

Beyond Glycemia

Trimestrale a carattere scientifico

www.beyondglycemia.com

Anno VII - N. 3, 2018
ISSN 2279-9729



3 EDITORIALE _____ *a cura del Board Scientifico*

4 **Efficacia e sicurezza di LY3298176, un nuovo doppio agonista recettoriale GIP e GLP-1, in pazienti con diabete di tipo 2: risultati di un trial randomizzato, di fase 2, controllato verso placebo e verso comparatore attivo** _____

Frias JP, Nauck MA, Van J3, Kutner ME, Cui X, Benson C, Urva S, Gimeno RE, Milicevic Z, Robins D, Haupt A.

Agonisti recettoriali del GLP-1: stato dell'arte e nuove prospettive

7 **GLP-1: Effetti sul peso** _____ *Paolo Sbraccia, Valeria Guglielmi*

13 **Agonisti recettoriali del GLP-1 e protezione cardiovascolare** _____ *Agostino Consoli*

18 **La combinazione agonisti del recettore del GLP-1 e inibitori di SGLT-2** _____ *Marco Castellana, Francesco Giorgino*

Beyond Glycemia

Anno VII - N. 3, 2018
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
Paola Fioretto
Andrea Giaccari
Edoardo Mannucci
Gianluca Perseghin
Giorgio Sesti

Board Specialisti Giuseppe Paolisso
Paolo Verdecchia

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

Redazione Sinergie S.r.l., Edizioni Scientifiche

Impaginazione Sinergie S.r.l., Edizioni Scientifiche

EDITORIALE

Cari Lettori,

Questo terzo numero monotematico è dedicato all'approfondimento delle possibilità terapeutiche offerte dalla classe di farmaci agonisti del recettore di GLP-1. Apre il numero un aggiornamento dalla letteratura che riporta i risultati di un trial randomizzato, nel quale viene dimostrato come l'inibizione contemporanea del recettore di GLP-1 e del recettore per il peptide GIP, con un doppio agonista ancora in via di sviluppo, potrebbe ulteriormente aumentare l'efficacia di questa classe di farmaci, già ampiamente consolidata, come ben messo in luce dai tre commenti che completano il numero,

Il primo commento, a firma del prof. Paolo Sbraccia e della dr.ssa Valeria Guglielmi, riassume i dati disponibili relativamente all'utilizzo degli agonisti di GLP-1 per il trattamento dell'obesità; evidenziando come esistano dati che suggeriscono che, in un futuro non troppo lontano, i GLP1RA potranno rappresentare una valida alternativa alla chirurgia bariatrica nel trattamento dei pazienti con obesità, anche di grado elevato.

Nel secondo commento, il prof. Consoli presenta una serie di re-

centi evidenze che portano a considerare i farmaci della classe GLP-1 RA non solo sicuri per il cuore, ma addirittura capaci di esercitare un'azione protettiva a livello cardiovascolare, sottolineando come gli agonisti di GLP-1 entrino di diritto tra le molecole da utilizzare nei pazienti con diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare. Chiude il numero il commento del prof. Giorgino e del dr. Castellana, nel quale vengono discusse le opportunità offerte dall'uso combinato di farmaci della classe GLP-1RA con farmaci inibitori di SGLT2. Gli autori dimostrano come l'utilizzo di tale combinazione sia supportato da studi clinici randomizzati e raccomandato da un recente aggiornamento delle linee guida delle maggiori società internazionali di diabetologia.

Come nei precedenti due numeri di quest'anno, troverete inoltre un breve video, che in questo terzo numero è a cura del prof. Consoli, che riassume i punti principali dei diversi contributi e che speriamo stimoli la vostra curiosità.

Buona Visione e Buona Lettura

Il Board Scientifico

Efficacia e sicurezza di LY3298176, un nuovo doppio agonista recettoriale GIP e GLP-1, in pazienti con diabete di tipo 2: risultati di un trial randomizzato, di fase 2, controllato verso placebo e verso comparatore attivo

Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial

Frias JP, Nauck MA, Van J3, Kutner ME, Cui X, Benson C, Urva S, Gimeno RE, Milicevic Z, Robins D, Haupt A. *Lancet*. 2018 Oct 3. pii: S0140-6736(18)32260-8. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32260-8. [Epub ahead of print]

Abstract

Base di partenza: LY3298176 è un nuovo agonista dei recettori di GLP-1 e del GIP (polipeptide insulino-tropico glucosio-dipendente) in corso di sviluppo per il trattamento del diabete di tipo 2. Ci siamo proposti di valutare l'efficacia e la sicurezza della stimolazione contemporanea dei recettori di GLP-1 e GIP con LY3298176, rispetto alla stimolazione del solo recettore del GLP-1 con dulaglutide e a placebo in pazienti con diabete di tipo 2 in cattivo controllo metabolico.

Metodi: In questo studio di fase 2, randomizzato in doppio cieco, pazienti affetti da diabete di tipo 2 sono stati assegnati in modo random (1:1:1:1:1) al trattamento settimanale con LY3298176 per via sottocutanea (1 mg, 5 mg, 10 mg, o 15 mg), dulaglutide (1,5 mg), o placebo per 26 settimane. L'assegnazione è stata eseguita stratificando per valori basali di emoglobina glicata (HbA1c), uso di metformina e indice di massa corporea (BMI). I soggetti eleggibili, con un'età compresa tra 18 e 75 anni dovevano avere diabete di tipo 2 da almeno 6 mesi, non adeguatamente controllato con dieta ed esercizio fisico, esercizio fisico da solo o metformina (HbA1c tra 7,0-10,5%) e un BMI compreso tra 23 e 50 kg/m². L'outcome primario di efficacia è stato la variazione del valore di HbA1c dal basale a 26 settimane nel gruppo di pazienti che avevano ricevuto almeno una dose del farmaco in studio e per i quali era disponibile almeno una misurazione di un parametro valido per qualunque outcome oltre ai valori basali (popolazione modificata "intention-to-treat",

Abstract

Background: LY3298176 is a novel dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist that is being developed for the treatment of type 2 diabetes. We aimed to examine the efficacy and safety of co-stimulation of the GLP-1 and GIP receptors with LY3298176 compared with placebo or selective stimulation of GLP-1 receptors with dulaglutide in patients with poorly controlled type 2 diabetes.

Methods: In this double-blind, randomised, phase 2 study, patients with type 2 diabetes were randomly assigned (1:1:1:1:1) to receive either once-weekly subcutaneous LY3298176 (1 mg, 5 mg, 10 mg, or 15 mg), dulaglutide (1.5 mg), or placebo for 26 weeks. Assignment was stratified by baseline glycated haemoglobin A1c (HbA1c), metformin use, and body-mass index (BMI). Eligible participants (aged 18-75) had type 2 diabetes for at least 6 months (HbA1c 7.0-10.5%, inclusive), that was inadequately controlled with diet and exercise alone or with stable metformin therapy, and a BMI of 23-50 kg/m². The primary efficacy outcome was change in HbA1c from baseline to 26 weeks in the modified intention-to-treat (mITT) population (all patients who received at least one dose of study drug and had at least one postbaseline measurement of any outcome). Secondary endpoints, measured in the mITT on treatment

mITT) Gli endpoint secondari valutati nella popolazione mITT sono stati: variazione HbA1c a 12 settimane, variazione del peso corporeo medio, della glicemia a digiuno, della circonferenza vita, dei trigliceridi, del colesterolo totale, del colesterolo HDL e del colesterolo LDL; percentuale di pazienti che raggiungevano gli obiettivi di HbA1c ($\leq 6.5\%$ e $< 7.0\%$) a 12 e 26 settimane; percentuale di pazienti con una perdita di peso a 26 settimane pari almeno al 5 o 10% del peso iniziale. Il numero di registrazione dello studio su ClinicalTrials.gov, è NCT03131687.

