità cardiovascolare, infarto miocardico e ictus non fatali. Altri obiettivi dello studio comprendevano: ospedalizzazione per scompenso cardiaco, ricovero per angina instabile, mortalità per tutte le cause. Nei pazienti trattati con empagliflozin, vi è stata una straordinaria riduzione del 35% delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, del 38% delle morti cardiovascolari, del 32% della mortalità per tutte le cause. Al contrario non c'è stata una significativa riduzione degli end point infarto miocardico ed ictus non fatali e delle ospedalizzazioni per angina instabile. Da questi dati si evince che il maggiore beneficio dell'empagliflozin è proprio la riduzione delle morti per scompenso, in considerazione che non vi è una significativa riduzione della mortalità per infarto miocardico od ictus. I risultati dello studio EMPA-REG OUTCOME, che ha dimostrato una riduzione degli eventi cardiovascolari, pongono l'accento sulla necessità di prevenire lo scompenso cardiaco (che ha un ruolo indipendente sulla prognosi) nel paziente diabetico anche attraverso la rivascularizzazione miocardica che permette di prevenire lo scompenso post-ischemico. Una nuova classe di molecole, gli agonisti del recettore del glucagon-like peptide 1 (GLP-1), ha dimostrato ridurre il rischio cardiovascolare nei soggetti diabetici ad elevato rischio. La protezione

cardiovascolare potrebbe esplicitarsi attraverso meccanismi indiretti (riduzione ponderale, miglioramento del profilo lipidico, riduzione della pressione arteriosa) ma anche attraverso meccanismi diretti sia sull'endotelio che sui miocardiociti. I trial LEADER e SUSTAIN-6 (7-8), hanno dimostrato la riduzione degli eventi cardiovascolari rispettivamente con liraglutide (durata d'azione più prolungata che necessita di un'unica somministrazione giornaliera) e di semaglutide (lunga durata d'azione adoperato in somministrazione settimanale). Infatti, nello studio LEADER nel gruppo trattato si osservava una significativa riduzione del 13% del dell'endpoint primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale ed ictus non fatale) e una riduzione anche più marcata (26%) si verificava nello studio SUSTAIN-6.

In conclusione, quindi, l'utilizzo degli agonisti recettoriali di GLP-1 e degli inibitori di SGLT2, è in grado di migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita dei pazienti con DMT2 ad elevato rischio, riducendo l'incidenza di eventi cardiovascolari. Il loro meccanismo d'azione è diverso: antiaterogeno per gli agonisti recettoriali di GLP-1, effetto emodinamico prevalente nel caso degli inibitori di SGLT2, con la possibilità che i due meccanismi d'azione possano agire in sinergia.

Prevalenza e stima del rischio

Una meta-analisi di 102 studi prospettici (4), ha mostrato che il DM conferisce un rischio doppio per malattie cardiovascolari (patologia coronarica, ictus ischemico e morte per cause cardio-vascolari), indipendentemente da altri fattori di rischio. Il rischio di eventi cardiovascolari è presente anche età più giovanile (a causa delle comorbidità che spesso si associano). Il rischio, inoltre, è maggiore nei pazienti con DM di lunga durata e complicanze microvascolari, tra cui malattia renale o proteinuria. L'elevato rischio di malattia coronarica inizia a livelli di glucosio al di sotto del punto di cut-off per DM (<7 mmol/L, <126 mg/dl) e aumenta con l'aumentare dei livelli di glucosio². In presenza di DM, il sesso femminile non è protettivo contro la CAD prematura, come si verifica nella popolazione generale (4,9). I pazienti con diabete mellito sono suddivisi in pazienti a rischio moderato, alto o molto alto a seconda della coesistenza di altri fattori di rischio, della durata del diabete e della presenza di danno d'organo (Tabella 1).

Screening

La problematica diabete/rischio cardiovascolare è particolarmente sentita, infatti vi è stata la necessità, nel 2019, di aggiornare le linee guida della società europea di cardiologia con alcune novità elencate nella tabella 2 e 3 che danno indicazioni precise sulla gestione dei fattori di rischio associati al

Rischio cardiovascolare in pazienti affetti da Diabete Mellito

| | |
|---------------------------|---|
| Rischio molto alto | Pazienti con DM e CVD stabile o danno di organo target* o tre o più dei maggiori fattori di rischio** o precoce insorgenza di T1DM di lunga durata (>20 anni) |
| Rischio alto | Pazienti con DM di durata > 10 anni senza danno di organo target più un altro fattore di rischio aggiuntivo |
| Rischio moderato | Pazienti giovani con T1DM ed età inferiore a 35 anni o T2DM ed età inferiore a 50 anni) con durata di DM < 10 anni senza altri fattori di rischio |

* Proteinuria, insufficienza renale definita come filtrato glomerulare <30mL/min/1.73 m², ipertrofia ventricolare sinistra, retinopatia.

** Età, ipertensione, dislipidemia, fumo di sigaretta, obesità

modificata da ref. 4

Tab. 1

Le novità delle linee guida su cardiopatia e diabete 2019

| ESC 2013 | ESC 2019 |
|--|--|
| Valori pressori target | |
| I valori target di pressione arteriosa sono < 140/85 per tutti | La soglia dei valori di pressione arteriosa per iniziare un trattamento nel diabetico è > 140/90. Sono raccomandati valori pressori target personalizzati con pressione arteriosa sistolica (PAS) di 130 mmHg e se tollerati inferiori a 130 mmHg ma NON a 120 mmHg. Nella popolazione anziana (>65 anni di età) il valore target di PAS è compresa in un range di 130-139 mmHg. Per i valori di pressione arteriosa diastolica (PAD) <80 mmHg ma non <70 mmHg (Classe I). In classe IIb: Un trattamento deve essere considerato per valori di PAS >130 mmHg per i pazienti ad alto rischio di eventi cerebrovascolari o diabetici con malattie renali. |

Tab. 2

Le novità delle linee guida su cardiopatia e diabete 2019

| ESC 2013 | ESC 2019 |
|--|--|
| Valori target dell'assetto lipidico | |
| Nel DM ad alto rischio cardiovascolare, un valore target di LDL-C è <2.5 mmol/L (<100 mg/dL). Nel DM a rischio molto alto è raccomandato un valore target di LDL colesterolo è <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) | In pazienti con DMT2 e moderato rischio CV, è raccomandato un valore target di LDL-C target è <2.6 mmol/L (<100 mg/dL). In pazienti con DMT2 ad alto rischio CV, un target di LDL-C è <1.8 mmol/L (<70 mg/dL). Nei pazienti a rischio molto alto (vedi tabella 1) è raccomandato un valore target di LDL-C <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) o una riduzione dei valori di LDL-C di base di almeno il 50%. |

Tab. 3

diabete. Intanto la prima indicazione è mantenere un controllo glicemico ottimale. Nel complesso, dai dati della letteratura (10), il controllo intensivo del glucosio riduce il rischio di eventi cardiovascolari maggiori del 9%, ma non sembra ridurre la mortalità per tutte le cause. Alcune categorie di farmaci anti-

diabetici, hanno effetti cardioprotettivi che sono indipendenti dal loro effetto anti-iper-glicemico (6-8). Le linee guida sottolineano come per il controllo glicemico in pazienti con CAD o a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato debbano essere utilizzati empagliflozin, canagliflozin, o dapagliflozin

(inibitori di SGLT2) perchè questi farmaci riducono il rischio cardiovascolare (classe I) (4). In particolare, empagliflozin riduce la mortalità cardiovascolare. Tutti gli inibitori di SGLT2 riducono i ricoveri per scompenso cardiaco (6). Questi farmaci, inoltre, riducono notevolmente la progressione di nefropatia diabetica pertanto dovrebbero essere utilizzati in questi pazienti in classe I (4).

Liraglutide, semaglutide, o dulaglutide (agonisti del recettore GLP-1) possono essere utilizzati in classe I in pazienti con rischio cardiovascolare alto o molto alto o con CAD, perchè anch'essi riducono il rischio cardiovascolare (4). In particolare, liraglutide riduce la mortalità cardiovascolare (7,8). La metformina ha avuto effetti favorevoli sugli eventi cardiovascolari in un singolo studio su persone in sovrappeso con DMT2 (11). A causa della sua lunga esperienza e convenienza, la metformina è attualmente considerata il farmaco di prima scelta per i pazienti diabetici che non hanno una specifica controindicazione ad essa, senza malattia cardiovascolare e con rischio cardiovascolare moderato (4,9).

Le ultime linee guida ESC 2019 raccomandano che la pressione arteriosa (PA) sistolica nei pazienti con diabete dovrebbe essere $\leq 130/80$ mmHg. Le linee guida raccomandano di non ridurre i valori pressori al di sotto di $120/70$ mmHg. Il trattamento antiipertensivo iniziale dovrebbe consistere in una combinazione di un inibitore del sistema renina-angiotensina (RAS) con un calcio antagonista (CCB) o un diuretico tiazidico/tiazidico-simile. Gli ACE-inibitori riducono l'albuminuria e la progressione della nefropatia diabetica, in modo più efficace rispetto ad altre classi di farmaci; LDL-C dovrebbe essere ridotto a $<1,8$ mmol/L (<70 mg/dl) o ridotto di $> 50\%$ se i valori di LDL-C basale sono compresi tra $1,8$ e $3,5$ mmol/L (70 e 135 mg/dl). Secondo le ultime linee guida ESC/EASD nel paziente diabetico ad altissimo rischio il target per LDL-C dovrebbe essere ulteriormente ridotto a 55 mg/dl.

Per lo screening precoce della malattia cardiovascolare nei pazienti diabetici, le linee guida 2019 propongono la microalbuminuria come indice di danno microvascolare e l'elettrocardiogramma come indice di danno macrovascolare (classe I). Dall'elettrocardiogramma, infatti, possono essere evidenti danni d'organo come segni di ipertensione o pregresso infarto che può essere stato silente nel paziente diabetico. Altre indagini strumentali non sono più consigliate come ad esempio la valutazione dello spessore medio-intimale carotideo (4). Le tecniche di imaging sono ancora consigliate dalle linee guida come screening: l'ecocardiogramma ci può dare importanti indicazioni sulla presenza di rimodellamento/ipertrofia ventricolare sinistra, alterazioni diastoliche, iniziale disfunzione sistolica. Utilizzando infatti tecniche più specifiche come lo strain, si riesce ad avere indicazioni sulle fasi iniziali

della disfunzione sistolica per prevenire l'evoluzione verso lo scompenso. L'integrazione con la risonanza magnetica che ci permette anche di evidenziare alterazioni fibrose nella parete miocardica non è routinaria. L'identificazione di placche carotidee o femorali con l'eco-Doppler può essere considerata nella stratificazione del rischio in pazienti con diabete mellito asintomatici (classe IIa).

Nei pazienti a rischio cardiovascolare moderato ed asintomatici, lo screening per la malattia coronarica potrebbe essere effettuata con corTAC e calcium score. L'esecuzione di tali indagini è però controversa: un calcium score di zero è associato ad una migliore prognosi, al contrario un calcium score >400 è associato con prognosi peggiore. I pazienti diabetici hanno coronarie più calcifiche rispetto alla popolazione generale, tuttavia, la presenza di calcio non è correlato in maniera direttamente proporzionale alla severità della stenosi.

Lo screening è comunque indispensabile alla luce dei nuovi farmaci antidiabetici che hanno notevolmente ridotto il rischio di mortalità ed in particolare la nefropatia diabetica e la mortalità cardiovascolare. Per la maggior parte dei pazienti con CAD e diabete mellito è raccomandato mantenere livelli di emoglobina glicata target (HbA1c) $<7\%$ (<53 mmol/l) o $<6.5\%$. I grandi trials di sicurezza cardiovascolare sui nuovi farmaci ipoglicemizzanti come i SGLT2 inhibitors (sodium-glucose co-transporter-2 o SGLT2i) e i GLP-1 receptor agonist (glucagon-like peptide-1 receptor agonists o GLP-1RA), hanno dimostrato una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari (6-8). Le linee guida sintetizzano tre punti chiave:

- La valutazione routinaria della microalbuminuria è di fondamentale importanza per identificare i pazienti che sono a rischio di sviluppare disfunzione renale o CAD.
- Un ECG a riposo deve essere effettuato in pazienti diabetici e ipertesi, in cui sussiste il sospetto di una CAD.
- Altri test come ecocardiogramma, calcium score, indice braccio/caviglia (ABI) possono identificare malattia cardiaca o identificare pazienti in cui vi è un rischio moderato/alto di sviluppare eventi cardiovascolari.

Diabete e rivascularizzazione miocardica

Dalla pratica clinica quotidiana e dai dati della letteratura, si evince che i pazienti con DM all'esame coronarografico, hanno maggiore possibilità di avere una malattia del tronco comune o una malattia multivasale e che la patologia coronarica sia più frequentemente diffusa e coinvolga i piccoli vasi. Le arterie coronarie sono, inoltre, spesso calcifiche, soprattutto quando coesiste insufficienza renale. Anche i dati sulla rivascularizzazione percutanea non sono eccellenti: la coesistenza di altre comorbidità come malattia renale o vasculopatia periferica, la necessità di utilizzare stent lunghi e di piccolo calibro sono tut-

Indicazioni sulla tipologia di rivascularizzazione miocardica

| | CABG | PCI |
|--|-------------|------------|
| Stenosi di uno o due vasi SENZA coinvolgimento di ramo interventricolare anteriore (IVA) prossimale | IIb | Ia |
| Stenosi di uno o due vasi CON coinvolgimento di ramo interventricolare anteriore (IVA) prossimale | Ia | Ia |
| Malattia coronarica dei tre vasi a bassa complessità | Ia | IIb |
| Malattia del tronco comune a bassa complessità | Ia | Ia |
| Malattia coronarica dei tre vasi a moderato-alta complessità | Ia | III |
| Malattia del tronco comune a complessità intermedia | Ia | IIb |
| Alta complessità | Ia | III |

Tab. 4

ti fattori prognostici sfavorevoli sulla prognosi a lungo termine della rivascularizzazione.

Mentre in caso di sindrome coronarica acuta la condotta che bisogna seguire lascia pochi dubbi, perché quando possibile bisogna effettuare la rivascularizzazione mediante angioplastica (in particolare nei pazienti con infarto miocardico e soprasslivellamento del tratto ST), in caso di angina stabile sia nei pazienti diabetici che nei non diabetici il rapporto costo-beneficio della rivascularizzazione spesso non è a favore di quest'ultima e va valutata a seconda dei casi.

Dopo lo studio ISCHEMIA (12), le appropriate indicazioni e il beneficio prognostico della PCI rimangono controverse nell'angina stabile. Dopo lo studio COURAGE (13) e lo studio ORBITA (14) il numero delle angioplastiche nei pazienti con angina stabile si è ridotto. Anche se gli studi effettuati su pazienti con angina stabile sono stati criticati per aver arruolato pazienti con rischio medio-basso: l'operatore, infatti, tende ad escludere dall'arruolamento i pazienti a rischio più alto o che hanno ischemia moderata o severa che probabilmente farebbero la differenza se trattati con strategia invasiva. L'ISCHEMIA trial ha randomizzato oltre 5000 pazienti con cardiopatia ischemica stabile moderata o grave (12); Rispetto ai trials precedenti (COURAGE, BARI 2, ORBITA) è stato arruolato un numero maggiore di pazienti e soprattutto pazienti definibili "più critici": con ischemia moderato-severa. I risultati dello studio dopo un follow-up medio di 3.2 anni mostrano l'assenza di differenze significative nell'end point primario (end point composito di morte cardiovascolare, infarto del miocardio, ricovero per angina instabile, insufficienza cardiaca o arresto cardiaco) tra terapia medica e strategia invasiva. Questi pazienti ad alto rischio comprendevano anche

pazienti diabetici (41.8% in media tra i due gruppi) per cui il controllo ottimale della emoglobina glicosilata era indispensabile per il follow up dello studio. Probabilmente l'utilizzo dei nuovi farmaci ci permetterà di trattare questi pazienti in terapia medica massimale e riservare la strategia invasiva solo in presenza di sintomi ricorrenti o ampie aree di ischemia all'imaging non invasivo.

Per quanto riguarda la strategia di rivascularizzazione nella malattia multivasale, alcuni studi clinici randomizzati (FREEDOM, SINTAX) hanno confrontato le due modalità di rivascularizzazione nei pazienti con DM, nel contesto di CAD multivasale stabile o con stenosi coronariche complesse. Globalmente gli studi non hanno dimostrato differenze significative in termini di mortalità, infarto miocardico o ictus nei due gruppi mentre le ripetute rivascularizzazioni sono più frequenti nel gruppo trattato con PCI. Altri dati presenti in letteratura sono a favore della procedura chirurgica in particolare nei pazienti con CAD complessa (SINTAX Score elevato) (4). In linea di massima i dati a disposizione per la rivascularizzazione nei pazienti con DM sono più favorevoli all'intervento chirurgico rispetto al PCI. In pazienti diabetici con bassa complessità di anatomia coronarica (punteggio SYNTAX <22), PCI ha ottenuto risultati simili a CABG rispetto all'end-point di morte e all'end-point composito di morte, IM o ictus. Pertanto, la PCI può rappresentare un'alternativa a CABG nei pazienti con bassa complessità dell'anatomia coronarica, mentre il CABG è raccomandato per anatomia coronarica a complessità medio-alta (punteggio SYNTAX >22) soprattutto in presenza di disfunzione ventricolare sinistra. Le raccomandazioni delle linee guida sono riassunte nella tabella 4.