Risultati: Tra il 24 Maggio 2017 e il 28 Marzo 2018, sono stati reclutati 555 soggetti, di questi 318 sono risultati eleggibili e sono stati assegnati in modo random ad uno dei 6 gruppi di trattamento. Poiché 2 dei pazienti non hanno assunto alcun trattamento, la mITT è risultata composta da 316 partecipanti; di questi 258 (81,7%) hanno completato le 26 settimane di trattamento, e 283 (89,6%) hanno completato lo studio. Al reclutamento, l'età media era 57 anni (DS 9), il BMI 32,6 kg/m² (5,9), il tempo trascorso dalla diagnosi di diabete era di 9 anni (6), l'HbA1c era 8,1% (1,0), il 53% dei soggetti erano uomini ed il 47% donne. A 26 settimane, l'effetto di LY3298176 sulla variazione di HbA1c appariva dose-dipendente e non raggiungeva il plateau. Le variazioni medie rispetto a HbA1c basale con LY3298176 erano -1,06% per la dose 1 mg, -1,73% per 5 mg, -1,89% per 10 mg, e -1,94% per 15 mg, rispetto a -0,06% per placebo (differenze media a posteriori [80% intervallo di credibilità] vs placebo: -1,00% [-1,22 a -0,79] per 1 mg, -1,67% [-1,88 a -1,46] per 5 mg, -1,83% [-2,04 a -1,61] per 10 mg, e -1,89% [-2,11 a -1,67] per 15 mg). Rispetto alla dulaglutide (-1,21%) le differenze medie a posteriori (80% intervallo di credibilità) per le variazioni di HbA1c a 26 settimane rispetto al basale con le diverse dosi di LY3298176 erano 0,15% (-0,08 a 0,38) per 1 mg, -0,52% (-0,72 a -0,31) per 5 mg, -0,67% (-0,89 a -0,46) per 10 mg, e -0,73% (-0,95 a -0,52) per 15 mg. A 26 settimane, il 33,90% dei pazienti in trattamento con LY3298176 raggiungeva il target di HbA1c inferiore al 7,0% (vs 52% con dulaglutide, 12% con placebo) e il 15,82% raggiungeva il target di HbA1c inferiore al 6,5% (vs 39% con dulaglutide, 2% con placebo). Le variazioni della glicemia a digiuno erano comprese tra -0,4 mmol/L e -3,4 mmol/L per LY3298176 (vs 0,9 mmol/L con placebo, -1,2 mmol/L con dulaglutide). Le variazioni del peso corporeo erano comprese tra -0,9 e -11,3 kg per LY3298176 (vs -0,4 kg con placebo, -2,7 kg con dulaglutide). A 26 settimane, il 14,71% dei pazienti in trattamento con LY3298176 raggiungeva l'obiettivo di una riduzione del peso corporeo almeno del 5% (vs 22% con dulaglutide, 0% con placebo) e il 6,39% mostrava una riduzione del peso corporeo almeno del 10% (vs 9% con dulaglutide, 0% con placebo). La variazione della circonferenza vita era compresa tra -2,1 cm e -10,2 cm con LY3298176 (vs -1,3 cm per placebo, -2,5 cm per dulaglutide). Le variazioni nei livelli di colesterolo totale erano comprese tra -0,2 mmol/L e -0,3 mmol/L per LY3298176 (vs 0,3 mmol/L con placebo, -0,2 mmol/L con dulaglutide). Le variazioni nei livelli di colesterolo HDL e colesterolo HDL non erano differenti nel gruppo in

dataset, were change in HbA1c from baseline to 12 weeks; change in mean bodyweight, fasting plasma glucose, waist circumference, total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, and triglycerides, and proportion of patients reaching the HbA1c target ($\leq 6.5\%$ and $< 7.0\%$) from baseline to weeks 12 and 26; and proportion of patients with at least 5% and 10% bodyweight loss from baseline to 26 weeks. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT03131687.

Findings: *Between May 24, 2017, and March 28, 2018, 555 participants were assessed for eligibility, of whom 318 were randomly assigned to one of the six treatment groups. Because two participants did not receive treatment, the modified intention-to-treat and safety populations included 316 participants. 258 (81.7%) participants completed 26 weeks of treatment, and 283 (89.6%) completed the study. At baseline, mean age was 57 years (SD 9), BMI was 32.6 kg/m² (5.9), duration from diagnosis of diabetes was 9 years (6), HbA1c was 8.1% (1.0), 53% of patients were men, and 47% were women. At 26 weeks, the effect of LY3298176 on change in HbA1c was dose-dependent and did not plateau. Mean changes from baseline in HbA1c with LY3298176 were -1.06% for 1 mg, -1.73% for 5 mg, -1.89% for 10 mg, and -1.94% for 15 mg, compared with -0.06% for placebo (posterior mean differences [80% credible set] vs placebo: -1.00% [-1.22 to -0.79] for 1 mg, -1.67% [-1.88 to -1.46] for 5 mg, -1.83% [-2.04 to -1.61] for 10 mg, and -1.89% [-2.11 to -1.67] for 15 mg). Compared with dulaglutide (-1.21%) the posterior mean differences (80% credible set) for change in HbA1c from baseline to 26 weeks with the LY3298176 doses were 0.15% (-0.08 to 0.38) for 1 mg, -0.52% (-0.72 to -0.31) for 5 mg, -0.67% (-0.89 to -0.46) for 10 mg, and -0.73% (-0.95 to -0.52) for 15 mg. At 26 weeks, 33-90% of patients treated with LY3298176 achieved the HbA1c target of less than 7.0% (vs 52% with dulaglutide, 12% with placebo) and 15-82% achieved the HbA1c target of at least 6.5% (vs 39% with dulaglutide, 2% with placebo). Changes in fasting plasma glucose ranged from -0.4 mmol/L to -3.4 mmol/L for LY3298176 (vs 0.9 mmol/L for placebo, -1.2 mmol/L for dulaglutide). Changes in mean bodyweight ranged from -0.9 kg to -11.3 kg for LY3298176 (vs -0.4 kg for placebo, -2.7 kg for dulaglutide). At 26 weeks, 14-71% of those treated with LY3298176 achieved the weight loss target of at least 5% (vs 22% with dulaglutide, 0% with placebo) and 6-39% achieved the weight loss target of at least 10% (vs 9% with dulaglutide, 0% with placebo). Changes in waist circumference ranged from -2.1 cm to -10.2 cm for LY3298176 (vs -1.3 cm for placebo, -2.5 cm for dulaglutide). Changes in total cholesterol ranged from 0.2 mmol/L to -0.3 mmol/L for LY3298176 (vs 0.3 mmol/L for placebo, -0.2 mmol/L for dulaglutide). Changes in HDL or LDL cholesterol did not differ between the LY3298176 and placebo groups. Chan-*

trattamento con LY3298176 rispetto agli altri due gruppi. Le variazioni della concentrazione dei trigliceridi erano comprese tra 0 mmol/L e -0,8 mmol/L con LY3298176 (vs 0,3 mmol/L con placebo, -0,3 mmol/L con dulaglutide). Gli outcomes secondari a 12 settimane erano uguali a quelli a 26 settimane. 13 (4%) dei 316 soggetti inclusi nello studio, nei 6 gruppi di trattamento, hanno presentato un totale di 23 eventi avversi gravi. Gli eventi avversi più comuni nei soggetti che assumevano il farmaco erano a livello gastrointestinale (nausea, diarrea vomito). L'incidenza degli eventi gastrointestinali era correlata alla dose (23,1% per LY3298176 1 mg, 32,7% per LY3298176 5 mg, 51,0% per LY3298176 10 mg, e 66,0% per LY3298176 15 mg, 42,6% per dulaglutide, 9,8% con placebo); gli eventi erano transitori e di intensità da lieve a moderata. Il secondo evento avverso in ordine di frequenza era la riduzione dell'appetito (3,8% per LY3298176 1 mg, 20,0% per LY3298176 5 mg, 25,5% per LY3298176 10 mg, e 18,90% per LY3298176 15 mg, 5,6% per dulaglutide, 2,0% con placebo). Non sono stati riportati casi di ipoglicemia severa. Un paziente del gruppo placebo è deceduto per adenocarcinoma polmonare di IV stadio, non correlato al trattamento.

Interpretazione dei risultati: Il doppio agonista recettoriale GIP e GLP-1, LY3298176, mostra un'efficacia maggiore della dulaglutide nel controllo della glicemia e nell'induzione della perdita di peso con un profilo di sicurezza e tollerabilità accettabile. La stimolazione combinata dei recettori di GIP e GLP-1 potrebbe rappresentare una nuova opzione terapeutica per il trattamento del diabete di tipo 2.

ges in triglyceride concentration ranged from 0 mmol/L to -0.8 mmol/L for LY3298176 (vs 0.3 mmol/L for placebo, -0.3 mmol/L for dulaglutide). The 12-week outcomes were similar to those at 26 weeks for all secondary outcomes. 13 (4%) of 316 participants across the six treatment groups had 23 serious adverse events in total. Gastrointestinal events (nausea, diarrhoea, and vomiting) were the most common treatment-emergent adverse events. The incidence of gastrointestinal events was dose-related (23.1% for 1 mg LY3298176, 32.7% for 5 mg LY3298176, 51.0% for 10 mg LY3298176, and 66.0% for 15 mg LY3298176, 42.6% for dulaglutide, 9.8% for placebo); most events were mild to moderate in intensity and transient. Decreased appetite was the second most common adverse event (3.8% for 1 mg LY3298176, 20.0% for 5 mg LY3298176, 25.5% for 10 mg LY3298176, 18.9% for 15 mg LY3298176, 5.6% for dulaglutide, 2.0% for placebo). There were no reports of severe hypoglycaemia. One patient in the placebo group died from lung adenocarcinoma stage IV, which was unrelated to study treatment.

Interpretation: The dual GIP and GLP-1 receptor agonist, LY3298176, showed significantly better efficacy with regard to glucose control and weight loss than did dulaglutide, with an acceptable safety and tolerability profile. Combined GIP and GLP-1 receptor stimulation might offer a new therapeutic option in the treatment of type 2 diabetes.

GLP-1: Effetti sul peso

Paolo Sbraccia, Valeria Guglielmi

Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"
UOC di Medicina Interna e Centro Medico dell'Obesità – Policlinico Tor Vergata

La fisiologia del GLP1

Il GLP1 viene secreto dalle cellule L dell'intestino distribuite in numero crescente dal duodeno al colon (1) ed entro pochi minuti dall'ingestione di nutrienti si osserva un aumento delle sue concentrazioni plasmatiche (2). Tuttavia, a seguito della degradazione, sia locale che epatica, del GLP1 da parte dell'enzima dipeptidil peptidasi 4 (DPP4), solo il 10-15% del GLP1 endogeno rilasciato raggiunge il circolo sistemico (3). Questa rapida degradazione del GLP1 ad opera della DPP4 è responsabile anche della breve emivita del GLP1 esogeno che è infatti di 1-2 minuti.

Il GLP1 esercita le sue azioni attraverso il legame al suo recettore (GLP1R), il quale è espresso in numerosi tessuti, quali il pancreas, il rene, il miocardio, il tessuto adiposo e il tessuto muscolare liscio, così come in nuclei specifici del sistema nervoso centrale (SNC). Questa ampia distribuzione del GLP1R suggerisce che gli effetti del GLP1 non si limitino alla regolazione del metabolismo del glucosio (Figura 1).

Nelle cellule β pancreatiche, la stimolazione del GLP1R risulta in un aumento della secrezione insulinica (effetto insulinotropo) glucosio-dipendente, ovvero che si realizza solo per concentrazioni di glucosio plasmatico superiori a quelle riscontrate in condizioni di digiuno. Inoltre, il GLP1 è un forte inibitore della secrezione di glucagone (anch'essa strettamente glucosio-dipendente), che potrebbe essere mediata da un effetto inibitorio diretto sulle α cellule pancreatiche, o più probabilmente indiretto (paracrino), in particolare mediato dall'aumento della secrezione di insulina e somatostatina da parte, rispettivamente, delle β e δ cellule (3,4).

Oltre ai sopra menzionati effetti sul pancreas endocrino, il GLP1 influenza la motilità intestinale, in particolare rallentando lo svuotamento gastrico con conseguente ritardo dell'assorbimento intestinale dei nutrienti e riduzione delle escursioni glicemiche postprandiali (5,6). Questo effetto sullo svuotamento gastrico (anche noto come "freno ileale"), sembra essere dipendente dall'attivazione intermittente del GLP1R, dal momento che viene perso quando il GLP1R è attivato in maniera continua (6).

Il GLP1 promuove il senso di sazietà attraverso l'attivazione del GLP1R a livello del SNC, riducendo l'introito di cibo e quindi inducendo calo ponderale (3,4). Un effetto dose-dipendente del GLP1 su misure di sazietà e sull'introito di cibo ad libitum è stato

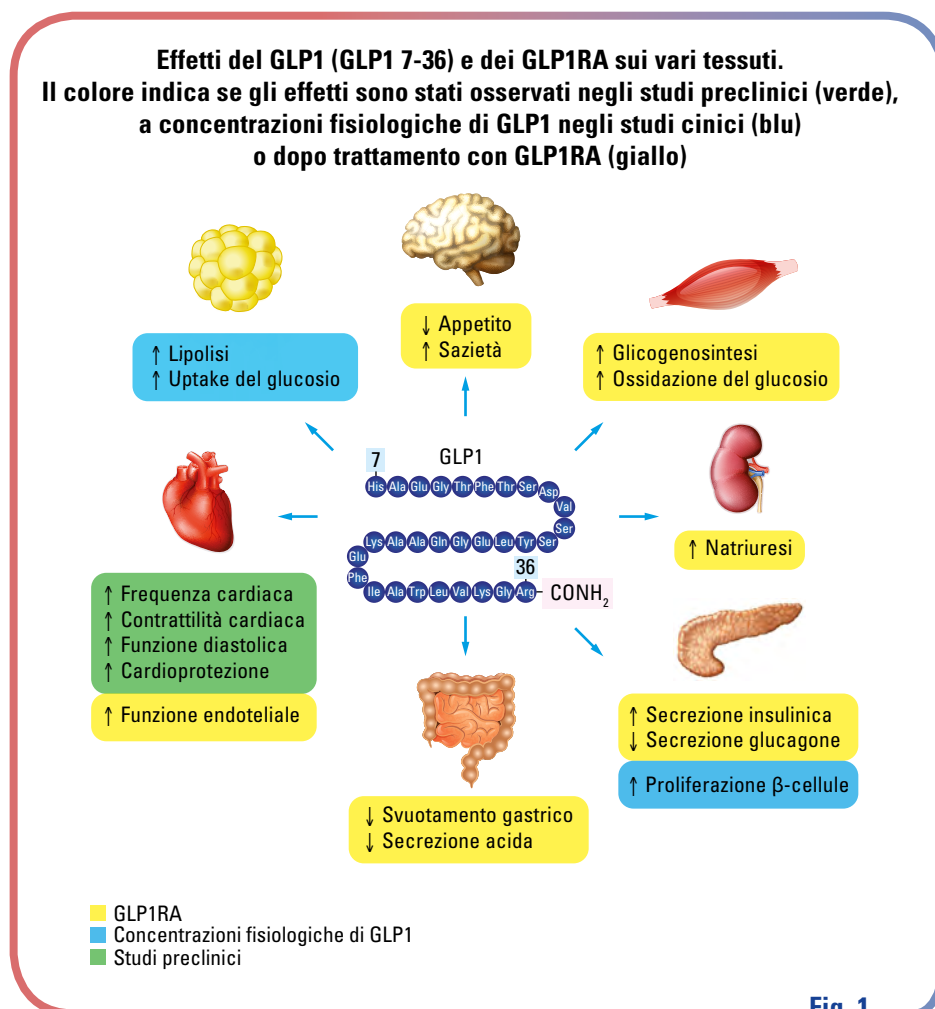


Fig. 1

dimostrato sia in soggetti magri che in soggetti obesi o diabetici (7). Il GLP1 è anche espresso nel rene, sebbene la sua esatta localizzazione resti incerta (8). Il GLP1 induce natriuresi inibendo il riassorbimento del sodio (riducendo l'attività dello scambiatore sodio-idrogeno 3) nei tubuli prossimali, azione cui può essere imputata la lieve riduzione della pressione arteriosa osservata nei pazienti trattati con analoghi del GLP1R (GLP1RA) (8,9). Alcuni studi suggeriscono che tale effetto possa essere dovuto alla modulazione da parte del GLP1 del sistema renina-angiotensina, ma una via neurale di regolazione resta possibile (8,9). Più incerti sono gli effetti indipendenti di nefroprotezione del GLP1 riportati nei roditori ma non confermati nell'uomo, nel quale è stato riscontrato solo un modesto miglioramento della microalbuminuria durante il trattamento con GLP1RA, oltretutto potenzialmente imputabile al parallelo miglioramento dell'HbA1c (8).

Il GLP1 a concentrazioni fisiologiche sembra anche in grado di migliorare la funzione endoteliale sia in soggetti diabetici che normoglicemici (10).

In alcuni studi, l'infusione a dosi soprafisiologiche di GLP1 ha migliorato la funzione del ventricolo sinistro in pazienti con infarto miocardico acuto sottoposti ad angioplastica e ridotto i livelli plasmatici di trigliceridi e acidi grassi liberi nei controlli sani (11,12). Mentre la somministrazione intermittente di GLP1 aumenta la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca, l'attivazione prolungata del GLP1R ottenuta con gli GLP1RA risulta in un modesto aumento della frequenza cardiaca ma, come già accennato, in una riduzione della pressione arteriosa (10).

Gli analoghi del GLP1R (GLP1RA)

La prima sfida per sfruttare farmacologicamente le proprietà del GLP1 è rappresentata dalla breve emivita plasmatica del GLP1 circolante. Per ovviare a tale limite sono state adottate due diverse strategie.

La prima ha comportato lo sviluppo degli analoghi, che mimano l'azione del GLP-1 in vivo. L'exenatide è il derivato sintetico dell'exendina-4, originariamente isolata dalla saliva del rettile *Gila monster*; essa pur con un'omologia aminoacidica del solo 53% con il GLP-1 umano è in grado di attivare con la stessa potenza il suo recettore (13). La molecola di exenatide presenta un residuo di glicina in posizione 2, che la rende meno suscettibile alla degradazione operata dalla DPP4 rispetto all'ormone endogeno. Se l'exenatide è la versione sintetica dell'exendina-4, la struttura della lixisenatide si caratterizza per una delezione della prolina e l'aggiunta di sei residui di lisina all'estremità carbossi-terminale che conferiscono maggiore stabilità al peptide in circolo.

Un approccio alternativo per lo sviluppo dei GLP1RA è stato quello di modificare la sequenza aminoacidica del GLP1 nativo al fine di conferirgli resistenza alla degradazione da parte della DPP4, o di aumentarne le dimensioni o ancora di promuoverne il legame non

covalente all'albumina sierica al fine di prolungarne la persistenza in circolo. Attualmente, sette diversi GLP1RA sono stati approvati per il trattamento del diabete di tipo 2 (DMT2), mentre per altri sono tuttora in corso studi (Tabella 1). Inoltre, sono state sviluppate e da poco commercializzate combinazioni fisse di insulina a lunga durata d'azione e GLP1RA (insulina degludec:liraglutide e insulina glargine:lixisenatide) per il trattamento del DMT2 (14,15), e co-agonisti del GLP1RA e del recettore del glucagone stanno attualmente emergendo (16) per il trattamento dell'obesità.