BIBLIOGRAFIA

1. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care*. 2019;42 (Suppl 1):S103-23.
2. Ryde L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes HP, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferovic P, Sousa Uva M, Taskinen MR, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal* (2013) 34, 3035-3087.
3. Fiorentino TV, Marini MA, Andreozzi F, Arturi F, Succurro E, Perticone M, Sciacqua A, Hribal ML, Perticone F, Sesti G. One-hour post-load hyperglycemia is a stronger predictor of type 2 diabetes than impaired fasting glucose. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:3744-51.
4. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Ju Àà ni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Ostgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferovic PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal* (2020) 41, 255-323.
5. Chiariello M, Indolfi C. Silent Myocardial Ischemia in Patients With Diabetes Mellitus *Circulation* 93 (12), 2089-91 1996 Jun 15.
6. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128.
7. 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;375:311-322.
8. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsboll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-1844.
9. Piepoli M, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra' U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs R, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, H. Bart van der Worp, Ineke van Dis, W. M. Monique Verschuren 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* (2016) 37, 2315-2381.
10. Arshag D. Mooradian Evidence-Based Cardiovascular Risk Management in Diabetes *American Journal of Cardiovascular Drugs*.
11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-65.
12. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, Chaitman BR, Senior R, López-Sendón J, Alexander KP, Lopes RD, Shaw LJ, Berger JS, Newman JD, Sidhu MS, Goodman SG, Ruzyllo W, Gosselin G, Maggioni AP, White HD, Bhargava B, Min JK, Mancini GBJ, Berman DS, Picard MH, Kwong RY, Ali ZA, Mark DB, Spertus JA, Krishnan MN, Elghamaz A, Moorthy N, Hueb WA, Demkow M, Mavromatis K, Bockeria O, Peteiro J, Miller TD, Szwed H, Doerr R, Keltai M, Selvanayagam JB, Steg PG, Held C, Kohsaka S, Mavromichalis S, Kirby R, Jeffries NO, Harrell FE Jr., Rockhold FW, Broderick S, Ferguson TB Jr., Williams DO, Harrington RA, Stone GW, Rosenberg Y, for the ISCHEMIA Research Group* "Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease" March 30, 2020, *The New England Journal of Medicine*. DOI: 10.1056/NEJMoa1915922.
13. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al for the COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-16.
14. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, Sen S, Tang K, Davies J, Keeble T, Mielewczik M, Kaprielian R, Malik IS, Nijjer SS, Petraco R, Cook C, Ahmad Y, Howard J, Baker C, Sharp A, Gerber R, Talwar S, Assomull R, Mayet J, Wensel R, Collier D, Shun-Shin M, Thom SA, Davies JE, Francis DP; ORBITA investigators. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391:31-40. doi:10.1016/S0140-6736(17)32714-9.

Effetti degli inibitori SGLT2 sulla mortalità e sugli outcome renali e cardiovascolari: dai trials clinici ai dati aggregati

Stefania Paolillo, Pasquale Perrone Filardi

Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli studi di Napoli Federico II

Abstract

Gli inibitori SGLT2 hanno dimostrato inattesi e sorprendenti effetti favorevoli sugli outcome cardiovascolari e di nefroprotezione in pazienti affetti da diabete mellito e, recentemente, anche in pazienti affetti da scompenso cardiaco indipendentemente dalla presenza di diabete al basale. Il beneficio di tali farmaci è da riconoscere in particolare nell'effetto sulle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e per l'effetto sulla progressione del danno renale, eventi clinici che nella popolazione diabetica impattano notevolmente sia sulla morbilità che sui tassi di mortalità cardiovascolare e totale.

I risultati dei trials clinici sono resi ancora più robusti dalla loro analisi combinata in studi di meta-analisi, che rafforzano il messaggio dei trials e forniscono un'ulteriore base di sicurezza per l'utilizzo di tali farmaci. Le nuove prospettive terapeutiche in ambito di diabete mellito ed insufficienza cardiaca stanno aprendo nuovi e stimolanti scenari clinici, fornendo dopo lunghi anni, nuovi scenari prognostici ad una classe di pazienti ad elevato rischio di eventi avversi.

Introduzione

Le indicazioni delle agenzie regolatorie per l'utilizzo dei farmaci hanno stabilito dal 2008 la necessità di effettuare cardiovascular outcome trials (CVOTs) per i nuovi antidiabetici al fine di testarne la sicurezza cardiovascolare prima della loro approvazione. Tali studi in merito a specifiche classi di farmaci, in particolare gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio a livello renale (SGLT2 inibitori, detti anche gliflozine), hanno fornito risultati inattesi in termini di riduzione di mortalità e di eventi legati allo scompenso cardiaco (SC) ponendo le basi per nuove e stimolanti possibilità terapeutiche.

Come recentemente sottolineato da Zeliniker e Braunwald in una interessante State-of-the-Art Review sui benefici clinici degli inibitori SGLT2 (1), tali farmaci hanno un effetto modesto sul controllo glicemico, con una riduzione dell'emoglobina glicosilata (HbA1c) pari a circa 0.5-1%, ma nonostante ciò si

sono dimostrati responsabili di una significativa riduzione degli eventi CV maggiori. Di seguito l'analisi degli effetti degli inibitori SGLT2 su outcome relativi allo scompenso cardiaco (SC) e alla progressione del danno renale, nonché un'analisi sui benefici sulla mortalità CV e non.

Effetti degli inibitori SGLT2 sulle ospedalizzazioni per SC e sulla progressione del danno renale

I benefici clinici degli inibitori SGLT2 sono guidati in prima linea da un significativo e favorevole impatto sulle ospedalizzazioni per SC e sulla protezione renale.

Nei trials sino ad oggi pubblicati (2-4) si è osservata una riduzione del rischio di ospedalizzazioni per SC in pazienti affetti da diabete mellito (DM) variabile tra il 20 ed il 35%. Una recente meta-analisi (5) sempre del gruppo di Zeliniker et al. ha confermato tale dato analizzando gli studi EMPA-REG OUTCOME (2), CANVAS (3) e DECLARE TIMI-58 (4), e riportando una riduzione del rischio pari al 31%. Di recente, inoltre, sono stati presentati anche i dati dell'ultimo trial concluso su una gliflozina (ertugliflozin, VERTIS CV trial NCT01986881) che ha confermato una riduzione del rischio di ospedalizzazioni per SC pari al 30% in pazienti diabetici. L'aspetto interessante della riduzione di tale rischio è la sua presenza sia in pazienti con storia di SC al basale sia in pazienti naïve. È pur vero che particolare attenzione va posta quando interpretiamo tali dati, in quanto la presenza di SC al basale era definita diversamente nei vari trials e comunque investigator-reported, per cui alcuni casi potrebbero essere stati misdiagnosticati e sfuggiti alla rilevazione basale. Nonostante ciò, tale classe di farmaci ha dimostrato di ridurre in modo sostanziale il rischio di progressione dallo stadio A e/o B dello SC, secondo la classificazione ACC/AHA, allo SC clinicamente manifesto in pazienti diabetici, rappresentando una nuova opportunità terapeutica per la prevenzione primaria dello SC in questo gruppo di soggetti ad elevato rischio. Inoltre, anche nei pazienti con SC a ridotta funzione sistolica e indipendentemente dalla presenza di DM, lo studio DAPA-HF

(6) ha osservato una riduzione del 30% del rischio di ospedalizzazioni per SC, estendendo il beneficio di tali farmaci ad uno specifico ed ampio setting di pazienti on top di una terapia farmacologica già ottimizzata per la cura dello SC.

Relativamente agli outcome renali, il beneficio delle glicofline è ancora più evidente, con una riduzione del rischio di progressione del danno renale riportata da Zelniker et al. (5) del 45%, intenso come endpoint composito di peggioramento della funzione renale, malattia renale end-stage o morte renale. L'entità del beneficio degli inibitori SGLT2 varia in base alla funzione renale di partenza, con una maggior riduzione del rischio di ospedalizzazione per SC ed una minore riduzione del rischio di outcome renali in pazienti con maggiore compromissione della funzione renale al basale (5). In aggiunta ai dati riportati nella meta-analisi di Zelniker, lo studio CREDENCE (7) ha riportato una riduzione del 34% dell'outcome composito renale in pazienti con DM e albuminuria; tale riduzione del rischio è pari al 30% se all'outcome composito renale è aggiunta la morte CV. L'effetto sulla progressione renale risulta alquanto rilevante e di elevato impatto clinico nell'ambito di una patologia, quale il DM, con una elevata prevalenza di malattia renale che grava notevolmente sui tassi di morbilità e mortalità.

Effetti degli inibitori SGLT2 sulla mortalità

I benefici sulla mortalità degli inibitori SGLT2 devono essere distinti in mortalità CV e mortalità totale (per tutte le cause).

Empagliflozin è l'unico farmaco tra gli inibitori SGLT2 che ha dimostrato in pazienti diabetici una significativa riduzione sia della mortalità CV che della mortalità totale. In particolare, nello studio EMPA-REG OUTCOME (2) è stata osservata una riduzione di mortalità CV pari al 38% (HR 0.62, 95% CI 0.49-0.78) ed una riduzione della mortalità per tutte le cause del 32% (HR 0.68, 95% CI 0.57-0.81). Un trend verso una riduzione della mortalità CV e per tutte le cause è stato osservato sia nello studio CANVAS (2) che nello studio DECLARE TIMI-58 (3), tuttavia non significativo; similmente i dati sino ad ora presentati dello studio VERTIS CV (NCT01986881) hanno confermato tale trend in termini di mortalità CV (HR 0.92, 95% CI 0.77-1.10), mentre non vi sono ancora i dati sulla mortalità totale.

L'analisi aggregata dei dati dei trial nei pazienti diabetici, come riportato da Zelniker et al. (5), ha tuttavia dimostrato che, in generale, le glicofline sono responsabili di una riduzione del 16% della mortalità CV e del 15% della mortalità per tutte le cause. È plausibile supporre che gli effetti favorevoli sulla mortalità possano essere spiegati dal beneficio degli inibitori SGLT2 in termini di outcome legati allo SC e di outcome renali, eventi clinici che nella popolazione diabetici impattano notevolmente sia sugli eventi CV potenzialmente fatali sia in generale sul rischio di morte.

Lo studio DAPA-HF ha osservato una significativa riduzione di mortalità CV e mortalità totale anche nel contesto di pazienti con SC indipendentemente dalla presenza di DM al basale (6). Un punto interessante di discussione è quanto l'effetto sulla mortalità debba essere ritenuto un effetto di classe o una caratteristica delle singole molecole, data la superiorità di empagliflozin a riguardo. Diverse ipotesi sono state formulate per spiegare questo dato. In primo luogo le diverse molecole hanno una differente affinità per il cotrasportatore SGLT1 (selettività per SGLT2:SGLT1; 200-volte per canagliflozin, 1200-volte per dapagliflozin, 2235-volte per ertugliflozin, 2500-volte per empagliflozin) (8). SGLT1 è responsabile della maggior parte dell'uptake intestinale del glucosio derivante dalla dieta, mentre SGLT2 agisce sul reuptake del glucosio a livello tubulare renale (9). Quanto SGLT2 è inibito, la quota di riassorbimento del glucosio da parte di SGLT1 arriva sino al 50%; la sua inibizione, pertanto, potrebbe essere responsabile di una maggiore escrezione di glucosio con una conseguente maggiore nefroprotezione (9). Per tale motivo, grande interesse è rivolto agli inibitori combinati SGLT1-SGLT2 (sotagliflozin), in fase di studio. Inoltre, studi preclinici hanno osservato che SGLT1 potrebbe essere coinvolto nella progressione della cardiomiopatia diabetica agendo sulle specie reattive dell'ossigeno e promuovendo l'accumulo di glicogeno nei cardiomiociti. In seconda ipotesi, le differenze osservate tra le varie molecole potrebbero essere attribuite alle differenze nelle popolazioni arruolate nei trials, in termini di pregressa malattia CV, presenza ed entità dei fattori di rischio CV, nonché alle differenze in definizione ed analisi degli endpoint. Pertanto, l'utilizzo di dati aggregati, analizzati con rigorosità statistica, consente di oltrepassare tali limiti e fornire una visione oggettiva dei risultati di tale classe di farmaci.

I meccanismi patogenetici alla base dell'effetto benefico di tali farmaci sono ancora da chiarire. Molte sono le ipotesi proposte, tra cui l'effetto sulla contrazione del volume plasmatico, sulla rigidità della parete arteriosa, sulla modulazione dell'attività del sistema nervoso periferico simpatico e sul rimodellamento cardiaco. Non deve essere passato inosservato che gli effetti positivi osservati negli studi, si sono evidenziati precocemente durante il periodo di osservazione (poche settimane/mesi dopo l'introduzione della terapia) e che tale aspetto sembra suggerire che l'impatto di tipo neuroumorale/emodinamico possa costituire una ragionevole potenziale spiegazione.

Conclusioni

Gli inibitori SGLT2 rappresentano una nuova ed importante opportunità terapeutica per i pazienti diabetici ad elevato rischio CV o con pregressa malattia CV. I dati dei trials sulle glicofline

e delle più recenti meta-analisi supportano le raccomandazioni congiunte della European Society of Cardiology/European Association for the Study of Diabetes (ESC/EASD) (10) sull'uso dei nuovi farmaci anti-diabetici in base al rischio CV. In pazienti a rischio CV alto o molto alto, così come in soggetti con pregressa malattia CV aterosclerotica, già in metformina, è strettamente consigliata l'aggiunta di un inibitore SGLT2 (o un agonista recettoriale di GLP1 in base alle caratteristiche del

singolo paziente); in pazienti naïve al trattamento, tali nuovi farmaci devono essere di prima scelta. In pazienti già affetti da SC o con condizioni a rischio di sviluppare SC, l'uso degli inibitori SGLT2 è da preferire. Le nuove prospettive terapeutiche in ambito di diabete mellito ed insufficienza cardiaca stanno aprendo nuovi e stimolanti spunti clinici, fornendo dopo lunghi anni, nuovi scenari prognostici ad una classe di pazienti ad elevato rischio di eventi avversi.

BIBLIOGRAFIA

1. Zelniker TA, Braunwald E. Clinical Benefit of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. *JACC* 2020;75:435-447.
2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-28
3. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)-A randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2013;166:217-223.
4. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.
5. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31-39.
6. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008.
7. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-2306.
8. Mascitti V, Maurer TS, Robinson RP, et al. Discovery of a clinical candidate from the structurally unique dioxo-bicyclo[3.2.1]octane class of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitors. *J Med Chem* 2011;54:2952-2960.
9. Rieg T, Vallon V. Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors. *Diabetologia* 2018;61:2079-2086.
10. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41:255-323.



Semplicità in ogni piccolo gesto durante la misurazione della glicemia

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

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



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

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

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

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

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

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



Glyxambi®

(empagliflozin/
linagliptin)

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Glyxambi 10 mg/5 mg compresse rivestite con film

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

Glyxambi 25 mg/5 mg compresse rivestite con film

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Glyxambi 10 mg/5 mg compresse rivestite con film

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

Glyxambi 25 mg/5 mg compresse rivestite con film

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

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

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

Popolazioni speciali

Compromissione renale

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

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

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

Compromissione epatica

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata.

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

Anziani

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi, a qualsiasi altro inibitore del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2), a qualsiasi altro inibitore della Dipeptidil Peptidasi 4 (DPP-4) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Chetoacidosi diabetica

Sono stati segnalati casi rari di chetoacidosi diabetica (DKA), inclusi casi potenzialmente letali e fatali, in pazienti trattati con inibitori del SGLT2, compreso empagliflozin. In alcuni dei casi segnalati, la presentazione della malattia è stata atipica, associata solo a un moderato aumento dei valori glicemici, inferiori a 14 mmol/L (250 mg/dL). Non è noto se è più probabile che la DKA si manifesti con dosi più elevate di empagliflozin. Il rischio di DKA deve essere considerato in presenza di sintomi non specifici come nausea, vomito, anoressia, dolore addominale, sete eccessiva, difficoltà di respirazione, stato confusionale, stanchezza o sonnolenza insolite. Se questi sintomi si manifestano, i pazienti devono essere valutati immediatamente per determinare l'eventuale presenza di chetoacidosi, a prescindere dal livello di glicemia.

Il trattamento con empagliflozin deve essere sospeso immediatamente nei

pazienti in cui si sospetta o è stata diagnosticata chetoacidosi diabetica.

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

Prima di iniziare il trattamento con empagliflozin, si devono prendere in considerazione i fattori della storia clinica del paziente che possono predisporlo alla chetoacidosi.

I pazienti che possono essere esposti a un rischio più elevato di DKA sono coloro i quali presentano una bassa riserva funzionale delle cellule beta (ad es., i pazienti con diabete di tipo 2 con peptide C basso o diabete autoimmune latente dell'adulto (LADA, *latent autoimmune diabetes in adults*), oppure pazienti con storia di pancreatite), pazienti in condizioni che comportano una ridotta assunzione di cibo o una severa disidratazione, pazienti per i quali le dosi di insulina sono ridotte e pazienti che richiedono un incremento di insulina a causa di una patologia medica acuta, intervento chirurgico o abuso di sostanze alcoliche. Gli inibitori del SGLT2 devono essere utilizzati con cautela in questi pazienti.

Non si raccomanda di riprendere il trattamento con gli inibitori del SGLT2 in pazienti con precedente storia di chetoacidosi diabetica in corso di trattamento con inibitori del SGLT2, a meno che non sia stato identificato e risolto un altro chiaro fattore scatenante.

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

Uso con medicinali noti per causare ipoglicemia

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

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

Pancreatite acuta

L'uso degli inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4) è stato associato al rischio di sviluppare pancreatite acuta. Sono stati osservati casi di pancreatite acuta in pazienti che assumevano linagliptin. In uno studio sulla sicurezza cardiovascolare e renale (CARMELINA) con periodo di osservazione mediano di 2,2 anni, è stata segnalata pancreatite acuta accertata nello 0,3% dei pazienti trattati con linagliptin e nello 0,1% dei pazienti trattati con placebo. I pazienti devono essere informati sui sintomi caratteristici della pancreatite acuta.

Se si sospetta una pancreatite, il trattamento con Glyxambi deve essere interrotto; se viene confermata la pancreatite acuta, il trattamento con Glyxambi non deve essere ripreso. Si deve prestare cautela nei pazienti con anamnesi di pancreatite.

Monitoraggio della funzionalità renale

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

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

Uso in pazienti con compromissione renale

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

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

Uso in pazienti a rischio di deplezione di volume

In base al meccanismo d'azione degli inibitori dell'SGLT2, la diuresi osmotica che accompagna la glicosuria terapeutica può provocare una modesta riduzione della pressione arteriosa (vedere paragrafo 5.1). Pertanto è necessario prestare attenzione ai pazienti per i quali tale riduzione della pressione arteriosa indotta da empagliflozin può costituire un rischio, ad esempio i pazienti con patologie cardiovascolari note, i pazienti sottoposti a terapia antipertensiva (ad es., diuretici tiazidici e dei diuretici dell'ansa, vedere anche paragrafo 4.5) e con storia di ipotensione o i pazienti di età pari o superiore a 75 anni.