Una seconda strategia ha visto invece l'impiego di inibitori della DPP4 per prolungare l'azione del GLP1 endogeno, con però effetti minori sul controllo glicemico e neutrali sul peso corporeo rispetto ai GLP1RA.

I GLP1RA vengono suddivisi in composti a breve e lunga durata d'azione in base al loro profilo farmacocinetico (Tabella 1). I GLP1RA a breve durata d'azione attualmente disponibili sono rappresentati da exenatide e lixisenatide (entrambi derivati dalla struttura dell'exendina-4). Essi hanno un'emivita plasmatica di sole 2-3 ore perché, pur essendo resistenti alla degradazione enzimatica, vengono rapidamente eliminati a livello renale. Vengono somministrati 1-2 volte al giorno risultando in piuttosto ampie fluttuazioni dei loro livelli plasmatici e conseguente attivazione intermittente del GLP1R.

Attualmente sono quattro i GLP1RA a lunga durata d'azione che sono stati commercializzati per il trattamento del DMT2: liraglutide, dulaglutide e albiglutide sono tutte versioni sintetiche modificate del GLP1 nativo, mentre l'exenatide LAR (a monosomministrazione settimanale) è strutturalmente simile all'exenatide ma dispersa in microsfere iniettabili che ne permettono un rilascio prolungato. È, inoltre, in fase di sviluppo un device intradermico impiantabile in grado di rilasciare in maniera continua l'exenatide (ITCA 650) (17). La liraglutide presenta una sostituzione aminoacidica in posizione 34 ed una catena di 16 atomi di carbonio, legata tramite un residuo di glutammato alla lisina in posizione 26, che ne prevengono la degradazione enzimatica e l'eliminazione renale. La dulaglutide e l'albiglutide prevedono entrambe la sostituzione dell'alanina in posizione 8 che le rende resistenti alla degradazione da parte della DPP4, e il legame rispettivamente a una IgG4 modificata e all'albumina che ne previene la clearance renale.

L'emivita di questi composti varia dalle 13 ore (liraglutide) ai 5 giorni (albiglutide e dulaglutide), e vengono quindi somministrati una volta al giorno (liraglutide) o a settimana (exenatide LAR, albiglutide e dulaglutide).

Negli studi clinici di fase III, i GLP1RA a lunga durata d'azione si sono dimostrati superiori all'exenatide in termini di riduzione dei livelli di HbA1c e di glicemia a digiuno. Per la lixisenatide mancano studi comparativi di fase III con i GLP1RA a lunga durata d'azione, ma in uno studio head-to-head della durata di un mese, la liraglutide è risultata superiore alla lixisenatide nel controllo glicemico (18).

Composto	Anno di approvazione		Struttura basata sul GLP1 nativo o exendina-4	Somministrazione	Dose	Emivita	Eliminazione	Sviluppo di anticorpi (% di pazienti trattati)
	FDA	EMA						
A breve durata d'azione								
Exenatide	2005	2006	Exendina-4	2 volte al dì	5–10 µg	2.4 ore	Soprattutto renale	35
Lixisenatide	2016	2013	Exendina-4	1 volta al dì	10–20 µg	3 ore	Soprattutto renale	56-70
A lunga durata d'azione								
Liraglutide	2010	2009	GLP1	1 volta al dì	0.6–1.8 mg	13 ore	Peptidasi, renale (6%) e fecale (5%)	8.6
Exenatide LAR	2012	2011	Exendina-4	1 volta a settimana	2 mg	ND	Soprattutto renale	57
Albiglutide	2014	2014	GLP1	1 volta a settimana	30-50 mg	5 giorni	Peptidasi e renale	5.5
Dulaglutide	2014	2014	GLP1	1 volta a settimana	0.75-1.5 mg	4.7 giorni	Peptidasi e renale	1.6
GLP1RA emergenti								
Semaglutide	2017 ^a	2017 ^a	GLP1	1 volta a settimana	0.5-1 mg	165 ore	Peptidasi e renale	0.01–3.50
Efpeglenatide	Fase 3	Fase 3	Exendina-4	1 volta al mese	ND	ND	Soprattutto renale	20-31
ITCA 650 (exenatide a rilascio dermico)	In attesa di approvazione	In attesa di approvazione	Exendina-4	Fino a 12 mesi dall'impianto	20–60 µg al dì	ND	Soprattutto renale	ND

a. attualmente non in commercio; ND non disponibile

Tab. 1

Effetti dei GLP1RA sul peso corporeo

Il GLP1 ha documentati effetti sulla sazietà e la capacità dei GLP1RA di promuovere il calo ponderale è stata dimostrata in molteplici studi clinici di fase III.

Nei modelli animali così come nell'uomo, il calo ponderale indotto dai GLP1RA è associato ad una riduzione nell'introito di cibo con effetti minimi sulla spesa energetica. Nonostante questi effetti clinicamente significativi sul peso corporeo, i meccanismi cellulari attraverso i quali i GLP1RA modulano la sazietà restano da chiarire. L'azione periferica dei GLP1RA sullo svuotamento gastrico potrebbe contribuire a spiegare parte di questi effetti. In un recente studio che si è avvalso di pasti radiomarcanti, il trattamento con liraglutide 3.0 mg per 16 settimane ha determinato un calo ponderale significativamente correlato con i tempi di svuotamento gastrico (19). L'attivazione vagale paracrina, in particolare dei rami gastrici e ce-

liaci, da parte del GLP1 può ridurre l'apporto di cibo attraverso afferenze al nucleo del tratto solitario o ancora attraverso lo stimolo al rilascio di insulina. Tuttavia, i ratti sottoposti a deafferentazione vagale sottodiaframmatica rispondono normalmente alla somministrazione endovenosa o sottocutanea di liraglutide.

Crescenti evidenze suggeriscono che i neuroni del SNC che esprimono il GLP1R siano necessari per il pieno espletarsi dell'azione anoressizzante e sul peso dei GLP1RA somministrati perifericamente. Infatti, sia il GLP1 endogeno che i GLP1RA sono in grado di oltrepassare la barriera ematoencefalica e, così come il GLP1 prodotto localmente, di agire attraverso vie non sinaptiche sui neuroni che esprimono il GLP1R. Oltre alla via endocrina, è stato anche ipotizzato che i neuroni del SNC in grado di secernere GLP1 abbiano accesso al sistema ventricolare e rilascino GLP1 nel liquido cerebrospinale. Del resto, nell'animale l'infusione locale di GLP1RA in

numerosi nuclei del SNC è risultata sufficiente a ridurre l'apporto di cibo e, viceversa, gli effetti anoressizzanti della exendina-4 e della liraglutide somministrate per via intraperitoneale sono stati fortemente attenuati dalla contemporanea somministrazione dell'antagonista del GLP1R (exendina 9-39) nei ventricoli cerebrali.

Ciò che oggi appare chiaro è che l'effetto anoressizzante del GLP1 nativo e dei GLP1RA coinvolge una rete neurale complessa e ampia che si estende ben oltre i tradizionali centri ipotalamici della fame. Infatti, la delezione del GLP1R in nuclei ipotalamici direttamente coinvolti nella modulazione dell'introito calorico come il paraventricolare, arcuato e ventromediale non abolisce l'effetto anoressizzante dei GLP1RA somministrati perifericamente (20-22). L'attenzione dei ricercatori è stata quindi rivolta a nuove regioni encefaliche quali il nucleo parabrachiale laterale, il nucleo caudale del tratto solitario, l'area tegmentale ventrale, l'area postrema, l'amigdala, il nucleo accumbens e l'ippocampo. Dati recentissimi forniscono prova che gli effetti anoressizzanti della liraglutide richiedono l'attivazione di neuroni glutammatergici distribuiti nel SNC anziché confinati in una sede anatomica specifica che agirebbero come primi trasduttori dei segnali della liraglutide al SNC (23) e che l'area postrema, un organo circumventricolare coinvolto nella modulazione del sistema nervoso autonomo, presenta la più elevata risposta alla liraglutide.

L'entità dell'effetto dei GLP1RA sul peso corporeo varia da un composto a un altro (Figura 2). L'efficacia dell'exenatide è risultata sovrapponibile a quella dell'exenatide LAR, della liraglutide e della dulaglutide (24-27), ma superiore a quella della lixisenatide (28), a suggerire come gli effetti dei GLP1RA sul peso corporeo siano indipendenti dalla loro emivita plasmatica.

Nello studio HARMONY 7, gli effetti dell'albiglutide sul peso corporeo sono risultati notevolmente inferiori a quelli della liraglutide, con un calo ponderale medio rispettivamente di 0.6 e 2.2 Kg dopo 32 settimane di trattamento (29), come confermato anche da successivi trial clinici di fase III che ne hanno riportato una superiorità rispetto all'insulina, al pioglitazone

ed alle sulfaniluree ma non rispetto al placebo. Per spiegare questi risultati, è stato ipotizzato che le grandi dimensioni di questa molecola ne impedissero il superamento della barriera ematoencefalica e quindi l'azione sul SNC. Questi dati poco incoraggianti e la sua limitata prescrizione hanno portato, nel Luglio 2017, la GlaxoSmithKline a interromperne la produzione.