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

Infezioni delle vie urinarie

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

In una serie di studi in doppio cieco, controllati con placebo, della durata di 18-24 settimane, la frequenza complessiva delle infezioni delle vie urinarie segnalate come evento avverso è risultata simile nei pazienti trattati con empagliflozin 25 mg e con placebo; è risultata maggiore nei pazienti trattati con empagliflozin 10 mg (vedere paragrafo 4.8). Per i pazienti trattati con empagliflozin sono stati segnalati casi post-marketing di infezioni complicate delle vie urinarie, comprese pielonefrite e urosepsi. Negli studi clinici non sono stati segnalati casi di pielonefrite e urosepsi nei pazienti trattati con Glyxambi. Tuttavia, nei pazienti con infezioni complicate delle vie urinarie è necessario prendere in considerazione l'interruzione temporanea del trattamento con Glyxambi.

Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier)

Successivamente all'immissione in commercio sono stati segnalati casi di fascite necrotizzante del perineo (nota anche come gangrena di Fournier) in pazienti di sesso femminile e maschile trattati con inibitori del SGLT2. Si tratta di un evento raro ma grave e potenzialmente letale che richiede interventi chirurgici e terapie antibiotiche urgenti.

I pazienti devono essere invitati a contattare il medico se manifestano una combinazione di sintomi di dolore, dolorabilità, eritema o tumefazione nella zona genitale o perineale, in associazione a febbre o malessere. Va ricordato che la fascite necrotizzante può essere preceduta da un'infezione urogenitale o un'ascenso perineale. Qualora si sospetti la gangrena di Fournier, è opportuno interrompere Glyxambi e avviare un trattamento immediato (comprendente antibiotici e rimozione chirurgica dei tessuti).

Amputazioni a carico degli arti inferiori

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

Danno epatico

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

Insufficienza cardiaca

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

Analisi delle urine

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

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

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

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

Ematocrito elevato

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

Anziani

Un rischio più elevato di ipovolemia è stato segnalato in pazienti di età pari o superiore a 75 anni trattati con empagliflozin, in particolare a una dose di 25 mg/die (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, è necessario prestare particolare attenzione all'assunzione di volumi in caso di somministrazione concomitante di medicinali che possono portare a deplezione di volume (ad es., diuretici, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, ACE, *angiotensin converting enzyme*). L'esperienza terapeutica con Glyxambi è limitata nei pazienti di età > 75 anni e non vi è alcuna esperienza terapeutica nei pazienti di età pari o superiore a 85 anni. Non è raccomandato l'inizio della terapia con Glyxambi in questa popolazione (vedere paragrafo 4.2).

Pemfigoide bolloso

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

Interazioni farmacodinamiche

Insulina e sulfaniluree

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

Diuretici

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

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di altri medicinali su empagliflozin

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

La co-somministrazione di empagliflozin e probenecid, un inibitore degli enzimi UGT e OAT3, ha mostrato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di picco (C_{max}) di empagliflozin pari al 26% e un aumento dell'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) pari al 53%. Queste variazioni non sono state considerate clinicamente rilevanti.

Uno studio di interazione con gemfibrozil, un inibitore *in vitro* dei trasportatori OAT3 e OATP1B1/1B3, ha mostrato che la C_{max} di empagliflozin aumentava del 15% e l'AUC aumentava del 59% in seguito alla co-somministrazione. Queste variazioni non sono state considerate clinicamente rilevanti.

L'inibizione dei trasportatori OATP1B1/1B3 tramite somministrazione concomitante con rifampicina ha causato un aumento della C_{max} di empagliflozin pari al 75% e un aumento della AUC di empagliflozin pari al 35%. Queste variazioni non sono state considerate clinicamente rilevanti.

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

Effetti di empagliflozin su altri medicinali

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

Effetti di altri medicinali su linagliptin

La co-somministrazione di rifampicina ha diminuito l'esposizione a linagliptin del 40%, suggerendo che l'efficacia di linagliptin può essere ridotta quando viene somministrato in associazione a un potente induttore della glicoproteina P (P-gp) o dell'isoenzima CYP3A4 (CYP) del citocromo P450, in particolare se questi sono somministrati a lungo termine (vedere paragrafo 5.2). La co-somministrazione con altri potenti induttori della P-gp e del CYP3A4, quali carbamazepina, fenobarbital e fenitoina, non è stata studiata. La co-somministrazione di una dose orale singola di 5 mg di linagliptin e di dosi orali multiple di 200 mg di ritonavir, un potente inibitore della glicoproteina P e del CYP3A4, ha aumentato l'AUC e la C_{max} di linagliptin rispettivamente di circa due e tre volte. Le concentrazioni del medicinale non legato, che solitamente sono inferiori all'1% alla dose terapeutica di linagliptin, erano aumentate di 4-5 volte dopo la co-somministrazione con ritonavir. Le simulazioni delle concentrazioni plasmatiche di linagliptin allo stato stazionario con e senza ritonavir hanno indicato che l'aumento dell'esposizione non è associato ad un aumento dell'accumulo. Queste modifiche della farmacocinetica di linagliptin non sono considerate clinicamente rilevanti. Pertanto non sono attese interazioni clinicamente rilevanti con altri inibitori della glicoproteina P e del CYP3A4. Studi di interazione condotti su volontari sani suggeriscono che la farmacocinetica di linagliptin non è influenzata dalla co-somministrazione con metformina e glibenclamide.

Effetti di linagliptin su altri medicinali

Linagliptin è un competitore debole e un inibitore basato sul meccanismo d'azione, da debole a moderato, dell'isoenzima CYP3A4, ma non inibisce altri isoenzimi CYP. Non è un induttore degli isoenzimi CYP. Linagliptin è un substrato della glicoproteina P e inibisce il trasporto della digossina mediato dalla glicoproteina P con bassa potenza.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

Gravidanza

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

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

Glyxambi altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. I pazienti devono essere invitati a prendere precauzioni per evitare l'ipoglicemia durante la guida di veicoli e l'uso di macchinari, in particolare quando Glyxambi è usato in associazione ad altri medicinali antidiabetici noti per causare ipoglicemia (ad es., insulina e analoghi, sulfaniluree).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

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

Tabella delle reazioni avverse

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

Tabella 1: Reazioni avverse

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

¹ Derivato dall'esperienza con empagliflozin

² Derivato dall'esperienza con linagliptin

³ Derivato dall'esperienza post-marketing con linagliptin

⁴ Derivato dall'esperienza post-marketing con empagliflozin

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

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

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

[#] Vedere paragrafo 4.4

* Vedere il sottoparagrafo seguente per maggiori informazioni

Descrizione di specifiche reazioni avverse

Ipoglicemia

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

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

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

Ipoglicemia con empagliflozin

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

Ipoglicemia maggiore con empagliflozin (eventi che necessitano di assistenza)

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

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

Ipoglicemia con linagliptin

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

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

Infezioni delle vie urinarie

Negli studi clinici con Glyxambi non sono state osservate importanti differenze nella frequenza delle infezioni delle vie urinarie nei pazienti trattati con Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 8,5%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 7,5%) rispetto ai pazienti trattati con empagliflozin e linagliptin. Le frequenze sono state paragonabili a quelle segnalate negli studi clinici con empagliflozin (vedere anche paragrafo 4.4). Negli studi clinici con empagliflozin, la frequenza complessiva delle infezioni delle vie urinarie era simile nei pazienti trattati con empagliflozin 25 mg e con placebo (7,0% e 7,2%) e maggiore nei pazienti trattati con empagliflozin 10 mg (8,8%). In modo simile al placebo, le infezioni delle vie urinarie osservate con empagliflozin sono state segnalate più frequentemente nei pazienti con una storia di infezioni delle vie urinarie croniche o ricorrenti. L'intensità delle infezioni delle vie urinarie segnalate (lievi, moderate e severe) era simile al placebo. Le infezioni delle vie urinarie sono state segnalate con

maggiore frequenza nelle donne trattate con empagliflozin rispetto alle donne alle quali è stato somministrato un placebo, ma non negli uomini.

Moniliasi della vagina, vulvovaginite, balanite e altre infezioni genitali

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

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

Minzione frequente

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

Deplezione di volume

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

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

Creatinina ematica aumentata/velocità di filtrazione glomerulare diminuita

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

Negli studi clinici con empagliflozin, la frequenza complessiva di pazienti con creatinina ematica aumentata e una diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare è risultata simile per empagliflozin e placebo (creatinina ematica aumentata: empagliflozin 10 mg 0,6%, empagliflozin 25 mg 0,1%, placebo 0,5%; velocità di filtrazione glomerulare diminuita: empagliflozin 10 mg 0,1%, empagliflozin 25 mg 0%, placebo 0,3%).

Anziani

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta

tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

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

Trattamento

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

Empagliflozin

Empagliflozin è un inibitore reversibile, molto potente (IC₅₀ di 1,3 nmol), competitivo e selettivo del SGLT2. Empagliflozin non inibisce altri trasportatori del glucosio importanti per il trasporto del glucosio nei tessuti periferici ed è 5.000 volte più selettivo per SGLT2 che per SGLT1, il trasportatore principale responsabile dell'assorbimento di glucosio nell'intestino.

SGLT2 è abbondantemente espresso a livello renale, mentre l'espressione in altri tessuti è assente o molto ridotta. È responsabile, quale trasportatore principale, del riassorbimento del glucosio dal filtrato glomerulare nella circolazione. Nei pazienti con diabete di tipo 2 e iperglicemia, viene filtrata e riassorbita una quantità maggiore di glucosio.

Empagliflozin migliora il controllo glicemico nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 riducendo il riassorbimento renale di glucosio. La quantità di glucosio rimossa dal rene tramite il meccanismo glicosurico è dipendente dalla concentrazione di glucosio nel sangue e dalla velocità di filtrazione glomerulare (GFR). L'inibizione del SGLT2 nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 e iperglicemia causa un aumento di escrezione di glucosio nell'urina. Inoltre, l'inizio della terapia con empagliflozin aumenta l'escrezione del sodio che porta a diuresi osmotica e alla riduzione del volume intravascolare.

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

Empagliflozin migliora i livelli plasmatici di glucosio a digiuno e post-prandiali. Il meccanismo d'azione di empagliflozin è indipendente dalla funzione delle cellule beta e dall'azione dell'insulina e questo contribuisce a ridurre il rischio di ipoglicemia. Sono stati notati miglioramenti dei marker surrogati della funzionalità delle cellule beta, compreso il modello HOMA-β (HOMA-β, Homeostasis Model Assessment, valutazione del modello omeostatico). Inoltre, l'escrezione urinaria di glucosio determina una perdita di calorie, associata a perdita di grasso corporeo e riduzione del peso. La glicosuria osservata con empagliflozin è accompagnata da diuresi, che può contribuire ad una riduzione

moderata e sostenuta della pressione arteriosa. La glicosuria, la natriuresi e la diuresi osmotica osservate con empagliflozin possono contribuire al miglioramento degli esiti cardiovascolari.

Linagliptin

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

Glyxambi in aggiunta a metformina

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

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

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

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

² Media aggiustata per il valore basale e la stratificazione

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

Empagliflozin in pazienti non controllati adeguatamente con metformina e linagliptin

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

superiore al 7% al basale

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sicurezza cardiovascolare

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

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

Alla settimana 12 è stato osservato un miglioramento della media aggiustata (ES, errore standard) dell'HbA_{1c} rispetto al basale pari allo 0,11% (0,02) nel gruppo placebo, allo 0,65% (0,02) e allo 0,71% (0,02) nei gruppi empagliflozin 10 e 25 mg. Dopo le prime 12 settimane, il controllo della glicemia è stato ottimizzato in maniera indipendente dal trattamento oggetto di studio. Pertanto l'effetto è risultato attenuato alla settimana 94, con un miglioramento della media aggiustata (ES) dell'HbA_{1c} pari allo 0,08% (0,02) nel gruppo placebo, allo 0,50% (0,02) e allo 0,55% (0,02) nei gruppi empagliflozin 10 e 25 mg.

Empagliflozin si è dimostrato superiore nel prevenire l'endpoint primario composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale rispetto al placebo. L'effetto del trattamento è stato determinato da una significativa riduzione della morte cardiovascolare in assenza di variazioni significative dell'infarto miocardico non fatale o dell'ictus non fatale. La riduzione della morte cardiovascolare è risultata sovrapponibile per empagliflozin 10 mg e 25 mg ed è stata confermata da un miglioramento della sopravvivenza totale (vedere Tabella 5).

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

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

CV = cardiovascolare, IM= infarto miocardico

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

^b Dosi raggruppate di empagliflozin 10 mg e 25 mg

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

L'efficacia nella prevenzione della mortalità cardiovascolare non è stata stabilita in modo definitivo nei pazienti che utilizzano empagliflozin in concomitanza con inibitori della DPP-4 o nei pazienti di etnia nera, in quanto questi gruppi di pazienti sono stati rappresentati in maniera limitata nello studio EMPA-REG OUTCOME.

Insufficienza cardiaca con conseguente ricovero ospedaliero

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

Nefropatia

Nello studio EMPA-REG OUTCOME, l'HR per il tempo al primo evento di nefropatia è stato di 0,61 (IC 95% 0,53, 0,70) per empagliflozin (12,7%) rispetto al placebo (18,8%).

Inoltre, con empagliflozin si sono presentati più casi (HR 1,82, IC 95% 1,40, 2,37) di normo- o micro-albuminuria prolungata (49,7%) nei pazienti con macro-albuminuria al basale rispetto al placebo (28,8%).

Studio sulla sicurezza cardiovascolare e renale di linagliptin (CARMELINA)

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

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

Linagliptin non ha causato un aumento del rischio dell'endpoint combinato costituito da morte CV, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale (MACE-3) [HR=1,02; (IC 95% 0,89, 1,17); p=0,002 per la non inferiorità] o del rischio di endpoint combinato costituito da morte renale, ESRD, riduzione prolungata almeno del 40% dell'eGFR [HR=1,04 (IC 95% 0,89, 1,22)]. Nelle analisi sulla progressione dell'albuminuria (variazione da normoalbuminuria a micro- o macroalbuminuria, o da microalbuminuria a macroalbuminuria) il rapporto di rischio stimato è stato di 0,86 (IC 95% 0,78, 0,95) per linagliptin rispetto a placebo. Inoltre, linagliptin non ha causato un aumento del rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca [HR=0,90; (IC 95% 0,74, 1,08)]. Non è stato osservato alcun aumento del rischio di morte CV o mortalità da tutte le cause.

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

Studio sulla sicurezza cardiovascolare di linagliptin (CAROLINA)

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

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

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

| | Linagliptin 5 mg | | Glimepiride (1-4 mg) | | Rapporto di rischio (IC 95%) |
|---|------------------------|----------------------------------|------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| | Numero di soggetti (%) | Tasso di incidenza per 1.000 AP* | Numero di soggetti (%) | Tasso di incidenza per 1.000 AP* | |
| Numero di pazienti | 3.023 | | 3.010 | | |
| Endpoint CV composito primario (morte cardiovascolare, IM non fatale, ictus non fatale) | 356 (11,8) | 20,7 | 362 (12,0) | 21,2 | 0,98 (0,84, 1,14)** |
| Mortalità per tutte le cause | 308 (10,2) | 16,8 | 336 (11,2) | 18,4 | 0,91 (0,78, 1,06) |
| Morte CV | 169 (5,6) | 9,2 | 168 (5,6) | 9,2 | 1,00 (0,81, 1,24) |
| Ricovero per insufficienza cardiaca | 112 (3,7) | 6,4 | 92 (3,1) | 5,3 | 1,21 (0,92, 1,59) |

* AP=anni-paziente

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

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

Empagliflozin

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale, empagliflozin è stato assorbito rapidamente, con concentrazioni plasmatiche di picco raggiunte 1,5 ore (t_{max} , mediano) dopo l'assunzione della dose. In seguito le concentrazioni plasmatiche si sono ridotte in maniera bifasica con una fase di distribuzione rapida e una fase terminale relativamente lenta. L'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) plasmatica media allo stato stazionario e la C_{max} erano di 1.870 nmol.ora e 259 nmol/L con empagliflozin 10 mg e di 4.740 nmol.ora e 687 nmol/L con empagliflozin 25 mg una volta al giorno. L'esposizione sistemica a empagliflozin è aumentata in modo proporzionale alla dose. I parametri farmacocinetici relativi alla singola dose e allo stato stazionario di empagliflozin sono risultati simili, suggerendo una farmacocinetica lineare in funzione del tempo.

La somministrazione di empagliflozin 25 mg dopo l'assunzione di un pasto ad elevato contenuto calorico e lipidico ha determinato un'esposizione leggermente inferiore; l'AUC è diminuita di circa il 16% e la C_{max} è diminuita di circa il 37% rispetto alla condizione di digiuno. L'effetto del cibo osservato sulla farmacocinetica di empagliflozin non è stato considerato clinicamente rilevante; pertanto empagliflozin può essere somministrato con o senza cibo.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

Non sono stati rilevati metaboliti primari di empagliflozin nel plasma umano; i metaboliti più abbondanti sono tre coniugati glucuronidici (2-, 3- e 6-0 glucuronide). L'esposizione sistemica di ogni metabolita è risultata inferiore al 10% di tutto il materiale correlato al medicinale. Gli studi *in vitro* suggeriscono che la via metabolica primaria di empagliflozin nell'uomo è la glucuronidazione da parte delle uridina 5'-difosfato glucuronosiltransferasi UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 e UGT1A9.

Eliminazione

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, l'emivita di eliminazione terminale apparente di empagliflozin è stimata a 12,4 ore, mentre la clearance orale apparente è di 10,6 L/ora. La variabilità tra i soggetti e la variabilità residua per la clearance orale di empagliflozin sono risultate del 39,1% e del 35,8%, rispettivamente. Con la monosomministrazione giornaliera, le concentrazioni plasmatiche di empagliflozin allo stato stazionario sono state raggiunte entro la quinta dose. Allo stato stazionario è stato osservato un accumulo fino al 22% relativamente all'AUC plasmatica, in modo coerente con l'emivita.

In seguito alla somministrazione di una soluzione orale di [¹⁴C]-empagliflozin a volontari sani, circa il 96% della radioattività correlata al medicinale è stata eliminata nelle feci (41%) o nelle urine (54%). La maggior parte della radioattività correlata al medicinale rilevata nelle feci è risultata quella rappresentata dal medicinale non modificato, e circa la metà della radioattività correlata al medicinale escreta nelle urine è risultata quella del medicinale non modificato.

Linagliptin

Assorbimento

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

Dopo una somministrazione una volta al giorno di 5 mg di linagliptin, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario vengono raggiunte entro la terza dose. L'AUC plasmatica di linagliptin è aumentata di circa il 33% a seguito di dosi di 5 mg allo stato stazionario rispetto alla prima dose. I coefficienti di variazione dell'AUC di linagliptin intra-individuale e inter-individuale erano bassi (rispettivamente 12,6% e 28,5%). Dal momento che il legame di linagliptin con il DPP-4 è dipendente dalla concentrazione, la farmacocinetica di linagliptin basata sull'esposizione totale non è lineare; infatti l'AUC plasmatica totale di linagliptin era aumentata in misura minore rispetto alla dose-proporzionalità,

mentre l'AUC del medicinale non legato aumenta in maniera quasi proporzionale alla dose.

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

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

A seguito di una dose orale di 10 mg di linagliptin [¹⁴C], circa il 5% della radioattività era eliminata nelle urine. Il metabolismo gioca un ruolo subordinato nell'eliminazione di linagliptin. È stato rilevato un metabolita principale con un'esposizione relativa del 13,3% di linagliptin allo stato stazionario, che è risultato farmacologicamente inattivo e pertanto non contribuisce all'attività di inibizione di linagliptin sul DPP-4 plasmatico.

Eliminazione

Le concentrazioni plasmatiche di linagliptin diminuiscono in maniera trifasica con una lunga emivita terminale (emivita terminale per linagliptin superiore a 100 ore), che è per lo più correlata allo stretto legame saturabile di linagliptin con DPP-4 e che non contribuisce all'accumulo del medicinale. L'emivita effettiva per l'accumulo di linagliptin, determinata in seguito alla somministrazione orale di dosi multiple di 5 mg di linagliptin, è di circa 12 ore.

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

Compromissione renale

Empagliflozin

Nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa (eGFR < 30 - < 90 mL/min/1,73 m²) e nei pazienti con insufficienza renale o con patologia renale terminale (end stage renal disease, ESRD), l'AUC di empagliflozin è aumentata rispettivamente di circa il 18%, 20%, 66% e 48% rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale. I livelli plasmatici di picco di empagliflozin sono risultati simili nei soggetti con compromissione renale moderata e con insufficienza renale/ESRD rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale. I livelli plasmatici di picco di empagliflozin sono risultati più alti di circa il 20% nei soggetti con compromissione renale lieve e severa rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale. L'analisi farmacocinetica di popolazione ha mostrato che la clearance orale apparente di empagliflozin diminuiva con la diminuzione di eGFR, comportando un aumento dell'esposizione al medicinale (vedere paragrafo 4.2).

Linagliptin

È stato condotto uno studio in aperto a dose multipla, per valutare la farmacocinetica di linagliptin (dose da 5 mg) in pazienti con vari gradi di insufficienza renale cronica rispetto a soggetti sani di controllo. Lo studio ha incluso pazienti con insufficienza renale classificata sulla base della clearance della creatinina come lieve (da 50 a < 80 mL/min), moderata (da 30 a < 50 mL/min) e severa (< 30 mL/min), così come pazienti con ESRD in emodialisi. Inoltre i pazienti con T2DM e compromissione renale severa (< 30 mL/min) erano comparati ai pazienti con T2DM con funzione renale normale.

Allo stato stazionario, l'esposizione di linagliptin nei pazienti con compromissione renale lieve era simile a quella dei soggetti sani. Nella compromissione renale moderata, è stato osservato un moderato aumento dell'esposizione pari a 1,7 volte rispetto al controllo. L'esposizione nei pazienti T2DM con insufficienza

renale severa era aumentata di circa 1,4 volte rispetto ai pazienti T2DM con funzionalità renale normale. Le previsioni per l'AUC di linagliptin allo stato stazionario nei pazienti con ESRD hanno indicato un'esposizione simile a quella nei pazienti con compromissione renale moderata o severa. Inoltre non è atteso che linagliptin venga eliminato in modo significativo dal punto di vista terapeutico tramite emodialisi o dialisi peritoneale (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Empagliflozin

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

Linagliptin

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

Indice di massa corporea

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di Glyxambi basato sull'indice di massa corporea. Nell'analisi farmacocinetica di popolazione, l'indice di massa corporea non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di empagliflozin o linagliptin.

Sesso

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

Etnia

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

Anziani

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

Pazienti pediatrici

Empagliflozin

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

Linagliptin

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

Interazioni tra farmaci

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

Valutazione in vitro di empagliflozin

Sulla base di studi *in vitro*, empagliflozin non inibisce, inattiva o induce le isoforme del CYP450. Empagliflozin non inibisce UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 o UGT2B7. Pertanto sono considerate improbabili eventuali interazioni tra farmaci che coinvolgono le principali isoforme di CYP450 e UGT tra empagliflozin e co-somministrazione di substrati di tali enzimi. I dati *in vitro* suggeriscono che la via primaria del metabolismo di empagliflozin nell'uomo è la glucuronidazione da parte delle uridina 5'-difosoglucuroniltransferasi UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 e UGT2B7. Empagliflozin è un substrato dei trasportatori di captazione umani OAT3, OATP1B1 e OATP1B3, ma non del trasportatore di anioni organici 1 (OAT1) e del trasportatore di cationi organici 2 (OCT2). Empagliflozin è un substrato della glicoproteina P (P-gp) e della proteina di resistenza del cancro al seno (*breast cancer resistance protein*, BCRP).

Empagliflozin non inibisce la P-gp a dosi terapeutiche. Sulla base di studi *in vitro*, si considera improbabile che empagliflozin causi interazioni con medicinali che sono substrati della P-gp. La somministrazione concomitante di empagliflozin e digossina, un substrato della P-gp, ha determinato un aumento della AUC della digossina pari al 6% e un aumento della C_{max} della digossina pari al 14%. Queste variazioni non sono state considerate clinicamente rilevanti.

Empagliflozin non inibisce i trasportatori di captazione umani come OAT3, OATP1B1 e OATP1B3 *in vitro* a concentrazioni plasmatiche clinicamente rilevanti; pertanto sono considerate poco probabili eventuali interazioni con i substrati di tali trasportatori di captazione.

Valutazione *in vitro* di linagliptin

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

Empagliflozin

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità, fertilità e prime fasi dello sviluppo embrionale.

In studi di tossicità a lungo termine condotti su roditori e cani, segni di tossicità sono stati osservati ad esposizioni uguali o superiori a 10 volte la dose clinica di empagliflozin. Gran parte della tossicità è risultata coerente con i meccanismi di farmacologia secondaria relativi alla perdita di glucosio nelle urine e agli squilibri elettrolitici, compresi la diminuzione del peso e del grasso corporeo, l'aumento dell'assunzione di cibo, la diarrea, la disidratazione, la diminuzione del glucosio sierico e l'aumento di altri parametri sierici che riflettono un aumento del metabolismo proteico e della gluconeogenesi, variazioni urinarie come poliuria e glicosuria, e variazioni microscopiche come la mineralizzazione a livello dei reni e di alcuni tessuti molli e vascolari. L'evidenza a livello microscopico degli effetti sul rene osservati in alcune specie comprendeva dilatazione tubulare e mineralizzazione pelvica e tubulare con un'esposizione superiore di circa 4 volte l'AUC clinica di empagliflozin associata alla dose di 25 mg.

In uno studio di 2 anni sulla cancerogenicità, empagliflozin non ha aumentato l'incidenza dei tumori nei ratti femmina fino alla dose giornaliera massima di 700 mg/kg/giorno, che corrisponde a circa 72 volte l'esposizione AUC clinica massima ad empagliflozin. Nel ratto maschio sono state osservate lesioni proliferative vascolari benigne (emangiomi) del linfonodo mesenterico correlate al trattamento alle dosi più elevate, ma non a 300 mg/kg/giorno, che corrisponde a circa 26 volte l'esposizione clinica massima ad empagliflozin. È stata osservata una maggiore incidenza di tumori delle cellule interstiziali del testicolo nel ratto alla dose di 300 mg/kg/giorno e a dosi superiori, ma non a 100 mg/kg/giorno, che corrisponde a circa 18 volte l'esposizione clinica massima ad empagliflozin. Entrambi i tumori sono comuni nei ratti e la loro rilevanza per l'uomo è improbabile.

Empagliflozin non ha aumentato l'incidenza dei tumori nei topi femmina a dosi fino a 1.000 mg/kg/giorno, che corrisponde a circa 62 volte l'esposizione clinica massima ad empagliflozin. Empagliflozin ha indotto tumori renali nei topi maschi alla dose di 1.000 mg/kg/giorno, ma non a 300 mg/kg/giorno, che corrisponde a circa 11 volte l'esposizione clinica massima ad empagliflozin. Il meccanismo di azione di questi tumori dipende dalla predisposizione naturale del topo maschio alle patologie renali e dal fatto che la via metabolica non riflette quella dell'uomo. I tumori renali nel topo maschio sono considerati non rilevanti per l'uomo.

Ad esposizioni sufficientemente in eccesso rispetto a quelle nell'uomo in

seguito a dosi terapeutiche, empagliflozin non ha comportato effetti avversi sulla fertilità o sulle prime fasi dello sviluppo embrionale. Empagliflozin somministrato durante il periodo di organogenesi non è risultato teratogeno. Solo a dosi tossiche per la madre empagliflozin ha causato deformazione delle ossa degli arti nel ratto e ha aumentato le perdite embriofetali nel coniglio.

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

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

Linagliptin

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità, fertilità e prime fasi dello sviluppo embrionale. In studi di tossicità a lungo termine condotti su roditori e scimmie *Cynomolgus*, segni di tossicità sono stati osservati ad esposizioni superiori a 300 volte la dose clinica di linagliptin. Fegato, reni e tratto gastrointestinale sono i principali organi bersaglio della tossicità nei topi e nei ratti. Sono stati osservati effetti indesiderati sugli organi riproduttivi, sulla tiroide e sugli organi linfatici a esposizioni superiori a 1.500 volte l'esposizione clinica. Nei cani sono state osservate forti reazioni pseudo-allergiche a dosi medie, che hanno secondariamente causato variazioni a livello cardiovascolare, considerate specifiche dei cani. Il fegato, i reni, lo stomaco, gli organi riproduttivi, il timo, la milza e i linfonodi erano organi bersaglio della tossicità nelle scimmie *Cynomolgus* a esposizioni superiori a 450 volte l'esposizione clinica. A livelli superiori a 100 volte l'esposizione clinica, il risultato principale in queste scimmie è stata l'irritazione dello stomaco.

Studi di carcinogenicità per via orale della durata di 2 anni in ratti e topi non hanno mostrato evidenza di carcinogenicità in ratti o topi di sesso maschile. Solamente nei topi di sesso femminile si è registrata un'incidenza significativamente maggiore di linfoma maligno alla dose più elevata (> 200 volte l'esposizione umana), ma non è considerata rilevante per l'uomo. Sulla base di questi studi non vi è preoccupazione per la carcinogenicità nell'uomo.

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glyxambi 10 mg/5 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa

Mannitolo (E421)

Amido pregelatinizzato (di mais)

Amido di mais

Copovidone (valore K nominale 28)

Crospovidone (tipo B)

Talco

Magnesio stearato

Rivestimento con film

Ipromellosa 2910

Mannitolo (E421)

Talco

Titanio diossido (E171)

Macrogol 6000
Ferro ossido giallo (E172)
Glyxambi 25 mg/5 mg compresse rivestite con film
Nucleo della compressa
Mannitolo (E421)
Amido pregelatinizzato (di mais)
Amido di mais
Copovidone (valore K nominale 28)
Crospovidone (tipo B)
Talco
Magnesio stearato
Rivestimento con film
Ipromellosa 2910
Mannitolo (E421)
Talco

Titanio diossido (E171)
Macrogol 6000
Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bliester perforati divisibili per dose unitaria di PVC/PVDC/alluminio.

Confezioni da 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 e 100 x 1 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173

D-55216 Ingelheim am Rhein
Germania

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11 novembre 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

09/2020

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

Glyxambi® 10 mg/5 mg e 25mg/5 mg

Comprese rivestite con film - 30 compresse

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

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

Classe di rimborsabilità: A

**Prezzo di vendita al pubblico al netto delle riduzioni di legge:
€ 101,17**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jardiance 10 mg compresse rivestite con film

Jardiance 25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Jardiance 10 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 10 mg di empagliflozin.

Eccipienti con effetti noti

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

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

Jardiance 25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 25 mg di empagliflozin.

Eccipienti con effetti noti

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Jardiance 10 mg compresse rivestite con film

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

Jardiance 25 mg compresse rivestite con film

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose iniziale raccomandata è di 10 mg di empagliflozin una volta al giorno in monoterapia e in associazione aggiuntiva con altri medicinali per il trattamento del diabete. Nei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) ≥ 60 ml/min/1,73 m² che tollerano empagliflozin 10 mg una volta al giorno e che necessitano di un maggiore controllo glicemico, la dose può essere aumentata a 25 mg una volta al giorno. La dose giornaliera massima è di 25 mg (vedere di seguito e paragrafo 4.4).

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

Popolazioni speciali

Compromissione renale

A causa del meccanismo d'azione, l'efficacia glicemica di empagliflozin dipende dalla funzionalità renale. Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² o con clearance della creatinina (CrCl, *creatinine clearance*) ≥ 60 ml/min. Empagliflozin non deve essere iniziato nei pazienti con eGFR < 60 ml/min/1,73 m² o con CrCl < 60 ml/min. Nei pazienti che tollerano empagliflozin e che hanno eGFR costantemente inferiore a 60 ml/min/1,73 m² o con CrCl inferiore a 60 ml/min, la dose di empagliflozin deve essere aggiustata o mantenuta a 10 mg una volta al giorno. La terapia con empagliflozin deve essere interrotta in caso di eGFR costantemente inferiore a 45 ml/min/1,73 m² o in caso di CrCl costantemente inferiore a 45 ml/min (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

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

Compromissione epatica

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica. L'esposizione ad empagliflozin è aumentata nei pazienti con compromissione epatica severa. L'esperienza terapeutica nei pazienti con compromissione epatica severa è limitata; pertanto l'utilizzo del medicinale in

questa popolazione non è raccomandato (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Cetoacidosi diabetica

Sono stati segnalati casi rari di cetoacidosi diabetica (DKA, *diabetic ketoacidosis*), inclusi casi potenzialmente letali e casi fatali, in pazienti trattati con inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2, *sodium-glucose co-transporter 2*) compreso empagliflozin. In alcuni dei casi segnalati, la presentazione della malattia è stata atipica, associata solo a un moderato aumento dei valori glicemici, inferiori a 14 mmol/L (250 mg/dL). Non è noto se è più probabile che la DKA si manifesti con dosi più elevate di empagliflozin. Il rischio di DKA deve essere considerato in presenza di sintomi non specifici come nausea, vomito, anoressia, dolore addominale, sete eccessiva, difficoltà di respirazione, confusione, stanchezza o sonnolenza insolite. Se questi sintomi si manifestano, i pazienti devono essere valutati immediatamente per determinare l'eventuale presenza di cetoacidosi, a prescindere dal livello di glicemia. Il trattamento con empagliflozin deve essere sospeso immediatamente nei pazienti in cui si sospetta o è stata diagnosticata DKA. Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che sono ricoverati per interventi chirurgici maggiori o per gravi malattie mediche acute. In questi pazienti è raccomandato il monitoraggio dei chetoni. La misurazione dei livelli di chetoni nel sangue è privilegiata rispetto a quella nelle urine. Il trattamento con empagliflozin può essere riavviato quando i valori dei chetoni sono normali e le condizioni del paziente si sono stabilizzate. Prima di iniziare il trattamento con empagliflozin, si devono prendere in considerazione i fattori della storia clinica del paziente che possono predisporlo alla cetoacidosi.

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

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

Compromissione renale

Jardiance non deve essere iniziato nei pazienti con eGFR inferiore a 60 ml/min/1,73 m² o con CrCl < 60 ml/min. Nei pazienti che tollerano empagliflozin e che hanno eGFR costantemente inferiore a 60 ml/min/1,73 m² o con CrCl inferiore a 60 ml/min, la dose di empagliflozin deve essere aggiustata o mantenuta a 10 mg una volta al giorno. La terapia con empagliflozin deve essere interrotta in caso di eGFR costantemente inferiore a 45 ml/min/1,73 m² o in caso di CrCl costantemente inferiore a 45 ml/min. Empagliflozin non deve essere usato nei pazienti con malattia renale terminale o nei pazienti dializzati, poiché il medicinale non è ritenuto efficace in tali pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Monitoraggio della funzionalità renale

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

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

Danno epatico

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

Ematocrito elevato

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

Rischio di deplezione di volume

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

Anziani

L'effetto di empagliflozin sull'escrezione urinaria del glucosio è associato a diuresi osmotica che può influenzare lo stato di idratazione del paziente. I pazienti di età pari o superiore a 75 anni possono presentare un rischio aumentato di deplezione di volume. Le reazioni avverse correlate alla deplezione di volume si sono verificate maggiormente nei pazienti anziani trattati con empagliflozin rispetto ai pazienti trattati con placebo (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, è necessario prestare particolare attenzione all'assunzione di volumi in caso di somministrazione concomitante di medicinali che possono portare a deplezione di volume (ad es. diuretici, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, ACE, angiotensin converting enzyme). L'esperienza terapeutica nei pazienti di età pari o superiore a 85 anni è limitata. Pertanto non è raccomandato l'inizio della terapia con empagliflozin (vedere paragrafo 4.2).