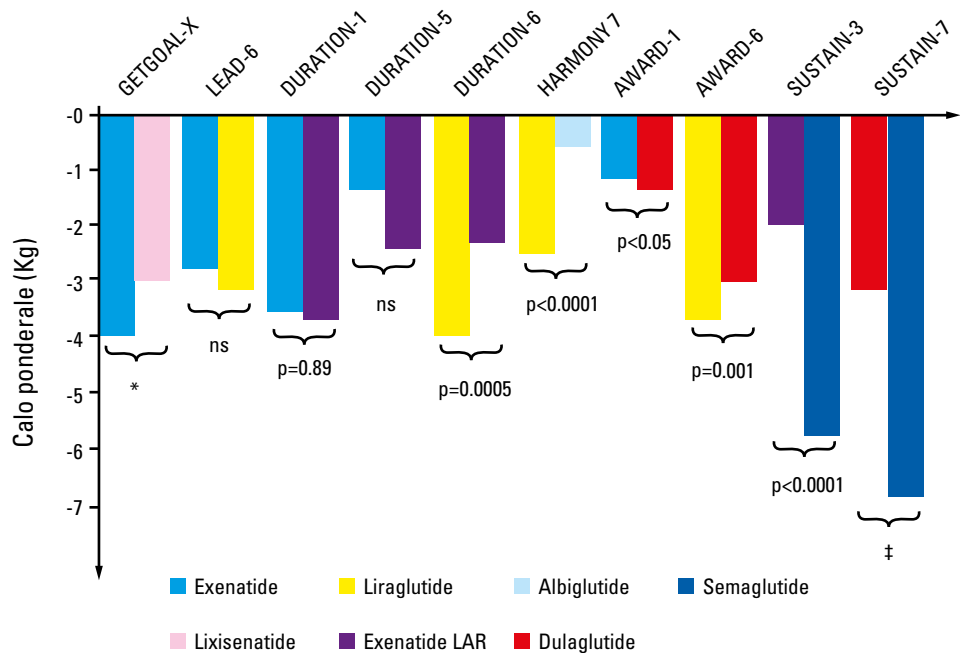
Liraglutide nella terapia dell'obesità

Al momento la liraglutide 3.0 mg in monosomministrazione giornaliera è il solo GLP1RA approvato dalla FDA e dall'EMA per il trattamento dell'obesità.

L'efficacia e la sicurezza della liraglutide per il trattamento dei soggetti obesi sono stati valutati negli studi SCALE che hanno incluso oltre 5000 pazienti sovrappeso con comorbidità o obesi (con o senza comorbidità) (30-33). In questi trial, la liraglutide 3.0 mg somministrata in aggiunta alle modifiche dello stile di vita (dieta ipocalorica ed attività fisica) ha determinato una riduzione del peso del 4.0-5.4% dopo 56 settimane rispetto al placebo e al solo intervento sullo stile di vita (31-33).

La riduzione del calo ponderale del 2.0-4.4% dopo 12 settimane dalla sospensione del trattamento e la tendenza verso un'ulteriore

Calo ponderale riportato nei trial di fase 3 (GETGOAL-X, LEAD-6 (24), DURATION-1, DURATION-5, DURATION-6 (39), HARMONY 7 (29), AWARD-1, AWARD-6 (40), SUSTAIN-3 (35) and SUSTAIN-7 (36) che hanno confrontato gli effetti dei diversi GLP1RA.



* La significatività non è stata valutata; † Soddisfatti i criteri di superiorità

Fig. 2

riduzione delle differenze tra i gruppi al passare del tempo, indicano come sia necessario continuare la terapia per mantenere il calo ponderale.

I dati degli studi SCALE *Obesity and Prediabetes* e SCALE *Diabetes* hanno mostrato che i pazienti che rispondono precocemente alla terapia, che hanno perso cioè almeno il 4% del loro peso corporeo dopo aver completato 16 settimane di trattamento con liraglutide 3.0 mg (early responder), hanno ottenuto una maggior riduzione a distanza di 56 settimane rispetto ai "non early responders" (34). Questi risultati hanno quindi indicato che la risposta precoce alla liraglutide 3.0 mg permette di identificare coloro che possono beneficiare maggiormente del trattamento.

I GLP1RA emergenti (semaglutide)

Lo sviluppo di nuovi GLP1RA ha come obiettivo l'estensione dell'emivita, la riduzione del numero di somministrazioni e possibilmente il passaggio alla via di somministrazione orale.

La semaglutide è un GLP1RA a somministrazione settimanale, la cui struttura è simile a quella della liraglutide dalla quale si differenzia per l'emivita, di ben 160 ore. Essa infatti si caratterizza per la presenza di una catena di 18 atomi di carbonio (invece che di 16 come nella liraglutide) che ne potenzia il legame all'albumina, e per la sostituzione dell'alanina in posizione 8 con un acido α -amminoisobutirrico che ne aumenta la resistenza alla degradazione da parte della DPP4.

Nella fase 3 del trial SUSTAIN-3, la semaglutide si è dimostrata superiore all'exenatide-LAR nel ridurre i livelli di HbA1c, di glicemia

a digiuno e il peso corporeo, a fronte però di più frequenti effetti avversi gastrointestinali (42% versus 33%) (35). Nel SUSTAIN-7 la semaglutide è risultata più efficace anche della dulaglutide nel ridurre i livelli di HbA1c e il peso (36) in pazienti diabetici, in questo caso con una sovrapponibile prevalenza di eventi avversi gastrointestinali a pieni dosaggi.

Dati molto recenti dimostrano anche in soggetti obesi non diabetici la superiorità della semaglutide (da 0.2 a 0.4 mg al giorno ma non a dosaggi inferiori) nell'indurre calo ponderale (dopo 52 settimane di trattamento) rispetto alla liraglutide 3.0 mg (da -11.6% a -13.8% vs -7.8%) (37).

È stata inoltre sviluppata una formulazione orale di semaglutide che è attualmente oggetto di studio nella fase 3 del trial PIONEER. Nella fase 2 di questo trial, la semaglutide 40 mg somministrata una volta al giorno ha determinato miglioramenti nel controllo glicemico e un calo ponderale simili a quelli ottenuti con la semaglutide somministrata settimanalmente (38). Negli studi PIONEER, una formulazione orale di semaglutide a somministrazione giornaliera è stata studiata nei dosaggi di 3 mg, 7 mg and 14 mg.

Conclusioni

L'avvento dei GLP1RA ha certamente rappresentato una pietra miliare nel trattamento del diabete tipo 2. Alcuni di essi si stanno affermando nella difficile sfida del trattamento dell'obesità. È possibile che in un futuro non troppo lontano l'associazione di GLP1RA con altre molecole anoressizzanti possa competere, per l'entità del calo ponderale, con la chirurgia bariatrica.

BIBLIOGRAFIA

- Jorsal, T. et al. Enteroendocrine K and L cells in healthy and type 2 diabetic individuals. *Diabetologia* 61, 284–294 (2017).
- Sonne, D. P., Rehfeld, J. F., Holst, J. J., Vilsbøll, T. & Knop, F. K. Postprandial gallbladder emptying in patients with type 2 diabetes: potential implications for bile-induced secretion of glucagon-like peptide 1. *Eur. J. Endocrinol.* 171, 407–419 (2014).
- Holst, J. J. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol. Rev.* 87, 1409–1439 (2007).
- Sandoval, D. A. & D'Alessio, D. A. Physiology of proglucagon peptides: role of glucagon and GLP-1 in health and disease. *Physiol. Rev.* 95, 513–548 (2015).
- Wettergren, A. et al. Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. *Dig. Dis. Sci.* 38, 665–673 (1993).
- Nauck, M. A. et al. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am. J. Physiol.* 273, E981–E988 (1997).
- Verdich, C. et al. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7–36) amide on ad libitum energy intake in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 4382–4389 (2001).
- Muskiet, M. H. A. et al. GLP-1 and the kidney: from physiology to pharmacology and outcomes in diabetes. *Nat. Rev. Nephrol.* 13, 605–628 (2017).
- Skov, J. Effects of GLP-1 in the kidney. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 15, 197–207 (2014).
- Drucker, D. J. The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab.* 24, 15–30 (2016).
- Nikolaidis, L. A. et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 109, 962–965 (2004).
- Meier, J. J. et al. Glucagon-like peptide 1 abolishes the postprandial rise in triglyceride concentrations and lowers levels of non-esterified fatty acids in humans. *Diabetologia* 49, 452–458 (2006).
- Bhavsar, S., Mudaliar, S. & Cherrington, A. Evolution of exenatide as a diabetes therapeutic. *Curr. Diabetes Rev.* 9, 161–193 (2013).
- Greig, S. L. & Scott, L. J. Insulin degludec/liraglutide: a review in type 2 diabetes. *Drugs* 75, 1523–1534 (2015).
- Scott, L. J. Insulin glargine/lixisenatide: a review in type 2 diabetes. *Drugs* 77, 1353–1362 (2017).
- Sánchez-Garrido, M. A. et al. GLP-1/glucagon receptor co-agonism for treatment of obesity. *Diabetologia* 60, 1851–1861 (2017).
- Rosenstock, J. et al. Efficacy and safety of ITCA 650, a novel drug-device GLP-1 receptor agonist, in type 2 diabetes uncontrolled with oral antidiabetes drugs: The FREEDOM-1 trial. *Diabetes Care* 41, 333–340 (2018).
- Kapitza, C. et al. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin. *Diabetes Obes. Metab.* 15, 642–649 (2013).
- Halawi, H. et al. Effects of liraglutide on weight, satiety, and gastric functions in obesity: a randomised, placebo-controlled pilot trial. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2, 890–899 (2017).
- Ghosal, S. et al. Disruption of Glucagon-Like Peptide 1 Signaling in Sim1 Neu-