Infezioni delle vie urinarie

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

Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier)

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

Amputazioni a carico degli arti inferiori

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

Insufficienza cardiaca

L'esperienza in soggetti con insufficienza cardiaca di classe NYHA I e II (*New York Heart Association*) è limitata, e non vi è esperienza di studi clinici con empagliflozin in soggetti con classe NYHA III e IV. Nello studio EMPA-REG

OUTCOME, il 10,1% dei pazienti presentava insufficienza cardiaca al basale. La riduzione della morte cardiovascolare in questi pazienti è risultata essere coerente con quella riscontrata nell'intera popolazione dello studio.

Analisi delle urine

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

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

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

Lattosio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche

Diuretici

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

Insulina e secretagoghi dell'insulina

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

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di altri medicinali su empagliflozin

I dati *in vitro* suggeriscono che la via primaria del metabolismo di empagliflozin nell'uomo è la glucuronidazione da parte delle uridina 5'-difosfo (UDP) glucuroniltransferasi (UGT) 1A3, 1A8, 1A9 e 2B7. Empagliflozin è un substrato dei trasportatori di captazione umani: trasportatori di anioni organici (OAT) 3, polipeptide trasportatore di anioni organici (OATP) 1B1 e 1B3, ma non di OAT1 e trasportatore di cationi organici (OCT) 2. Empagliflozin è un substrato della glicoproteina P (P-gp) e della proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP, *breast cancer resistance protein*).

La somministrazione concomitante di empagliflozin e probenecid, un inibitore degli enzimi UGT e OAT3, ha mostrato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di picco (C_{max}) di empagliflozin pari al 26% e un aumento dell'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) pari al 53%. Queste variazioni non sono state considerate clinicamente rilevanti.

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

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

Effetti di empagliflozin su altri medicinali

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

cl clinicamente rilevanti; pertanto sono considerate poco probabili eventuali interazioni con i substrati di tali trasportatori di captazione. Studi di interazione condotti su volontari sani suggeriscono che empagliflozin non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di metformina, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, simvastatina, warfarin, ramipril, digossina, diuretici e contraccettivi orali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Tabella delle reazioni avverse

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

Tabella 1: Tabella delle reazioni avverse (MedDRA) derivate da studi controllati con placebo e dall'esperienza post-marketing

| Classificazione per sistemi e organi | Molto comune | Comune | Non comune | Raro | Non nota |
|---|--|---|-----------------------------------|------------------------|---|
| Infezioni ed infestazioni | | Moniliasi della vagina, vulvovaginite, balanite e altre infezioni genitali ^a Infezioni delle vie urinarie (comprese pielonefrite e urosepsi) ^a | | | Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier)* |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Ipoglicemia (quando utilizzato con sulfanilurea o insulina) ^a | Sete | | Cetoacidosi diabetica* | |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | Prurito (generalizzato) Eruzione cutanea | Orticaria | | Angioedema |
| Patologie vascolari | | | Deplezione di volume ^a | | |

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

^a vedere le sottosezioni di seguito per informazioni aggiuntive

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

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

* vedere paragrafo 4.4

Descrizione di specifiche reazioni avverse

Ipoglicemia

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

Ipoglicemia grave (eventi che necessitano di assistenza)

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

Moniliasi della vagina, vulvovaginite, balanite e altre infezioni genitali

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

Minzione aumentata

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

Infezioni delle vie urinarie

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

Deplezione di volume

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

Creatinina ematica aumentata/ velocità di filtrazione glomerulare diminuita

La frequenza complessiva di pazienti con creatinina ematica aumentata e una diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare risulta simile per empagliflozin e placebo (creatinina ematica aumentata: empagliflozin 10 mg 0,6%, empagliflozin 25 mg 0,1%, placebo 0,5%; velocità di filtrazione glomerulare diminuita: empagliflozin 10 mg 0,1%, empagliflozin 25 mg 0%, placebo 0,3%). Gli aumenti iniziali della creatinina e le diminuzioni iniziali delle velocità di filtrazione glomerulare nei pazienti trattati con empagliflozin sono risultati generalmente di natura transitoria durante il trattamento continuo oppure reversibili dopo l'interruzione del trattamento con questo medicinale. Allo stesso modo, nello studio EMPA-REG OUTCOME, i pazienti trattati con empagliflozin hanno manifestato una riduzione iniziale dell'eGFR (media: 3 mL/min/1,73 m²). In seguito, l'eGFR è rimasta invariata durante il trattamento. L'eGFR media è tornata al valore basale dopo l'interruzione del trattamento, suggerendo che in queste variazioni della funzionalità renale possano essere coinvolti cambiamenti emodinamici acuti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

Terapia

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

Empagliflozin è un inibitore reversibile, molto potente (IC₅₀ di 1,3 nmol), competitivo e selettivo del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2). Empagliflozin non inibisce altri trasportatori del glucosio importanti per il trasporto del glucosio nei tessuti periferici ed è 5.000 volte più selettivo per SGLT2 che per SGLT1, il trasportatore principale responsabile dell'assorbimento di glucosio nell'intestino. SGLT2 è abbondantemente espresso a livello renale, mentre l'espressione in altri tessuti è assente o molto ridotta. È responsabile, quale trasportatore principale, del riassorbimento del glucosio dal filtrato glomerulare nella circolazione. Nei pazienti con diabete di tipo 2 e iperglicemia, viene filtrata e riassorbita una quantità maggiore di glucosio. Empagliflozin migliora il controllo glicemico nei pazienti con diabete di tipo 2 riducendo il riassorbimento renale di glucosio. La quantità di glucosio rimossa dal rene tramite il meccanismo glicosurico è

dipendente dalla concentrazione di glucosio nel sangue e dalla GFR. L'inibizione del SGLT2 nei pazienti con diabete di tipo 2 e iperglicemia causa un aumento di escrezione di glucosio nell'urina. Inoltre, l'inizio della terapia con empagliflozin aumenta l'escrezione del sodio che porta a diuresi osmotica e alla riduzione del volume intravascolare. Nei pazienti con diabete di tipo 2, l'escrezione urinaria del glucosio aumenta immediatamente dopo la prima dose di empagliflozin e persiste per l'intero intervallo di 24 ore prima della dose successiva. L'aumentata escrezione urinaria di glucosio è rimasta costante al termine del periodo di trattamento di 4 settimane, con una media di 78 g/die circa. L'aumentata escrezione urinaria di glucosio ha causato una riduzione immediata dei livelli plasmatici di glucosio nei pazienti con diabete di tipo 2. Empagliflozin migliora i livelli plasmatici di glucosio a digiuno e post-prandiali. Il meccanismo d'azione di empagliflozin è indipendente dalla funzione delle cellule beta e dall'azione dell'insulina e questo contribuisce a ridurre il rischio di ipoglicemia. Sono stati notati miglioramenti dei marker surrogati della funzionalità delle cellule beta, compreso il modello HOMA-β (HOMA-β, *Homeostasis Model Assessment*). Inoltre, l'escrezione urinaria di glucosio determina una perdita di calorie, associata a perdita di grasso corporeo e riduzione del peso. La glicosuria osservata con empagliflozin è accompagnata da diuresi che può contribuire ad una riduzione moderata e sostenuta della pressione arteriosa. La glicosuria, la natriuresi e la diuresi osmotica osservate con empagliflozin possono contribuire al miglioramento degli esiti cardiovascolari.

Efficacia e sicurezza clinica

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

Monoterapia

L'efficacia e la sicurezza di empagliflozin come monoterapia sono state valutate in uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo e con controllo attivo, della durata di 24 settimane, in pazienti che non avevano mai ricevuto un trattamento antidiabetico. Il trattamento con empagliflozin ha determinato una riduzione statisticamente significativa (p<0,0001) dell'HbA1c rispetto al placebo (Tabella 2) e una riduzione clinicamente significativa del glucosio plasmatico a digiuno. In un'analisi pre-specificata condotta su pazienti (N=201) con valori di HbA1c al basale ≥8,5%, il trattamento ha determinato una riduzione dell'HbA1c rispetto al basale pari a -1,44% con empagliflozin 10 mg, a -1,43% con empagliflozin 25 mg e a -1,04% con sitagliptin, e ha determinato un aumento di 0,01% con il placebo. Nell'estensione di questo studio, condotta in doppio cieco e controllata con placebo, le riduzioni di HbA1c, del peso corporeo e della pressione arteriosa sono state sostenute fino alla settimana 76.

Tabella 2: Risultati di efficacia di uno studio di 24 settimane con empagliflozin come monoterapia controllato con placebo³

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

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

³ Analisi effettuate sui soggetti che hanno completato lo studio (*Full Analysis Set*) utilizzando il metodo dell'ultima osservazione effettuata (LOCF, *Last Observation Carried Forward*) prima della terapia ipoglicemizzante di emergenza

¹ Media aggiustata per il valore basale

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

³ IC 95%

⁴ LOCF, valori successivi alla terapia antipertensiva di emergenza censurati (*censored*)

*valore di $p < 0,0001$

Terapia di associazione

Empagliflozin in aggiunta a metformina, sulfanilurea, pioglitazone

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

Tabella 3: Risultati di efficacia di studi di 24 settimane con empagliflozin controllati con placebo³

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

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

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

³ Analisi effettuate sui soggetti che hanno completato lo studio (*Full Analysis Set*) utilizzando il metodo dell'ultima osservazione effettuata (LOCF, *Last Observation Carried Forward*) prima della terapia ipoglicemizzante di emergenza

¹ Media aggiustata per il valore basale

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

³ LOCF, valori successivi alla terapia antipertensiva di emergenza censurati (*censored*)

* valore di $p < 0,0001$

In associazione con metformina in pazienti naïve al medicinale

Uno studio con disegno fattoriale della durata di 24 settimane è stato condotto

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

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

| | EMPAGLIFLOZIN 10 MG ^b | | | EMPAGLIFLOZIN 25 MG ^b | | | METFORMINA ^c | |
|--|----------------------------------|-----------------------------|--------|----------------------------------|-----------------------------|--------|-------------------------|----------|
| | + met 1.000 mg ^c | + met 2.000 mg ^c | No met | + met 1.000 mg ^c | + met 2.000 mg ^c | No met | 1.000 mg | 2.000 mg |
| N | 161 | 167 | 169 | 165 | 169 | 163 | 167 | 162 |
| HbA1c (%) | | | | | | | | |
| Basale (media) | 8,68 | 8,65 | 8,62 | 8,84 | 8,66 | 8,86 | 8,69 | 8,55 |
| Variazione dal basale ¹ | -1,98 | -2,07 | -1,35 | -1,93 | -2,08 | -1,36 | -1,18 | -1,75 |
| Confronto vs. empa (IC 95%) ¹ | -0,63* (-0,86, -0,40) | -0,72* (-0,96, -0,49) | | -0,57* (-0,81, -0,34) | -0,72* (-0,95, -0,48) | | | |
| Confronto vs. met (IC 95%) ¹ | -0,79* (-1,03, -0,56) | -0,33* (-0,56, -0,09) | | -0,75* (-0,98, -0,51) | -0,33* (-0,56, -0,10) | | | |

Met = metformina; empa = empagliflozin

¹ media aggiustata per il valore basale

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

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

^c Somministrata in due dosi giornaliere egualmente suddivise

*p < 0,0062 per HbA1c

Empagliflozin in pazienti non controllati adeguatamente con metformina e linagliptin

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

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

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

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

¹ Media aggiustata per il valore basale

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

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

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

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

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

* Valore p < 0,0001

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

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

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

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

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

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

^b Fino a 4 mg di glicemipiride

¹ Media aggiustata per il valore basale

² LOCF, valori successivi alla terapia antipertensiva di emergenza censurati (*censored*)

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

** valore di p < 0,0001

Aggiunta alla terapia con insulina

Empagliflozin in aggiunta a dosi multiple giornaliere di insulina

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

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

| | Placebo | Jardiance | |
|--|---------|------------------------------------|-----------------------------|
| | | 10 mg | 25 mg |
| N | 188 | 186 | 189 |
| HbA1c (%) alla settimana 18 | | | |
| Valore basale (media) | 8,33 | 8,39 | 8,29 |
| Variazioni rispetto al valore basale ¹ | -0,50 | -0,94 | -1,02 |
| Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 97,5%) | | -0,44* (-0,61; -0,27) | -0,52* (-0,69; -0,35) |
| N | 115 | 119 | 118 |
| HbA1c (%) alla settimana 52² | | | |
| Valore basale (media) | 8,25 | 8,40 | 8,37 |
| Variazioni rispetto al valore basale ¹ | -0,81 | -1,18 | -1,27 |
| Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 97,5%) | | -0,38*** (-0,62; -0,13) | -0,46* (-0,70; -0,22) |
| N | 113 | 118 | 118 |
| Pazienti (%) con livello basale di HbA1c ≥7% che hanno raggiunto HbA1c <7% alla settimana 52 | | | |
| | 26,5 | 39,8 | 45,8 |
| N | 115 | 118 | 117 |
| Dose di insulina (UI/giorno) alla settimana 52² | | | |
| Valore basale (media) | 89,94 | 88,57 | 90,38 |
| Variazioni rispetto al valore basale ¹ | 10,16 | 1,33 | -1,06 |
| Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 97,5%) | | -8,83 [#] (-15,69; -1,97) | -11,22** (-18,09; -4,36) |
| N | 115 | 119 | 118 |
| Peso corporeo (kg) alla settimana 52² | | | |
| Valore basale (media) | 96,34 | 96,47 | 95,37 |
| Variazioni rispetto al valore basale ¹ | 0,44 | -1,95 | -2,04 |
| Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 97,5%) | | -2,39* (-3,54; -1,24) | -2,48* (-3,63; -1,33) |

¹ Media aggiustata per il valore basale

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

* valore di p <0,0001

** valore di p = 0,0003

*** valore di p = 0,0005

[#] valore di p = 0,0040

Empagliflozin in aggiunta a insulina basale

L'efficacia e la sicurezza di empagliflozin in aggiunta a insulina basale, con o senza metformina e/o sulfanilurea, sono state valutate in uno studio in doppio cieco controllato verso placebo della durata di 78 settimane. Durante le 18 settimane iniziali la dose di insulina è stata mantenuta stabile, ma è stata regolata per raggiungere un livello di glucosio plasmatico a digiuno <110 mg/dl nelle 60 settimane successive.

Alla settimana 18, empagliflozin ha mostrato miglioramenti statisticamente significativi nell'HbA1c (Tabella 8).

Alla settimana 78, empagliflozin ha mostrato una diminuzione statisticamente significativa dell'HbA1c e un risparmio di insulina rispetto al placebo. Inoltre, empagliflozin ha determinato una riduzione del glucosio plasmatico a digiuno, del peso corporeo e della pressione arteriosa.

Tabella 8: Risultati di efficacia a 18 settimane e a 78 settimane di uno studio controllato verso placebo con empagliflozin in aggiunta a insulina basale con o senza metformina o una sulfanilurea^a

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

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

¹ media aggiustata per il valore basale

* valore di p <0,0001

** valore di p <0,025

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

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

Tabella 9: Risultati di efficacia a 24 settimane in uno studio controllato verso placebo con empagliflozin in pazienti con diabete di tipo 2 e compromissione renale^a

| | Placebo | Empagliflozin 10 mg | Empagliflozin 25 mg | Placebo | Empagliflozin 25 mg |
|--|---------|--------------------------|--------------------------|---------|--------------------------|
| | | | | | |
| N | 95 | 98 | 97 | 187 | 187 |
| HbA1c (%) | | | | | |
| Valore basale (media) | 8,09 | 8,02 | 7,96 | 8,04 | 8,03 |
| Variazioni rispetto al valore basale ¹ | 0,06 | -0,46 | -0,63 | 0,05 | -0,37 |
| Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 95%) | | -0,52* (-0,72; -0,32) | -0,68* (-0,88; -0,49) | | -0,42* (-0,56; -0,28) |
| N | 89 | 94 | 91 | 178 | 175 |
| Pazienti (%) con livello basale di HbA1c ≥7% che hanno raggiunto HbA1c <7%² | | | | | |
| | 6,7 | 17,0 | 24,2 | 7,9 | 12,0 |
| N | 95 | 98 | 97 | 187 | 187 |
| Peso corporeo (kg)² | | | | | |
| Valore basale (media) | 86,00 | 92,05 | 88,06 | 82,49 | 83,22 |

| | | | | | |
|---|--------|----------------------|----------------------|--------|----------------------|
| Variazioni rispetto al valore basale ¹ | -0,33 | -1,76 | -2,33 | -0,08 | -0,98 |
| Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 95%) | | -1,43 (-2,09; -0,77) | -2,00 (-2,66; -1,34) | | -0,91 (-1,41; -0,41) |
| N | 95 | 98 | 97 | 187 | 187 |
| Pressione Arteriosa Sistolica (mmHg)² | | | | | |
| Valore basale (media) | 134,69 | 137,37 | 133,68 | 136,38 | 136,64 |
| Variazioni rispetto al valore basale ¹ | 0,65 | -2,92 | -4,47 | 0,40 | -3,88 |
| Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 95%) | | -3,57 (-6,86; -0,29) | -5,12 (-8,41; -1,82) | | -4,28 (-6,88; -1,68) |

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

¹ Media aggiustata per il valore basale

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

* p<0,0001

Esito cardiovascolare

Lo studio in doppio cieco, controllato con placebo EMPA-REG OUTCOME ha confrontato dosi raggruppate di empagliflozin 10 mg e 25 mg con placebo in aggiunta alla terapia standard in pazienti con diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare accertata. Sono stati trattati 7.020 pazienti in totale (empagliflozin 10 mg: 2.345, empagliflozin 25 mg: 2.342, placebo: 2.333) seguiti per un periodo mediano di 3,1 anni. L'età media era 63 anni, l'HbA1c media era 8,1% e il 71,5% dei pazienti era di sesso maschile. Al basale, il 74% dei pazienti era in terapia con metformina, il 48% con insulina e il 43% con una sulfanilurea. Circa metà dei pazienti (52,2%) presentava una eGFR di 60-90 mL/min/1,73 m², il 17,8% di 45-60 mL/min/1,73 m² e il 7,7% di 30-45 mL/min/1,73 m². Alla settimana 12 è stato osservato un miglioramento della media aggiustata (ES, errore standard) dell'HbA1c rispetto al basale pari allo 0,11% (0,02) nel gruppo placebo, allo 0,65% (0,02) e allo 0,71% (0,02) nei gruppi empagliflozin 10 e 25 mg. Dopo le prime 12 settimane, il controllo della glicemia è stato ottimizzato in maniera indipendente dal trattamento oggetto di studio. Pertanto l'effetto è risultato attenuato alla settimana 94, con un miglioramento della media aggiustata (ES) dell'HbA1c pari allo 0,08% (0,02) nel gruppo placebo, allo 0,50% (0,02) e allo 0,55% (0,02) nei gruppi empagliflozin 10 e 25 mg.

Empagliflozin si è dimostrato superiore nel prevenire l'endpoint primario composto di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale rispetto al placebo. L'effetto del trattamento è stato determinato da una significativa riduzione della morte cardiovascolare in assenza di variazioni significative dell'infarto miocardico non fatale o dell'ictus non fatale. La riduzione della morte cardiovascolare è risultata sovrapponibile per empagliflozin 10 mg e 25 mg (Figura 1) ed è stata confermata da un miglioramento della sopravvivenza totale (Tabella 10). L'efficacia nella prevenzione della mortalità cardiovascolare non è stata stabilita in modo definitivo nei pazienti che utilizzano empagliflozin in concomitanza con inibitori della DPP-4 o nei pazienti di etnia nera, in quanto questi gruppi di pazienti sono stati rappresentati in maniera limitata nello studio EMPA-REG OUTCOME.

Tabella 10: Effetto del trattamento per l'endpoint primario composto, le sue componenti e la mortalità^a

| | Placebo | Empagliflozin ^b |
|--|------------|----------------------------|
| N | 2.333 | 4.687 |
| Tempo al primo evento di morte CV, IM non fatale o ictus non fatale N (%) | 282 (12,1) | 490 (10,5) |
| Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95,02%) ^a | | 0,86 (0,74, 0,99) |
| Valore della p per la superiorità | | 0,0382 |
| Morte CV N (%) | 137 (5,9) | 172 (3,7) |
| Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95%) | | 0,62 (0,49, 0,77) |
| Valore della p | | <0,0001 |
| IM non fatale N (%) | 121 (5,2) | 213 (4,5) |
| Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95%) | | 0,87 (0,70, 1,09) |
| Valore della p | | 0,2189 |
| Ictus non fatale N (%) | 60 (2,6) | 150 (3,2) |
| Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95%) | | 1,24 (0,92, 1,67) |
| Valore della p | | 0,1638 |

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

CV = cardiovascolare, IM= infarto miocardico

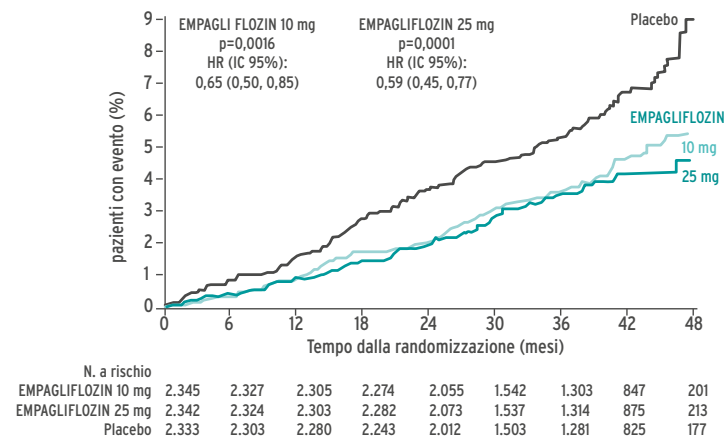
^a Set di pazienti trattati (TS, treated set), ossia i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio

^b Dosi raggruppate di empagliflozin 10 mg e 25 mg

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

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

Dosi individuali di empagliflozin rispetto al placebo



Insufficienza cardiaca con conseguente ricovero ospedaliero

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

Nefropatia

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

Glicemia a digiuno

In quattro studi controllati verso placebo, il trattamento con empagliflozin in monoterapia o in aggiunta a metformina, pioglitazone o metformina più una sulfanilurea ha determinato variazioni medie del glucosio plasmatico a digiuno dal valore basale rispetto al placebo pari a -20,5 mg/dl [-1,14 mmol/l] per empagliflozin 10 mg e pari a -23,2 mg/dl [-1,29 mmol/l] per empagliflozin 25 mg rispetto al placebo (7,4 mg/dl [0,41 mmol/l]). Questo effetto è stato osservato dopo 24 settimane e si è mantenuto per 76 settimane.

Glucosio post-prandiale a 2 ore

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

Pazienti con livello basale di HbA1c elevato >10%

In un'analisi pre-specificata di dati aggregati di tre studi di fase III, il trattamento con empagliflozin 25 mg in aperto in pazienti con iperglicemia severa (N=184, valore basale medio di HbA1c 11,5%) ha determinato una riduzione clinicamente significativa dell'HbA1c del 3,27% alla settimana 24 rispetto al basale; in questi studi non sono stati inclusi i bracci con placebo o empagliflozin 10 mg.

Peso corporeo

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

Pressione arteriosa

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

Tabella 11: Risultati di efficacia a 12 settimane in uno studio controllato verso placebo con empagliflozin in pazienti con diabete di tipo 2 e pressione arteriosa non controllata^a

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

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

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

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

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

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

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

* valore di p <0,0001

** valore di p <0,001

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

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La farmacocinetica di empagliflozin è stata ampiamente caratterizzata in volontari sani e in pazienti con diabete di tipo 2. Dopo la somministrazione orale, empagliflozin è stato assorbito rapidamente, con concentrazioni plasmatiche di picco raggiunte 1,5 ore (t_{max} mediano) dopo l'assunzione della dose. In seguito le concentrazioni plasmatiche si sono ridotte in maniera bifasica con una fase di distribuzione rapida e una fase terminale relativamente lenta. L'AUC plasmatica media allo stato stazionario e la C_{max} erano di 1.870 nmol.h/l e 259 nmol/l con empagliflozin 10 mg e di 4.740 nmol.h/l e 687 nmol/l con empagliflozin 25 mg una volta al giorno. L'esposizione sistemica a empagliflozin è aumentata in modo proporzionale alla dose. I parametri farmacocinetici relativi alla singola dose e allo stato stazionario di empagliflozin sono risultati simili, suggerendo una farmacocinetica lineare

in funzione del tempo. Non sono emerse differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di empagliflozin tra volontari sani e pazienti con diabete di tipo 2. La somministrazione di empagliflozin 25 mg dopo l'assunzione di un pasto ad elevato contenuto di calorie e di grassi ha determinato un'esposizione leggermente inferiore; l'AUC è diminuita di circa il 16% e la C_{max} è diminuita di circa il 37% rispetto alla condizione di digiuno. L'effetto del cibo osservato sulla farmacocinetica di empagliflozin non è stato considerato clinicamente rilevante; pertanto empagliflozin può essere somministrato con o senza cibo.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa (eGFR <30 - <90 ml/min/1,73 m²) e nei pazienti con insufficienza renale o con patologia renale terminale (ESRD, *end stage renal disease*), l'AUC di empagliflozin è aumentata rispettivamente di circa il 18%, 20%, 66% e 48% rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale. I livelli plasmatici di picco di empagliflozin sono risultati simili nei soggetti con compromissione renale moderata e con insufficienza renale/ESRD rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale. I livelli plasmatici di picco di empagliflozin sono risultati più alti di circa il 20% nei soggetti con compromissione renale lieve e severa rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale. L'analisi di farmacocinetica sulla popolazione ha mostrato che la clearance orale apparente di empagliflozin diminuiva con la diminuzione di eGFR, comportando un aumento dell'esposizione al medicinale.

Compromissione epatica

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

Indice di massa corporea

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

Sesso

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

Razza

Nell'analisi farmacocinetica di popolazione, l'AUC stimata è risultata superiore del 13,5% nei soggetti asiatici con indice di massa corporea di 25 kg/m² rispetto ai soggetti non asiatici con indice di massa corporea di 25 kg/m².

Anziani

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

Popolazione pediatrica

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità, fertilità e prime fasi dello sviluppo embrionale. In studi di tossicità a lungo termine condotti su roditori e cani, segni di tossicità sono stati osservati ad esposizioni uguali o superiori a 10 volte la dose clinica di empagliflozin. Gran parte della tossicità è risultata coerente con i meccanismi di farmacologia secondaria relativi alla perdita di glucosio nelle urine e agli squilibri elettrolitici, compresi la diminuzione del peso e del grasso corporeo, l'aumento dell'assunzione di cibo, la diarrea, la disidratazione, la diminuzione del glucosio sierico e l'aumento di altri parametri sierici che riflettono un aumento del metabolismo proteico e della gluconeogenesi, variazioni urinarie come poliuria e glicosuria, e variazioni microscopiche come la mineralizzazione a livello dei reni e di alcuni tessuti molli e vascolari. L'evidenza a livello microscopico degli effetti sul rene osservati in alcune specie comprendeva dilatazione tubulare e mineralizzazione pelvica e tubulare con un'esposizione superiore di circa 4 volte l'AUC clinica di empagliflozin associata alla dose di 25 mg.

Empagliflozin non è genotossico.

In uno studio di 2 anni sulla cancerogenicità, empagliflozin non ha aumentato l'incidenza dei tumori nei ratti femmina fino alla dose giornaliera massima di 700 mg/kg/giorno, che corrisponde a circa 72 volte l'esposizione AUC clinica massima ad empagliflozin. Nel ratto maschio sono state osservate lesioni proliferative vascolari benigne (emangiomi) del linfonodo mesenterico correlate al trattamento alle dosi più elevate, ma non a 300 mg/kg/giorno, che corrisponde a circa 26 volte l'esposizione clinica massima ad empagliflozin. È stata osservata una maggiore incidenza di tumori delle cellule interstiziali del testicolo nel ratto alla dose di 300 mg/kg/giorno e a dosi superiori, ma non a 100 mg/kg/giorno, che corrisponde a circa 18 volte l'esposizione clinica massima ad empagliflozin. Entrambi i tumori sono comuni nei ratti e la loro rilevanza per l'uomo è improbabile. Empagliflozin non ha aumentato l'incidenza dei tumori nei topi femmina a dosi fino a 1.000 mg/kg/giorno che corrisponde a circa 62 volte l'esposizione clinica massima ad empagliflozin. Empagliflozin ha indotto tumori renali nei topi maschi alla dose di 1.000 mg/kg/giorno, ma non a 300 mg/kg/giorno, che corrisponde a circa 11 volte l'esposizione clinica massima ad empagliflozin. Il meccanismo di azione di questi tumori dipende dalla predisposizione naturale del topo maschio alle patologie renali e dal fatto che la via metabolica non riflette quella dell'uomo. I tumori renali nel topo maschio sono considerati non rilevanti per l'uomo. Ad esposizioni sufficientemente in eccesso rispetto a quelle nell'uomo in seguito a dosi terapeutiche, empagliflozin non ha comportato effetti avversi sulla fertilità o sulle prime fasi dello sviluppo embrionale. Empagliflozin somministrato durante il periodo di organogenesi non è risultato teratogeno. Solo a dosi tossiche per la madre empagliflozin ha causato deformazione delle ossa degli arti nel ratto e ha aumentato le perdite embriofetali nel coniglio. In studi di tossicità pre- e postnatale nel ratto, è stata osservata una riduzione dell'aumento di peso nella prole ad esposizioni della madre pari a circa 4 volte l'esposizione clinica massima ad empagliflozin. Non è stato rilevato un effetto simile con un'esposizione sistemica equivalente all'esposizione clinica massima ad empagliflozin. La rilevanza di tale risultato per gli effetti sull'uomo non è chiara. In uno studio di tossicità su ratti in fase giovanile, quando empagliflozin è stato somministrato a partire dal giorno 21 post-natale fino al giorno 90 post-natale, è stata osservata una dilatazione da minima a lieve, non avversa, dei tubuli e delle pelvi renali, nei ratti giovani solo alla dose di 100 mg/kg/giorno, equivalente all'incirca a 11 volte la dose clinica massima di 25 mg. Questi risultati erano assenti dopo un periodo di convalescenza senza farmaco della durata di 13 settimane.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato, Cellulosa microcristallina, Idrossipropilcellulosa, Croscarmellosa sodica, Silice anidra colloidale, Magnesio stearato

Rivestimento con film

Ipromellosa, Titanio diossido (E171), Talco, Macrogol (400), Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister perforati divisibili per dose unitaria di PVC/alluminio.

Confezioni da 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 e 100 x 1 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Str. 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Germania

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

Jardiance 10 mg compresse rivestite con film

EU/1/14/930/010

EU/1/14/930/011

EU/1/14/930/012

EU/1/14/930/013

EU/1/14/930/014

EU/1/14/930/015

EU/1/14/930/016

EU/1/14/930/017

EU/1/14/930/018

Jardiance 25 mg compresse rivestite con film

EU/1/14/930/001

EU/1/14/930/002

EU/1/14/930/003

EU/1/14/930/004

EU/1/14/930/005

EU/1/14/930/006

EU/1/14/930/007

EU/1/14/930/008

EU/1/14/930/009

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 maggio 2014

Data del rinnovo più recente: 14 febbraio 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

09/2020

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

Jardiance® 10 mg e 25 mg

Comprese rivestite con film - 28 compresse

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

Classe di rimborsabilità: A

Prezzo di vendita al pubblico

al netto delle riduzioni di legge: € 62,34

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Synjardy 5 mg/850 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 5 mg di empagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.

Synjardy 5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 5 mg di empagliflozin e 1.000 mg di metformina cloridrato.

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

Ogni compressa contiene 12,5 mg di empagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.

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

Ogni compressa contiene 12,5 mg di empagliflozin e 1.000 mg di metformina cloridrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Synjardy 5 mg/850 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film, ovali, di colore bianco-giallastro, biconvesse, con "S5" e il logo Boehringer Ingelheim impressi su un lato e "850" impresso sull'altro lato (lunghezza della compressa: 19,2 mm, larghezza della compressa: 9,4 mm).

Synjardy 5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film, ovali, di colore giallo-brunastro, biconvesse, con "S5" e il logo Boehringer Ingelheim impressi su un lato e "1000" impresso sull'altro lato (lunghezza della compressa: 21,1 mm, larghezza della compressa: 9,7 mm).

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

Comprese rivestite con film, ovali, di colore bianco-rosato, biconvesse, con "S12" e il logo Boehringer Ingelheim impressi su un lato e "850" impresso sull'altro lato (lunghezza della compressa: 19,2 mm, larghezza della compressa: 9,4 mm).

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

Comprese rivestite con film, ovali, di colore marrone scuro-viola, biconvesse, con "S12" e il logo Boehringer Ingelheim impressi su un lato e "1000" impresso sull'altro lato (lunghezza della compressa: 21,1 mm, larghezza della compressa: 9,7 mm).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti con normale funzione renale (GFR \geq 90 mL/min)

La dose raccomandata è una compressa due volte al giorno. Il dosaggio deve essere personalizzato in base all'attuale regime terapeutico del paziente, all'efficacia e alla tollerabilità, usando la dose giornaliera raccomandata di 10 mg o 25 mg di empagliflozin, senza superare la massima dose giornaliera raccomandata di metformina.

Per i pazienti non sufficientemente controllati con metformina (in monoterapia o in associazione con altri medicinali per il trattamento del diabete)

Nei pazienti non sufficientemente controllati con metformina, da sola o in associazione con altri medicinali per il trattamento del diabete, la dose iniziale raccomandata di Synjardy deve fornire empagliflozin 5 mg due volte al giorno (dose giornaliera pari a 10 mg) e la dose di metformina deve essere simile alla dose che si sta già assumendo. Nei pazienti che tollerano una dose giornaliera totale di empagliflozin di 10 mg e che necessitano di un maggiore controllo glicemico, la dose giornaliera totale di empagliflozin può essere aumentata a 25 mg.

Quando Synjardy viene usato in associazione con una sulfanilurea e/o con insulina, può essere necessaria una dose inferiore di sulfanilurea e/o di insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Per i pazienti che passano dalla terapia con compresse distinte di empagliflozin e metformina

I pazienti che passano dalla terapia con compresse distinte di empagliflozin (dose giornaliera totale pari a 10 mg o 25 mg) e metformina a Synjardy devono ricevere la stessa dose giornaliera di empagliflozin e metformina che stanno assumendo, o la dose di metformina più vicina alla dose terapeuticamente appropriata (per i dosaggi disponibili vedere paragrafo 2).

Dose dimenticata

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

Popolazioni speciali

Compromissione renale

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

Tabella 1: Posologia per i pazienti con compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

Anziani

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Synjardy nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Qualsiasi tipo di acidosi metabolica acuta (come acidosi lattica, chetoacidosi diabetica) (vedere paragrafo 4.4).

- Pre-coma diabetico.
- Insufficienza renale severa (GFR <30 mL/min) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).
- Condizioni acute che possano alterare la funzionalità renale, come disidratazione, infezione severa, shock (vedere paragrafi 4.4. e 4.8).
- Malattia che può causare ipossia tissutale (in particolare malattia acuta o peggioramento della malattia cronica), come: scompenso cardiaco, insufficienza respiratoria, recente infarto del miocardio, shock (vedere paragrafo 4.4).
- Compromissione epatica, intossicazione acuta da alcol, alcolismo (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Acidosi lattica

L'acidosi lattica, una complicanza metabolica molto rara ma grave, insorge con maggior frequenza a causa del peggioramento acuto della funzione renale o di malattia cardiorespiratoria o sepsi. L'accumulo di metformina si manifesta con il peggioramento acuto della funzionalità renale e aumenta il rischio di acidosi lattica. In caso di disidratazione (diarrea o vomito severi, febbre o ridotta assunzione di liquidi), la somministrazione di metformina deve essere interrotta temporaneamente e si deve raccomandare al paziente di rivolgersi a un operatore sanitario. Deve essere prestata cautela nell'iniziare il trattamento con medicinali che possano compromettere in modo acuto la funzione renale (come antipertensivi, diuretici e FANS) in pazienti trattati con metformina. Altri fattori di rischio di acidosi lattica sono l'eccessivo consumo di alcol, la compromissione epatica, il diabete scarsamente controllato, la chetosi, il digiuno prolungato e qualsiasi altra condizione associata ad ipossia, nonché l'uso in concomitanza di medicinali che possono causare acidosi lattica (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

I pazienti e/o le persone che li assistono devono essere informati in merito al rischio di acidosi lattica. L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale, crampi muscolari, astenia e ipotermia seguiti da coma. In presenza di sintomi sospetti, il paziente deve interrompere l'assunzione di metformina e richiedere immediatamente assistenza medica. I risultati di laboratorio di valore diagnostico sono pH ematico ridotto (< 7,35), aumentati livelli di lattato plasmatico (> 5 mmol/L) e aumentato gap anionico e rapporto lattato/piruvato.