- rons Reduces Physiological and Behavioral Reactivity to Acute and Chronic Stress. *J Neurosci.* 37, 184-193.
21. Burmeister, M. A. et al. The Hypothalamic Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Is Sufficient but Not Necessary for the Regulation of Energy Balance and Glucose Homeostasis in Mice. *Diabetes.* 66, 372-384 (2017).
 22. Burmeister, M. A. et al. The glucagon-like peptide-1 receptor in the ventromedial hypothalamus reduces short-term food intake in male mice by regulating nutrient sensor activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 313, E651-E662 (2017).
 23. Adams, J. M. et al. Liraglutide Modulates Appetite and Body Weight Through Glucagon-Like Peptide 1 Receptor-Expressing Glutamatergic Neurons. *Diabetes.* 67, 1538-1548 (2018).
 24. Buse, J. B. et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 374, 39–47 (2009).
 25. Buse, J. B. et al. DURATION-1: exenatide once weekly produces sustained glycemic control and weight loss over 52 weeks. *Diabetes Care* 33, 1255–1261 (2010).
 26. Blevins, T. et al. DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96, 1301–1310 (2011).
 27. Wysham, C. et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care* 37, 2159–2167 (2014).
 28. Rosenstock, J. et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X). *Diabetes Care* 36, 2945–2951 (2013).
 29. Pratley, R. E. et al. Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2, 289–297 (2014).
 30. individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE sleep apnea randomized clinical trial. *Int. J. Obes.* 40, 1310–1319 (2016).
 31. Davies, M. J. et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial. *JAMA* 314, 687–699 (2015).
 32. Pi-Sunyer, X. et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N. Engl. J. Med.* 373, 11–22 (2015).
 33. Wadden, T. A. et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE maintenance randomized study. *Int. J. Obes.* 37, 1443–1451 (2013).
 34. Fujioka, K. et al. Early Weight Loss with Liraglutide 3.0 mg Predicts 1-Year Weight Loss and is Associated with Improvements in Clinical Markers. *Obesity (Silver Spring)*. 24, 2278-2288 (2016).
 35. Ahmann, A. J. et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3): a 56-week, open-label, randomized clinical trial. *Diabetes Care* 41, 258–266 (2017).
 36. Pratley, R. E. et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 41, 258–266 (2018).
 37. O'Neil, P. M. et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet.* 392, 637-649 (2018).
 38. Davies, M. et al. Effect of oral semaglutide compared with placebo and subcutaneous semaglutide on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 318, 1460–1470 (2017).
 39. Buse, J. B. et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet* 381, 117–124 (2013).
 40. Dungan, K. M. et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 384, 1349–1357 (2014).

Agonisti recettoriali del GLP-1 e protezione cardiovascolare

Agostino **Consoli**

DMSI e CeSI-Met, Università d'Annunzio di Chieti-Pescara

Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 (DM2) le malattie cardiovascolari continuano a rappresentare la principale causa di morbilità e mortalità (1). Il mantenimento a target della glicemia, ancorchè sicuramente efficace nella prevenzione delle complicanze microvascolari, e necessario per rallentare la progressione, non sembra essere di per sé altrettanto efficace nel migliorare la prognosi cardiovascolare, a meno di non essere implementato fin dai primissimi momenti della malattia e mantenuto nel tempo (2).

Gli agonisti recettoriali del GLP-1 (GLP-1 RA) sono farmaci utilizzati per la cura del DM2 che hanno dimostrato una buona efficacia nel ridurre la glicemia (con rischio bassissimo o nullo di ipoglicemia) e che sono capaci al tempo stesso di indurre una riduzione ponderale significativa (3). Inoltre, il trattamento con questi farmaci si associa ad una significativa (ancorchè modesta) riduzione della pressione arteriosa e ad un miglioramento in genere del profilo lipidico (4, 5). Gli effetti dunque dei GLP-1A sul peso corporeo, sulla pressione arteriosa e sui lipidi, oltre ad effetti dimostrati in vitro ed in modelli animali sui vasi arteriosi e sulla steatosi epatica, rendono questi farmaci potenzialmente capaci di influenzare in senso positivo il rischio cardiovascolare nel paziente diabetico e potrebbero suggerire l'impiego di questi farmaci non solo ai fini del controllo glicemico, ma anche ai fini della prevenzione cardiovascolare.

In effetti, esiste sull'argomento una vasta letteratura. Studi in vitro hanno dimostrato come i GLP-1 RA siano in grado di aumentare la produzione di ossido nitrico da parte dell'endotelio e di conseguenza di promuovere la vasodilatazione (6). In vivo, in modelli animali, queste molecole hanno dimostrato effetti cardio-protettivi, specie nei confronti di un aumentato stress ossidativo. Inoltre, sempre in modelli animali, i GLP-1 RA sembrano essere associati ad un miglioramento della contrattilità ventricolare, ad una stabilizzazione della placca aterosclerotica e ad una maggiore disponibilità di cellule precursori di cardiomiociti (7, 8). Nell'uomo, l'uso di GLP-1 RA, anche per periodi limitati di tempo, è risultato associato ad un miglioramento dello spessore intima-media e ad un miglioramento della frazione di eiezione ventricolare in soggetti diabetici di tipo 2 (9, 10). Infine, risultati di studi pilota nei quali i GLP-1RA erano stati usati in infusione in soggetti che andavano

incontro ad infarto miocardico acuto, hanno dimostrato un miglioramento, nei soggetti trattati, di indici di danno tissutale e funzionalità ventricolare nel post-infarto (11). Ad esempio, Nikolaidis et al. hanno dimostrato che in pazienti con infarto acuto del miocardio la somministrazione di GLP-1 (in questo studio veniva usato l'ormone nativo in infusione continua) determinava un miglioramento della cinetica del ventricolo sinistro e si associava a una riduzione della mortalità (12). Nello studio di Sokos et al. la somministrazione continua sottocutanea di GLP-1 in pazienti con scompenso cardiaco migliorava la qualità della vita e la frazione di eiezione del ventricolo sinistro (13). Infine, nello studio di Lonborg et al, in 172 soggetti sottoposti ad angioplastica coronarica per infarto acuto del miocardio, 6 ore di infusione di un agonista del GLP-1 risultavano in un miglioramento, rispetto ai controlli, dell'indice di salvataggio miocardico e della dimensione dell'area infartuale relativamente all'area ischemica a rischio valutati mediante Risonanza Magnetica Nucleare novanta giorni dopo la procedura (14).

I GLP-1 RA, come accennato in precedenza, hanno anche effetti positivi, dimostrati nei trial registrativi, su alcuni dei fattori di rischio più "classici" per aterosclerosi. Nonostante il fatto che studi in modelli animali non abbiano fornito indicazioni univoche sugli effetti dei GLP-1 RA sulla pressione arteriosa (4), i dati in vivo nell'uomo depongono per un effetto positivo dei GLP-1 RA sulla ipertensione arteriosa. In uno studio condotto con exenatide si è osservata una riduzione della pressione arteriosa sistolica di circa 3 mmHg. L'analisi del complesso degli studi registrativi di fase 3 con Liraglutide ha fatto osservare una riduzione media della pressione sistolica di circa 2,5 mmHg nei soggetti esposti al GLP-1 RA. Detta riduzione si osservava precocemente nel corso del trattamento, ma persisteva successivamente per tutta la durata del periodo di osservazione essendo molto più pronunciata nei soggetti con valori elevati di pressione sistolica al baseline.