Chetoacidosi diabetica

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

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

Somministrazione di agenti di contrasto iodati

La somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati può portare a nefropatia indotta da mezzo di contrasto. Questo causa l'accumulo di metformina e

aumenta il rischio di acidosi lattica. La somministrazione di metformina deve essere interrotta prima o nel momento in cui viene effettuata l'indagine di imaging e non deve essere ripresa finché non siano trascorse almeno 48 ore dall'esame, a condizione che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Funzione renale

A causa del meccanismo d'azione, la riduzione della funzionalità renale riduce l'efficacia glicemica di empagliflozin. La GFR deve essere valutata prima di iniziare il trattamento e, successivamente, a intervalli regolari, vedere paragrafo 4.2. Metformina è controindicata in pazienti con GFR < 30 mL/min e deve essere interrotta temporaneamente in presenza di condizioni patologiche che alterano la funzione renale (vedere paragrafo 4.3).

Funzionalità cardiaca

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

Interventi chirurgici

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

Rischio di deplezione di volume

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

Anziani

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

Infezioni delle vie urinarie

Per i pazienti trattati con empagliflozin sono stati segnalati casi post-marketing di infezioni complicate delle vie urinarie, comprese pielonefrite e urosepsi (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti con infezioni complicate delle vie urinarie è necessario prendere in considerazione l'interruzione temporanea del trattamento.

Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier)

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

Amputazioni a carico degli arti inferiori

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

Danno epatico

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

Insufficienza cardiaca

L'esperienza in soggetti con insufficienza cardiaca di classe NYHA (*New York Heart Association*) I e II è limitata, e non vi è esperienza negli studi clinici con empagliflozin in soggetti con insufficienza cardiaca di classe NYHA III e IV. Nello studio EMPA-

REG OUTCOME, il 10,1% dei pazienti presentava insufficienza cardiaca al basale. La riduzione della morte cardiovascolare in questi pazienti è risultata essere coerente con quella riscontrata nell'intera popolazione dello studio.

Ematocrito elevato

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

Analisi delle urine

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

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

Empagliflozin

Interazioni farmacodinamiche

Diuretici

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

Insulina e secretagoghi dell'insulina

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

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di altri medicinali su empagliflozin

I dati *in vitro* suggeriscono che la via primaria del metabolismo di empagliflozin nell'uomo è la glucuronidazione da parte delle uridina 5'-difosfo (UDP) glucuroniltransferasi (UGT) 1A3, 1A8, 1A9 e 2B7. Empagliflozin è un substrato dei trasportatori umani di captazione degli anioni (*organic anion transporter*, OAT e *organic anion transporting polypeptide*, OATP) OAT3, OATP1B1 e OATP1B3, ma non di OAT1 e del trasportatore umano di captazione dei cationi (*organic cation transporter*, OCT) OCT2. Empagliflozin è un substrato della glicoproteina P (P-gp) e della proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP, *breast cancer resistance protein*).

La somministrazione concomitante di empagliflozin e probenecid, un inibitore degli enzimi UGT e OAT3, ha mostrato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di picco (C_{max}) di empagliflozin pari al 26% e un aumento dell'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) pari al 53%. Queste variazioni non sono state considerate clinicamente rilevanti.

L'effetto dell'induzione di UGT (ad es. da parte di rifampicina o fenitoina) su empagliflozin non è stato studiato. Il trattamento concomitante con induttori noti degli enzimi UGT non è raccomandato a causa del rischio potenziale di riduzione dell'efficacia. Se un induttore degli enzimi UGT deve essere co-somministrato, per valutare la risposta a Synjardy, è appropriato un monitoraggio del controllo glicemico. Uno studio di interazione con gemfibrozil, un inibitore *in vitro* dei trasportatori OAT3 e OATP1B1/3, 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, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatina, torasemide e idroclorotiazide.

Effetti di empagliflozin su altri medicinali

Sulla base di studi *in vitro*, empagliflozin non inibisce, inattiva o induce le isoforme del CYP450. Empagliflozin non inibisce UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 o UGT2B7. Pertanto, interazioni tra medicinali che coinvolgano le principali isoforme di CYP450 e di UGT e medicinali substrati di tali enzimi, somministrati contemporaneamente con empagliflozin, sono considerate improbabili. Empagliflozin non inibisce la P-gp a dosi terapeutiche. Sulla base di studi *in vitro*, si considera improbabile che empagliflozin causi interazioni con principi attivi che sono substrati della P-gp. La somministrazione concomitante di empagliflozin e digossina, un substrato della

P-gp, ha determinato un aumento della AUC della digossina pari al 6% e un aumento della C_{max} della digossina pari al 14%. Queste variazioni non sono state considerate clinicamente rilevanti. Empagliflozin non inibisce i trasportatori umani di captazione come OAT3, OATP1B1 e OATP1B3 *in vitro* a concentrazioni plasmatiche clinicamente rilevanti; pertanto sono considerate poco probabili interazioni con medicinali substrati di tali trasportatori di captazione. Studi di interazione condotti su volontari sani suggeriscono che empagliflozin non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di metformina, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, simvastatina, warfarin, ramipril, digossina, diuretici e contraccettivi orali.

Metformina

Uso concomitante non raccomandato

Alcol

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

Trasportatori di cationi organici (OCT)

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

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

Si consiglia pertanto cautela, specialmente nei pazienti con compromissione renale, quando questi medicinali vengono co-somministrati con metformina, perché la concentrazione plasmatica di metformina potrebbe aumentare. Se necessario, può essere considerato un aggiustamento della dose di metformina in quanto gli inibitori/induttori di OCT possono alterare l'efficacia di metformina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Agenti di contrasto iodati

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

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso

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

Insulina e secretagoghi dell'insulina

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

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

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni segnalate negli studi clinici sono state ipoglicemia in associazione con insulina e/o sulfanilurea e sintomi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita di appetito). Non sono state identificate reazioni avverse aggiuntive negli studi clinici con empagliflozin in aggiunta a metformina rispetto agli effetti indesiderati dei singoli componenti.

Tabella delle reazioni avverse

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

Tabella 2: Tabella delle reazioni avverse (MedDRA) derivate da studi controllati con placebo e dall'esperienza post-marketing

| Classificazione per sistemi e organi | Molto comune | Comune | Non comune | Raro | Molto raro | Non nota |
|---|--|---|--|-------------------------------------|--|---|
| Infezioni ed infestazioni | | Moniliasi della vagina, vulvovaginite, balanite e altre infezioni genitali ^{1,2} Infezioni delle vie urinarie (comprese pielonefrite e urosepsi) ^{1,2} | | | | Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier) ³ |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Ipoglicemia (quando utilizzato con sulfanilurea o insulina) ¹ | Sete ² | | Chetoacidosi diabetica ³ | Acidosi lattica ³ Carenza di vitamina B12 ^{3,4} | |
| Patologie del sistema nervoso | | Disturbi del gusto ³ | | | | |
| Patologie vascolari | | | Deplezione di volume ^{1,2} | | | |
| Patologie gastrointestinali | Sintomi gastrointestinali ^{3,5} | | | | | |
| Patologie epatobiliari | | | | | Anomalie dei test di funzionalità epatica ³ Epatite ³ | |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | Prurito (generalizzato) ^{2,3} Eruzione cutanea | Orticaria | | Eritema ³ | Angioedema |
| Patologie renali e urinarie | | Minzione aumentata ^{1,2} | Disuria ² | | | |
| Esami diagnostici | | Lipidi sierici aumentati ^{2,b} | Creatinina ematica aumentata/velocità di filtrazione glomerulare diminuita ¹ Ematocrito aumentato ^{2,c} | | | |

¹ Vedere i sottoparagrafi di seguito per informazioni aggiuntive

² Reazioni avverse identificate per empagliflozin in monoterapia

³ Reazioni avverse identificate per metformina in monoterapia

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

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

^a Vedere paragrafo 4.4

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

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

Descrizione di specifiche reazioni avverse

Ipoglicemia

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

Ipoglicemia grave (eventi che necessitano di assistenza)

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

Infezioni delle vie urinarie

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

Moniliasi della vagina, vulvovaginite, balanite e altre infezioni genitali

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

Minzione aumentata

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

Deplezione di volume

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

Creatinina ematica aumentata/velocità di filtrazione glomerulare diminuita

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

aumentata: empagliflozin 10 mg 0,5%, empagliflozin 25 mg 0,1%, placebo 0,4%; velocità di filtrazione glomerulare diminuita: empagliflozin 10 mg 0,1%, empagliflozin 25 mg 0%, placebo 0,2%). Gli aumenti iniziali della creatinina e le diminuzioni iniziali delle velocità di filtrazione glomerulare nei pazienti trattati con empagliflozin in aggiunta alla terapia con metformina sono risultati generalmente di natura transitoria durante il trattamento continuo oppure reversibili dopo l'interruzione del trattamento con questo medicinale. Allo stesso modo, nello studio EMPA-REG OUTCOME, i pazienti trattati con empagliflozin hanno manifestato una riduzione iniziale dell'eGFR (media: 3 mL/min/1,73 m²). In seguito, l'eGFR è rimasta invariata durante il trattamento. L'eGFR media è tornata al valore basale dopo l'interruzione del trattamento, suggerendo che in queste variazioni della funzionalità renale possano essere coinvolti cambiamenti emodinamici acuti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Empagliflozin

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

Metformina

Non è stata riscontrata ipoglicemia con dosi di metformina fino a 85 g, sebbene in tali circostanze si sia manifestata acidosi lattica. Un sovradosaggio elevato di metformina o i rischi concomitanti possono portare ad acidosi lattica. L'acidosi lattica è un'emergenza medica e deve essere trattata in ospedale (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Trattamento

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Medicinali usati nel diabete, associazioni di antidiabetici orali, codice ATC: A10BD20

Meccanismo d'azione

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

Empagliflozin

Empagliflozin è un inibitore reversibile, molto potente (IC₅₀ di 1,3 nmol), competitivo e selettivo di SGLT2. Empagliflozin non inibisce altri trasportatori del glucosio importanti per il trasporto del glucosio nei tessuti periferici ed è 5.000 volte più selettivo per SGLT2 che per SGLT1, il trasportatore principale responsabile dell'assorbimento di glucosio nell'intestino. SGLT2 è espresso abbondantemente a livello renale, mentre l'espressione in altri tessuti è assente o molto ridotta. È responsabile, quale trasportatore principale, del riassorbimento del glucosio dal filtrato glomerulare nella circolazione. Nei pazienti con diabete di tipo 2 e iperglicemia, viene filtrata e riassorbita una quantità maggiore di glucosio. Empagliflozin migliora il controllo glicemico nei pazienti con diabete di tipo 2 riducendo il riassorbimento renale di glucosio. La quantità di glucosio rimossa dal rene tramite il meccanismo glicosurico è dipendente dalla concentrazione di glucosio nel sangue e dalla velocità di filtrazione glomerulare. L'inibizione del SGLT2 nei pazienti con diabete di tipo 2 e iperglicemia causa un aumento dell'escrezione di glucosio nelle urine. Inoltre, l'inizio della terapia con empagliflozin aumenta l'escrezione del sodio che porta a diuresi osmotica e alla riduzione del volume intravascolare. Nei pazienti con diabete di tipo 2, l'escrezione urinaria di glucosio è aumentata immediatamente dopo la prima dose di empagliflozin ed è continuata per un intervallo di somministrazione di 24 ore. L'aumentata escrezione urinaria del glucosio è rimasta costante al termine del periodo di trattamento di 4 settimane, con una media di 78 g/die circa con empagliflozin 25 mg. L'aumentata escrezione urinaria di glucosio ha causato una riduzione immediata dei livelli plasmatici di

glucosio nei pazienti con diabete di tipo 2. Empagliflozin migliora i livelli plasmatici di glucosio a digiuno e post-prandiali. Il meccanismo d'azione di empagliflozin è indipendente dalla funzione delle cellule beta e dall'azione dell'insulina e questo contribuisce a ridurre il rischio di ipoglicemia. Sono stati notati miglioramenti dei marker surrogati della funzionalità delle cellule beta, compreso il modello HOMA-β (*Homeostasis Model Assessment*, HOMA-β). Inoltre, l'escrezione urinaria di glucosio determina una perdita di calorie, associata a perdita di grasso corporeo e riduzione del peso. La glicosuria osservata con empagliflozin è accompagnata da lieve diuresi, che può contribuire ad una riduzione moderata e sostenuta della pressione arteriosa. La glicosuria, la natriuresi e la diuresi osmotica osservate con empagliflozin possono contribuire al miglioramento degli esiti cardiovascolari.

Metformina

Metformina è una biguanide con effetti anti-iper-glicemizzanti in grado di ridurre il livello di glucosio plasmatico sia basale sia postprandiale. Essa non stimola la secrezione di insulina e perciò non produce ipoglicemia.

Metformina può agire secondo 3 meccanismi:

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

Metformina stimola la sintesi di glicogeno intracellulare agendo sulla glicogeno sintetasi. Metformina aumenta la capacità di trasporto di tutti i tipi di trasportatori di membrana del glucosio (GLUT) conosciuti finora. Nell'uomo, indipendentemente dall'azione sulla glicemia, metformina ha effetti favorevoli sul metabolismo lipidico. Ciò è stato osservato a dosi terapeutiche in studi clinici controllati a medio o a lungo termine: metformina riduce il colesterolo totale, il colesterolo LDL (Low Density Lipoprotein) e i livelli di trigliceridi.

Efficacia e sicurezza clinica

Il miglioramento del controllo glicemico e la riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare sono parte integrante del trattamento del diabete di tipo 2. L'efficacia glicemica e gli esiti cardiovascolari sono stati valutati su un totale di 10.366 pazienti con diabete di tipo 2 trattati in 9 studi clinici in doppio cieco, controllati verso placebo o con controllo attivo della durata di almeno 24 settimane; di questi, 2.950 pazienti hanno ricevuto empagliflozin 10 mg e 3.701 pazienti hanno ricevuto empagliflozin 25 mg in aggiunta alla terapia con metformina. Di questi, 266 o 264 pazienti sono stati trattati rispettivamente con empagliflozin 10 mg o 25 mg in aggiunta a metformina più insulina. Il trattamento con empagliflozin in associazione con metformina con o senza altri medicinali antidiabetici (pioglitazone, sulfanilurea, inibitori dell'enzima DPP-4 (dipeptidil peptidasi) e insulina) ha determinato miglioramenti clinicamente rilevanti nell'emoglobina glicata (HbA1c), nella glicemia a digiuno (FPG, *fasting plasma glucose*), nel peso corporeo e nella pressione arteriosa sistolica e diastolica. La somministrazione di empagliflozin 25 mg ha consentito ad una maggiore proporzione di pazienti di raggiungere l'obiettivo dell'HbA1c inferiore al 7% e una proporzione minore di pazienti ha dovuto ricorrere a terapia anti-iper-glicemizzante di emergenza rispetto a empagliflozin 10 mg e al placebo. Nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni, sono state osservate riduzioni numericamente inferiori di HbA1c con il trattamento con empagliflozin. Un livello basale di HbA1c più elevato è risultato associato a una maggiore riduzione della HbA1c. Inoltre, empagliflozin in aggiunta alla terapia standard ha ridotto la mortalità cardiovascolare nei pazienti con diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare accertata.

Empagliflozin in aggiunta a metformina, sulfanilurea, pioglitazone

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

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

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

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

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

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

¹ Media aggiustata per il valore basale

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

³ LOCF, valori successivi alla terapia antipertensiva di emergenza censurati (*censored*)

* valore di p <0,0001

** valore di p <0,01

Empagliflozin in associazione con metformina in pazienti naïve al medicinale

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

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

| | Empagliflozin 10 mg ^b | | | Empagliflozin 25 mg ^b | | | Metformina ^c | |
|--|----------------------------------|-----------------------------|--------|----------------------------------|-----------------------------|--------|-------------------------|----------|
| | + met 1.000 mg ^c | + met 2.000 mg ^c | No met | + met 1.000 mg ^c | + met 2.000 mg ^c | No met | 1.000 mg | 2.000 mg |
| N | 161 | 167 | 169 | 165 | 169 | 163 | 167 | 162 |
| HbA1c (%) | | | | | | | | |
| Basale (media) | 8,68 | 8,65 | 8,62 | 8,84 | 8,66 | 8,86 | 8,69 | 8,55 |
| Variazione dal basale ¹ | -1,98 | -2,07 | -1,35 | -1,93 | -2,08 | -1,36 | -1,18 | -1,75 |
| Confronto vs. empa (IC 95%) ¹ | -0,63* (-0,86, -0,40) | -0,72* (-0,96, -0,49) | | -0,57* (-0,81, -0,34) | -0,72* (-0,95, -0,48) | | | |
| Confronto vs. met (IC 95%) ¹ | -0,79* (-1,03, -0,56) | -0,33* (-0,56, -0,09) | | -0,75* (-0,98, -0,51) | -0,33* (-0,56, -0,10) | | | |

Met = metformina; empa = empagliflozin

¹ media aggiustata in base al valore basale

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

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

^c Somministrata in due dosi giornaliere egualmente suddivise

*p ≤ 0,0062 per HbA1c

Empagliflozin in pazienti non controllati adeguatamente con metformina e linagliptin

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

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

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

¹ Media aggiustata per il valore basale

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

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

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

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

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

* Valore p < 0,0001

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

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

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

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

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

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

^b Fino a 4 mg di glicemipiride

¹ Media aggiustata per il valore basale

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

³ LOCF, valori successivi alla terapia antipertensiva di emergenza censurati (*censored*)

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

** valore di p < 0,0001

Aggiunta alla terapia con insulina

Empagliflozin in aggiunta a dosi multiple giornaliere di insulina

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

(Tabella 7). Alla settimana 52, il trattamento con empagliflozin ha determinato una diminuzione statisticamente significativa dell'HbA1c, un risparmio di insulina rispetto al placebo e una diminuzione del peso corporeo statisticamente significativi.