I GLP-1RAs hanno effetti diversi sulle diverse componenti del profilo lipidico (5): l'effetto maggiore è sui trigliceridi, anche se sono stati osservati effetti positive anche sul colesterolo LDL e sul colesterolo HDL. L'entità di questi effetti appare essere modesta: in uno studio su pazienti diabetici di tipo 2 in

prevenzione primaria il trattamento con liraglutide è risultato capace di ridurre significativamente i trigliceridi (-10% rispetto al baseline), il colesterolo LDL (-19% rispetto al baseline) e di aumentare per converso il colesterolo HDL (+18% rispetto al baseline)

Relativamente al peso corporeo, gli effetti degli agonisti del recettore del GLP-1 nel determinarne una significativa riduzione sono ormai dimostrati in maniera inequivocabile. Nei trial registrativi con le diverse molecole sino ad oggi sviluppate si è osservata una riduzione ponderale di circa 3 Kg a 26 settimane nei soggetti esposti. Gli effetti sono così evidenti che un GLP-1 agonista (liraglutide) ha ottenuto l'indicazione per il trattamento dell'obesità anche se a dosi (3 mg) decisamente più alte di quelle impiegate nella terapia del diabete. L'ultima molecola sviluppata (semaglutide, recentemente approvata sia da FDA che da EMA) sembra avere effetti ancora più pronunciati sul calo ponderale con riduzioni, rispetto al baseline, di oltre 4 Kg ad un anno dall'inizio del trattamento. Relativamente ai meccanismi di questa riduzione ponderale, essi sembrano essere largamente indipendenti dagli effetti collaterali gastro-intestinali (peraltro generalmente molto modesti) che possono essere causati dal trattamento con questi farmaci e non sembrano legati al rallentamento dello svuotamento gastrico da essi indotto (l'effetto sul peso permane anche quando, nell'uso di GLP-RA ad azione prolungata, l'effetto sullo svuotamento gastrico viene fortemente ridotto dal fenomeno della tachifilassi). Recenti evidenze indicano invece la possibilità che queste molecole, attraversata la barriera ematoencefalica, siano poi in grado di modulare direttamente le vie di segnale implicate nella regolazione dei meccanismi di fame/sazietà (15).

Sulla base dunque delle evidenze pre-cliniche citate e sulla base dei documentati effetti clinici positivi sui fattori di rischio, gli agonisti del recettore del GLP-1 potrebbero essere farmaci sviluppati come "anti-diabete" ma capaci anche di intrinseche proprietà protettive nei confronti dell'apparato cardiovascolare. Tuttavia, nei trial registrativi di fase 3, in virtù del fatto che i soggetti arruolati erano per la maggior parte a rischio cardiovascolare non elevatissimo, il numero di eventi cardiovascolari registrato era così basso non solo da non permettere alcuna inferenza circa una possibile *protezione* cardiovascolare, ma anche da non poter affermare con solida certezza la *sicurezza* cardiovascolare di questi farmaci. Di conseguenza, in ottemperanza alle Linee Guida promulgate dalla FDA nel 2008 (16) che precisano gli elementi di sicurezza cardiovascolare che tutte le nuove terapie proposte per il trattamento della malattia diabetica devono presentare prima dell'autorizzazione alla immissione in commercio e, in alcune circostanze, immediatamente dopo la commercializza-

zione, per ottenere la approvazione definitiva alla permanenza in commercio, tutte le molecole di GLP-1 RA ad oggi approvate hanno dovuto essere testate in trial formali di sicurezza cardiovascolare randomizzati vs placebo. Questi studi hanno caratteristiche simili, anche se non assolutamente sovrapponibili. In genere prevedono l'arruolamento di soggetti ad alto o altissimo rischio cardiovascolare (in molti di questi trial la percentuale di soggetti in prevenzione secondaria sfiora l'80%) che vengono randomizzati ad essere esposti a trattamento con il farmaco di interesse o placebo in aggiunta alla corrente terapia per il diabete. Quest'ultima deve essere successivamente titolata, così che auspicabilmente venga raggiunto l'equipoise, ovvero un sovrapponibile controllo glicemico tra i gruppi, ancorché in un gruppo venga aggiunto un farmaco attivo sulla glicemia. L'obiettivo di questi studi è quello di dimostrare la non inferiorità del farmaco in oggetto rispetto al placebo relativamente ad un endpoint cardiovascolare composito costituito classicamente da morte per cause cardiovascolari, infarto del miocardio non fatale ed ictus non fatale. L'obiettivo primario di questi trial è dunque quello di dimostrare con solida certezza che l'uso di questi farmaci non è dannoso per l'apparato cardiovascolare, ancorché, sulla base dei dati fino ad ora discussi, nessuno potesse razionalmente ipotizzare un effetto negativo di queste molecole su cuore e vasi. Tuttavia, con tutte le limitazioni poste dal fatto che è estremamente difficile, se non impossibile, mantenere un controllo metabolico complessivo identico in due gruppi di trattamento in uno dei quali venga aggiunto (invece del placebo) un farmaco potentemente attivo sulla glicemia, sulla pressione arteriosa, sul profilo lipidico, etc., tutti questi studi si prestavano ad una analisi statistica ulteriore che, dimostrata la non inferiorità vs placebo, e quindi la sicurezza cardiovascolare, potesse eventualmente dimostrare la superiorità verso placebo, interpretabile come effetto di protezione cardiovascolare.

Ad oggi, quattro di questi ampi trial di sicurezza cardiovascolare sono stati conclusi e pubblicati: lo studio "Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome" (ELIXA) (17) condotto con il GLP-1 RA Lixisenatide, lo studio "Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results" (LEADER) (18) condotto con Liraglutide, lo studio "Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes" (SUSTAIN-6) (19) condotto con Semaglutide, e lo studio "Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering" (EXSCEL) (20) condotto con Exenatide LAR. Un ulteriore studio condotto con Dulaglutide, lo studio "Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes" (REWIND) (21) è stato completato, i dati sono in avanzata fase di elaborazione e dovrebbero essere presentati nelle prossime settimane. Tutti e quattro i

trial hanno dimostrato la non inferiorità della molecola testata nei confronti del placebo. Di conseguenza, grazie a questi trial, abbiamo oggi la prova definitiva che queste molecole sono sicure per l'apparato cardiovascolare, mettendo la comunità scientifica al riparo dal verificarsi di situazioni analoghe a quelle che si sono verificate per la molecola rosiglitazone, relativamente alla quale la individuazione di un possibile segnale di rischio emerso da una metanalisi di trial registrativi indusse l'EMA ad ordinarne il ritiro dal mercato e la FDA a restringerne molto severamente l'uso (22).

Inoltre, negli studi condotti con liraglutide e semaglutide, nei soggetti esposti si osservava una significativa riduzione del rischio dell'endpoint primario (composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale ed ictus non fatale) nei confronti dei soggetti esposti a placebo. Questa riduzione era del 13% (HR=0.87, 95% CI: 0.78-0.97) nello studio con liraglutide e del 26% nello studio con semaglutide (HR=0.74, 95% CI: 0.58-0.95). Nello studio con liraglutide risultavano significativi, tra gli end-point secondari, anche la riduzione della mortalità cardiovascolare (HR=0.78, 95% CI: 0.66-0.93) e la riduzione della mortalità per tutte le cause (HR=0.75, 95% CI: 0.74-0.97). Infine, nello studio con semaglutide, tra gli endpoint secondari risultava significativamente ridotto il rischio di ictus non fatale (HR=0.61, 95% CI: 0.38-0.99).

Occorre tuttavia notare che, laddove nello studio con lixisenatide l'Hazard Ratio per l'endpoint composito primario era 1,02, a dimostrazione della assoluta neutralità del farmaco nei confronti del rischio cardiovascolare, nello studio con exenatide LAR l'Hazard Ratio per l'endpoint composito primario era 0,91, con un limite superiore dell'intervallo di confidenza 95% di 1,00. Questo ovviamente conferma la non inferiorità verso placebo del farmaco in questione relativamente al rischio cardiovascolare, ma costituisce anche un trend verso la superiorità che sfiora la significatività statistica. Occorre, inoltre, anche notare che nello stesso studio, nonostante la differenza verso placebo per l'endpoint composito primario non raggiungesse la significatività statistica, tra gli endpoint secondari la morte per tutte le cause (ma non la morte per cause cardiovascolari) risultava significativamente inferiore nei soggetti esposti al farmaco (HR=0.86, 95% CI: 0.77-0.97).

Presi tutti insieme, questi dati, seppure ottenuti in trial di sicurezza invece che in trial di efficacia, depongono comunque fortemente in favore di un effetto protettivo dei GLP-1RA nei confronti degli eventi cardiovascolari, indipendente da ed eventualmente in aggiunta all'effetto di queste molecole sul controllo glicemico nei pazienti diabetici. Tuttavia, la apparente difformità dei dati ottenuti con le diverse molecole testate relativamente agli outcome primari e secondari solleva la questione della generalizzabilità di questi effetti a tutte le molecole della classe.

Almeno 2 recenti metanalisi dei risultati di questi quattro trial hanno cercato di dare una risposta almeno parziale a questo quesito. Dalla metanalisi di Bethel et al (23), si evince che l'uso di GLP-RA nei quattro trial considerati era associato con una riduzione statisticamente significativa del 10% del rischio di incorrere in uno degli eventi dell'endpoint primario MACE-3 (morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale). L' HR era pari a 0,90 con i 95% CI pari a 0.82-0.99, P=0.033. L'analisi rivelava una moderata eterogeneità nella contribuzione dei vari trial al risultato, ma questa non raggiungeva significatività statistica. Per contro, l'analisi non rivelava un impatto significativo della terapia con GLP-1 RA sul rischio di infarto fatale e non fatale, sul rischio di ictus fatale e non fatale e sul rischio di ospedalizzazione per angina instabile o per scompenso cardiaco. Nessuna eterogeneità veniva rilevata rispetto a questi endpoint. Dall'altro lato tuttavia, e sempre con eterogeneità praticamente nulla, il trattamento con GLP-1 RA associava con una significativa riduzione del 12% e del 13% rispettivamente della mortalità cardiovascolare e della mortalità per tutte le cause.