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

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

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

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

¹ Media aggiustata per il valore basale

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

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

* valore di p ≤ 0,0005

** valore di p < 0,005

Empagliflozin in aggiunta a insulina basale

L'efficacia e la sicurezza di empagliflozin in aggiunta a insulina basale e metformina come terapia concomitante sono state valutate in uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 78 settimane. Durante le 18 settimane iniziali la dose di insulina è stata mantenuta stabile, ma è stata regolata per raggiungere un livello di glucosio plasmatico a digiuno <110 mg/dL nelle 60 settimane successive. Alla settimana 18, empagliflozin ha mostrato miglioramenti statisticamente significativi nell'HbA1c. Una percentuale maggiore di pazienti trattati con empagliflozin e con livello basale di HbA1c ≥7,0% ha raggiunto l'obiettivo di HbA1c <7% rispetto al placebo (Tabella 8). Alla settimana 78 erano mantenuti la diminuzione dell'HbA1c e l'effetto sul risparmio di insulina di empagliflozin rispetto al placebo. Inoltre, empagliflozin ha determinato una riduzione del glucosio plasmatico a digiuno, del peso corporeo e della pressione arteriosa.

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

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

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

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

¹ Media aggiustata per il valore basale

* valore di p <0,0001

** valore di p ≤0,025

Empagliflozin e linagliptin in terapia aggiuntiva a metformina

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

Empagliflozin due volte al giorno o una volta al giorno in aggiunta a terapia con metformina

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

Esito cardiovascolare

Lo studio in doppio cieco, controllato con placebo EMPA-REG OUTCOME ha confrontato dosi raggruppate (pooled) di empagliflozin 10 mg e 25 mg con placebo in aggiunta alla terapia standard in pazienti con diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare accertata. Sono stati trattati 7.020 pazienti in totale (empagliflozin 10 mg: 2.345, empagliflozin 25 mg: 2.342, placebo: 2.333) seguiti per un periodo mediano di 3,1 anni. L'età media era 63 anni, l'HbA1c media era 8,1% e il 71,5% dei pazienti era di sesso maschile. Al basale, il 74% dei pazienti era in terapia con metformina, il 48% con insulina e il 43% con una sulfanilurea. Circa metà dei pazienti (52,2%) presentava una eGFR di 60-90 mL/min/1,73 m², il 17,8% di 45-60 mL/min/1,73 m² e il 7,7% di 30-45 mL/min/1,73 m². Alla settimana 12 è stato osservato un miglioramento della media aggiustata (ES, errore standard) dell'HbA1c rispetto al basale pari allo 0,11% (0,02) nel gruppo placebo, allo 0,65% (0,02) e allo 0,71% (0,02) nei gruppi empagliflozin 10 e 25 mg. Dopo le prime 12 settimane, il controllo della glicemia è stato ottimizzato in maniera indipendente dal trattamento oggetto di studio. Pertanto l'effetto è risultato attenuato alla settimana 94, con un miglioramento della media aggiustata (ES) dell'HbA1c pari allo 0,08% (0,02) nel gruppo placebo, allo 0,50% (0,02) e allo 0,55% (0,02) nei gruppi empagliflozin 10 e 25 mg. Empagliflozin si è dimostrato superiore nel prevenire l'endpoint primario composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale rispetto al placebo. L'effetto del trattamento è stato determinato da una significativa riduzione della morte cardiovascolare in assenza di variazioni significative dell'infarto miocardico non fatale o dell'ictus non fatale. La riduzione della morte cardiovascolare è risultata sovrapponibile per empagliflozin 10 mg e 25 mg (Figura 1) ed è stata confermata da un miglioramento della sopravvivenza totale (Tabella 9). L'efficacia nella prevenzione della mortalità cardiovascolare non è stata stabilita in modo definitivo nei

pazienti che utilizzano empagliflozin in concomitanza con inibitori della DPP-4 o nei pazienti di etnia nera, in quanto questi gruppi di pazienti sono stati rappresentati in maniera limitata nello studio EMPA-REG OUTCOME.

Tabella 9: Effetto del trattamento per l'endpoint primario composito, le sue componenti e la mortalità^a

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

CV = cardiovascolare, IM= infarto miocardico

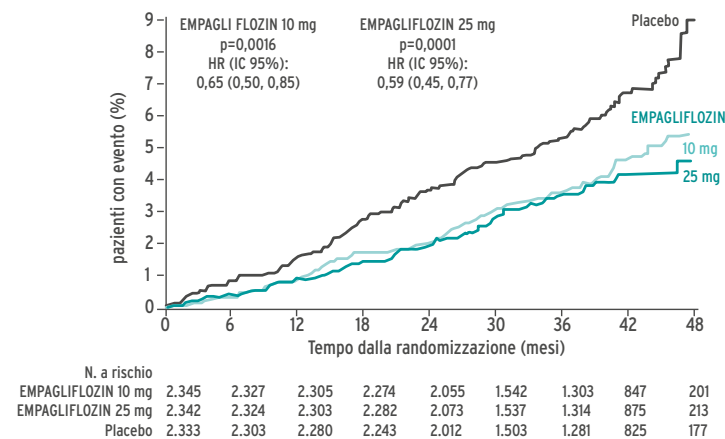
^a Set di pazienti trattati (TS, treated set), ossia i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio

^b Dosi raggruppate (pooled) di empagliflozin 10 mg e 25 mg

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

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

Dosi individuali di empagliflozin rispetto al placebo



Insufficienza cardiaca con conseguente ricovero ospedaliero

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

Nefropatia

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

Glicemia postprandiale a 2 ore

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

Pazienti con livello basale di HbA1c $\geq 9\%$

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

Peso corporeo

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

Pressione arteriosa

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

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

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

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

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

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

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

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

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

* valore di $p < 0,0001$

** valore di $p < 0,001$

In un'analisi pre-specificata di dati aggregati di 4 studi controllati verso placebo, il trattamento con empagliflozin (il 68% di tutti i pazienti assumeva terapia di base con metformina) ha determinato una riduzione della pressione arteriosa sistolica (empagliflozin 10 mg: -3,9 mmHg; empagliflozin 25 mg: -4,3 mmHg) rispetto al placebo (-0,5 mmHg) e della pressione arteriosa diastolica (empagliflozin 10 mg: -1,8 mmHg; empagliflozin 25 mg: -2,0 mmHg) rispetto al placebo (-0,5 mmHg) alla settimana 24; tali riduzioni sono perdurate fino alla settimana 52.

Metformina

Lo studio prospettico randomizzato (UKPDS) ha stabilito il beneficio a lungo termine del controllo intensivo del glucosio ematico nel diabete di tipo 2. L'analisi dei risultati per i pazienti in sovrappeso trattati con metformina dopo l'insuccesso della sola dieta ha mostrato:

- una riduzione significativa del rischio assoluto di ogni complicanza correlata al diabete nel gruppo trattato con metformina, 29,8 eventi/1.000 anni-paziente, rispetto alla sola dieta, 43,3 eventi/1.000 anni-paziente ($p=0,0023$), e rispetto ai gruppi trattati con terapia combinata con sulfanilurea e monoterapia insulinica,

40,1 eventi/1.000 anni-paziente ($p=0,0034$),

- una riduzione significativa del rischio assoluto di ogni tipo di mortalità correlata al diabete: metformina 7,5 eventi/1.000 anni-paziente, sola dieta 12,7 eventi/1.000 anni-paziente, ($p=0,017$).
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità globale: metformina 13,5 eventi/1.000 anni-paziente, rispetto alla sola dieta 20,6 eventi/1.000 anni-paziente, ($p=0,011$) e rispetto ai gruppi trattati con terapia combinata con sulfanilurea e monoterapia insulinica 18,9 eventi/anni-paziente ($p=0,021$),
- una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto miocardico: metformina 11 eventi/1.000 anni-paziente, sola dieta 18 eventi/1.000 anni-paziente, ($p=0,01$).

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Synjardy

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

Empagliflozin

Assorbimento

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

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

Popolazioni speciali

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

Indice di massa corporea

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

Sesso

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

Etnia

Nell'analisi farmacocinetica di popolazione, l'AUC stimata è risultata superiore del 13,5% nei soggetti asiatici con indice di massa corporea di 25 kg/m² rispetto ai soggetti non asiatici con indice di massa corporea di 25 kg/m².

Anziani

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

Popolazione pediatrica

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

Metformina

Assorbimento

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

Distribuzione

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

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

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

Studio a dose multipla: dopo dosi ripetute di 500 mg due volte al giorno per 7 giorni in pazienti pediatrici la concentrazione plasmatica di picco (C_{max}) e l'esposizione sistemica (AUC_{0-t}) erano ridotte rispettivamente di circa il 33% e il 40% rispetto ad adulti diabetici che hanno ricevuto dosi ripetute di 500 mg due volte al giorno per 14 giorni. Poiché la dose è titolata individualmente in base al controllo glicemico, questo dato è di rilevanza clinica limitata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Empagliflozin e metformina

Studi generali di tossicità sui ratti fino a 13 settimane eseguiti con l'associazione empagliflozin e metformina non hanno rivelato organi bersaglio aggiuntivi rispetto a quelli identificati con empagliflozin o metformina in monoterapia. Alcune risposte risultavano aumentate dal trattamento in associazione, ad esempio gli effetti sulla fisiologia renale, sull'equilibrio elettrolitico e sullo stato acido/base. Tuttavia, solo l'ipocloremia è stata considerata come reazione avversa ad esposizioni circa 9 e 3 volte l'AUC clinica alla massima dose raccomandata di empagliflozin e metformina, rispettivamente. Uno studio sullo sviluppo embriofetale nei ratti in gravidanza non ha indicato un effetto teratogeno attribuito alla co-somministrazione di empagliflozin e metformina ad esposizioni circa 14 volte l'AUC clinica di empagliflozin associato alla dose più elevata, e 4 volte l'AUC clinica di metformina associata alla dose di 2.000 mg.

Empagliflozin

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità, fertilità e prime fasi dello sviluppo embrionale. In studi di tossicità a lungo termine condotti su roditori e cani, segni di tossicità sono stati osservati ad esposizioni uguali o superiori a 10 volte la dose clinica di empagliflozin. Gran parte della tossicità è risultata coerente con i meccanismi di farmacologia secondaria relativi alla perdita di glucosio nelle urine e agli squilibri elettrolitici, compresi la diminuzione del peso e del grasso corporeo, l'aumento dell'assunzione di cibo, la diarrea, la disidratazione, la diminuzione del glucosio sierico e l'aumento di altri parametri sierici che riflettono un aumento del metabolismo proteico e della gluconeogenesi, variazioni urinarie come poliuria e glicosuria, e variazioni microscopiche come la mineralizzazione a livello dei reni e di alcuni tessuti molli e vascolari. L'evidenza a livello microscopico degli effetti sul rene osservati in alcune specie comprendeva dilatazione tubulare e mineralizzazione pelvica e tubulare con un'esposizione superiore circa 4 volte l'AUC clinica di empagliflozin associata alla dose di 25 mg. Empagliflozin non è genotossico. In uno studio di carcinogenicità di 2 anni, empagliflozin non ha aumentato l'incidenza dei tumori nei ratti femmina fino alla dose giornaliera massima di 700 mg/kg/giorno, che corrisponde a circa 72 volte l'AUC clinica massima di empagliflozin. Nel ratto maschio sono state osservate lesioni proliferative vascolari benigne (emangiomi) del linfonodo mesenterico correlate al trattamento alle dosi più elevate, ma non a 300 mg/kg/giorno, che corrisponde a circa 26 volte l'esposizione clinica massima ad empagliflozin. È stata osservata una maggiore incidenza di tumori delle cellule interstiziali del testicolo nel ratto alla dose di 300 mg/kg/giorno e a dosi superiori, ma non a 100 mg/kg/giorno, che corrisponde a circa 18 volte l'esposizione clinica massima ad empagliflozin. Entrambi i tumori sono comuni nei ratti e la loro rilevanza per l'uomo è improbabile. Empagliflozin non ha aumentato l'incidenza dei tumori nei topi femmina a dosi fino a 1.000 mg/kg/giorno, che corrisponde a circa 62 volte l'esposizione clinica massima ad empagliflozin. Empagliflozin ha indotto tumori renali nei topi maschi alla dose di 1.000 mg/kg/giorno, ma non a 300 mg/kg/giorno, che corrisponde a circa 11 volte l'esposizione clinica massima ad empagliflozin. Il meccanismo di azione di questi tumori dipende dalla predisposizione naturale del topo maschio alle patologie renali e dal fatto che la via metabolica non riflette quella dell'uomo. I tumori renali nel topo maschio sono considerati non rilevanti per l'uomo. Ad esposizioni sufficientemente in eccesso rispetto a quelle nell'uomo in seguito

a dosi terapeutiche, empagliflozin non ha comportato effetti avversi sulla fertilità o sulle prime fasi dello sviluppo embrionale. Empagliflozin somministrato durante il periodo di organogenesi non è risultato teratogeno. Solo a dosi tossiche per la madre, empagliflozin ha causato deformazione delle ossa degli arti nel ratto e ha aumentato le perdite embriofetali nel coniglio. In studi di tossicità pre- e postnatale nel ratto, è stata osservata una riduzione dell'aumento di peso nella prole ad esposizioni della madre pari a circa 4 volte l'esposizione clinica massima ad empagliflozin. Non è stato rilevato un effetto simile con un'esposizione sistemica equivalente all'esposizione clinica massima ad empagliflozin. La rilevanza di tale risultato per gli effetti sull'uomo non è chiara. In uno studio di tossicità su ratti in fase giovanile, quando empagliflozin è stato somministrato a partire dal giorno 21 post-natale fino al giorno 90 post-natale, è stata osservata una dilatazione da minima a lieve, non avversa, dei tubuli e delle pelvi renali, nei ratti giovani solo alla dose di 100 mg/kg/giorno, equivalente all'incirca a 11 volte la dose clinica massima di 25 mg. Questi risultati erano assenti dopo un periodo di convalescenza senza farmaco della durata di 13 settimane.

Metformina

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Synjardy 5 mg/850 mg compresse rivestite con film e Synjardy 5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa

Amido di mais, Copovidone (valore K nominale: 28), Silice colloidale anidra, Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

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

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

Nucleo della compressa

Amido di mais, Copovidone (valore K nominale: 28), Silice colloidale anidra, Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Ipromellosa, Macrogol 400, Titanio diossido (E171), Talco, Ferro ossido nero (E172), Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister perforati divisibili per dose unitaria di PVC/PVDC/alluminio.

Confezioni da 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 e 100 x 1 compresse rivestite con film e confezioni multiple contenenti 120 (2 confezioni da 60 x 1), 180 (2 confezioni da 90 x 1) e 200 (2 confezioni da 100 x 1) compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Str. 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Germania

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

Synjardy 5 mg/850 mg compresse rivestite con film

EU/1/15/1003/001

EU/1/15/1003/002

EU/1/15/1003/003

EU/1/15/1003/004

EU/1/15/1003/005

EU/1/15/1003/037

EU/1/15/1003/006

EU/1/15/1003/007

EU/1/15/1003/008

EU/1/15/1003/009

Synjardy 5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film

EU/1/15/1003/010

EU/1/15/1003/011

EU/1/15/1003/012

EU/1/15/1003/013

EU/1/15/1003/014

EU/1/15/1003/038

EU/1/15/1003/015

EU/1/15/1003/016

EU/1/15/1003/017

EU/1/15/1003/018

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

EU/1/15/1003/019

EU/1/15/1003/020

EU/1/15/1003/021

EU/1/15/1003/022

EU/1/15/1003/023

EU/1/15/1003/039

EU/1/15/1003/024

EU/1/15/1003/025

EU/1/15/1003/026

EU/1/15/1003/027

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

EU/1/15/1003/028

EU/1/15/1003/029

EU/1/15/1003/030

EU/1/15/1003/031

EU/1/15/1003/032

EU/1/15/1003/040

EU/1/15/1003/033

EU/1/15/1003/034

EU/1/15/1003/035

EU/1/15/1003/036

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 maggio 2015

Data del rinnovo più recente: 01 aprile 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

09/2020

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

**Synjardy® 5 mg/850 mg, 5 mg/1000 mg,
12,5 mg/850 mg, 12,5 mg/1000 mg**

Comprese rivestite con film - 56 compresse

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

Classe di rimborsabilità: A

Prezzo di vendita al pubblico

al netto delle riduzioni di legge: € 62,34

ALLEATI CONTRO IL DIABETE DI TIPO 2¹

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

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

Profilo di sicurezza allineato ai singoli principi attivi¹

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

Glyxambi® 10 mg/5 mg e 25 mg/5 mg – Compresse rivestite con film - 30 compresse
Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica limitativa su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - Internista, endocrinologo, geriatra. Prescrizione del medicinale soggetta a diagnosi - piano terapeutico (PT). Classe di rimborsabilità: A – Prezzo di vendita al pubblico al netto delle riduzioni di legge: € 101,17

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

Glyxambi® 
(empagliflozin/
linagliptin)



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



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

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

JARDIANCE

Benefici multipli
e protezione dimostrata.*⁵

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

Jardiance®
(empagliflozin)

Synjardy®
(empagliflozin/
metformina HCl)

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

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

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

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

Bibliografia

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

Jardiance® 10 mg e 25 mg – Compresse rivestite con film – 28 compresse

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica limitativa su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – internista, endocrinologo, geriatra. Prescrizione del medicinale soggetta a diagnosi – piano terapeutico (PT)
Classe di rimborsabilità: A - Prezzo di vendita al pubblico al netto delle riduzioni di legge: € 62,34

Synjardy® 5 mg/850 mg, 5 mg/1000 mg, 12,5 mg/850 mg, 12,5 mg/1000 mg – Compresse rivestite con film - 56 compresse

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

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

Classe di rimborsabilità: A - Prezzo di vendita al pubblico al netto delle riduzioni di legge: € 62,34

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



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