Anche un'altra metanalisi che prende in considerazione gli stessi quattro trial è stata recentemente pubblicata da Zhang et al (24). L'analisi dei dati relativi a 33,456 soggetti e a 4,105 eventi cardiovascolari rivela dei risultati sostanzialmente molto simili a quelli della analisi di Bethel et al. L'Hazard Ratio ed i limiti di confidenza per l'endpoint primario MACE 3 risultavano in realtà esattamente identici (HR=0.90, 95% CI: 0.82-0.99) confermando una riduzione del 10% nei soggetti trattati con GLP-1 RA. Anche in questo caso l'analisi mostrava tuttavia una moderata eterogeneità. Relativamente all'endpoint primario, tuttavia, il beneficio appariva più modesto nei pazienti con storia clinica di pregresso scompenso cardiaco congestizio (HR=0.96, 95% CI: 0.85-1.08) che nei pazienti senza storia clinica di pregresso scompenso (HR=0.87, 95% CI: 0.77-1.00). Anche in questo caso, non si documentava in questi pazienti un effetto protettivo della terapia con GLP-1 sulle componenti infarto miocardico non fatale ed ictus non fatale dell'endpoint primario, né si rilevava un effetto sul rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Al contrario, come per la metanalisi di Bethel et al., anche in questo caso il trattamento con GLP-RA risultava associato ad una riduzione del rischio di morte per tutte le cause (HR=0.88, 95% CI: 0.81-0.95) e di morte cardiovascolare (HR=0.87, 95% CI: 0.79-0.96). Il Number Needed to Treat per salvare un evento risultava di 286 soggetti/anno per la morte per tutte le cause e di 412 soggetti/anno per la morte cardio vascolare.

La metanalisi di Zhang et al. comprendeva anche una analisi di efficacia delle diverse molecole su HbA1c, Peso Corporeo, Pressione arteriosa sistolica e Frequenza Cardiaca. Nonostan-

te il fatto che tutti i trial in questione fossero disegnati per raggiungere l'equipoise nel controllo glicemico, nei soggetti esposti a GLP-1 RA si osservava una significativa riduzione della HbA1c (Media Pesata=-0.57%, 95% CI: -0.74 - -0.40). A questo si accompagnava la prevedibile riduzione del peso corporeo (Media Pesata=-2.25 Kg, 95% CI: -3.09 - -1.41) ma anche una significativa riduzione della pressione arteriosa sistolica (Media Pesata= -1.33 mmHg, 95% C.I. -1.80 - -0.86). A conferma di quanto osservato nella maggior parte dei trial registrativi, l'uso di GLP-1 RA risultava anche in un modesto, ma significativo, aumento della frequenza cardiaca (Media Pesata 2.07 bpm, 95% C.I. 0.87-3.27). Per quello che riguarda l'aumento della frequenza cardiaca, questi dati confermano che esso è molto modesto e comunque non espone a rischio, essendo il numero degli eventi cardiovascolari significativamente minore nei soggetti esposti a GLP-1 RA. Per quello che riguarda invece il miglioramento del controllo metabolico complessivo (HbA1c, Peso Corporeo, Pressione arteriosa sistolica) non è possibile escludere che il raggiungimento di un controllo metabolico complessivamente migliore, in assenza di un aumento del rischio di ipoglicemia (in nessuno dei quattro trial si riscontravano più ipoglicemie nel gruppo in trattamento attivo rispetto al gruppo di controllo) possa aver in parte contribuito al beneficio sugli outcome cardiovascolari che da entrambe le metanalisi appare collegato all'impiego di GLP-1RA in terapia.

In conclusione, la assoluta sicurezza cardiovascolare dimostrata in tutti i trial, la riduzione del numero degli eventi cardiovascolari in 3 dei 4 trial (statisticamente significativa solo con liraglutide e semaglutide), la riduzione (numerica o anche statisticamente significativa) delle morti cardiovascolari nel braccio trattato con GLP-1 agonisti in tutti i trial fornisce am-

pio supporto all'ipotesi che la terapia con GLP-1 RA metta in moto meccanismi anti-aterogeni che riducono nel tempo il rischio cardiovascolare. Questo include effetti diretti ed indiretti sui fattori di rischio cardiovascolare tradizionali, ma anche effetti potenziali su meccanismi anti-infiammatori, sulla funzione endoteliale, sulla omeostasi della parete vasale, etc. In entrambe le metanalisi il dato sull'endpoint primario (MACE 3) è quello che dimostra una maggiore eterogeneità tra i vari studi. Questo può essere dovuto alle differenze (modeste) nel disegno sperimentale ma, forse, soprattutto al diverso tempo di permanenza in circolo di lixisenatide somministrato una volta al giorno verso liraglutide, semaglutide ed exenatide LAR. La diversa "potenza" delle diverse molecole, con liraglutide e, soprattutto, semaglutide che sembrano avere efficacia maggiore, potrebbe anche spiegare la non omogeneità dei risultati.

Occorre sottolineare che la popolazione di soggetti diabetici arruolata nei trial menzionati era fortemente arricchita di soggetti ad altissimo rischio cardiovascolare, e, nel complesso, quasi l'80% dei soggetti arruolati aveva malattia cardiovascolare accertata. Se, e con quale entità, i GLP-1RA possano esercitare protezione cardiovascolare anche in soggetti a rischio meno elevato rimane ancora da stabilire con certezza. Relativamente ai soggetti in prevenzione secondaria, tuttavia, le più recenti linee guida per il trattamento del diabete di tipo 2 suggeriscono che, al fallimento della terapia con sola metformina, un agente antidiabete per il quale siano stati dimostrati effetti di protezione cardiovascolare deve essere usato. Essendo questa evidenza disponibile per molecole della classe dei GLP-1 RA, queste dovrebbero comunque essere usate in questi pazienti in alternativa, o forse, meglio, in associazione a molecole della classe delle gliflozine.

BIBLIOGRAFIA

1. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* (London, England). 2010;375(9733):2215-2222. doi:10.1016/S0140-6736(10)60484-9
2. Berezin A. Metabolic memory phenomenon in diabetes mellitus: Achieving and perspectives. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2016;10(2):S176-S183. doi:10.1016/j.dsx.2016.03.016
3. Trujillo JM, Nuffer W, Ellis SL. GLP-1 receptor agonists: a review of head-to-head clinical studies. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2015;6(1):19-28. doi:10.1177/2042018814559725
4. Goud A, Zhong J, Peters M, Brook RD, Rajagopalan S. GLP-1 Agonists and Blood Pressure: A Review of the Evidence. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(2):16. doi:10.1007/s11906-015-0621-6
5. Mita T, Watada H. Glucagon like Peptide-1 and atherosclerosis. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2012;10(4):309-318. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22827292>. Accessed November 2, 2016.
6. Di Tomo P, Lanuti P, Di Pietro N, et al. Liraglutide mitigates TNF- induced pro-atherogenic changes and microvesicle release in HUVEC from diabetic women. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(8):e2925. doi:10.1002/dmrr.2925
7. Gaspari T, Welungoda I, Widdop RE, Simpson RW, Dear AE. The GLP-1 receptor agonist liraglutide inhibits progression of vascular disease via effects on atherogenesis, plaque stability and endothelial function in an ApoE -/- mouse model. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2013;10(4):353-360. doi:10.1177/1479164113481817
8. Jojima T, Uchida K, Akimoto K, et al. Liraglutide, a GLP-1 receptor agonist, inhibits vascular smooth muscle cell proliferation by enhancing AMP-activated protein kinase and cell cycle regulation, and delays atherosclerosis in ApoE deficient mice. *Atherosclerosis*. 2017;261:44-51. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.001
9. Wang X, Han L, Yu Y, et al. [Effects of GLP-1 Agonist Exenatide on Cardiac Diastolic Function and Vascular Endothelial Function in Diabetic Patients]. *Si-chuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2015;46(4):586-590. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26480664>. Accessed September 22, 2018.
10. Rizzo M, Chandalia M, Patti A, et al. Liraglutide decreases carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes: 8-month prospective pilot study. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13(1):49. doi:10.1186/1475-2840-13-49

11. Lonborg J, Kelbaek H, Vejstrup N, et al. Exenatide Reduces Final Infarct Size in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction and Short-Duration of Ischemia. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5(2):288-295. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.968388
12. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, et al. Effects of Glucagon-Like Peptide-1 in Patients With Acute Myocardial Infarction and Left Ventricular Dysfunction After Successful Reperfusion. *Circulation.* 2004;109(8):962-965. doi:10.1161/01.CIR.0000120505.91348.58
13. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP. Glucagon-Like Peptide-1 Infusion Improves Left Ventricular Ejection Fraction and Functional Status in Patients With Chronic Heart Failure. *J Card Fail.* 2006;12(9):694-699. doi:10.1016/j.cardfail.2006.08.211
14. Lønborg J, Vejstrup N, Kelbæk H, et al. Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012;33(12):1491-1499. doi:10.1093/eurheartj/ehr309
15. Ahrén B, Atkin SL, Charpentier G, et al. Semaglutide induces weight loss in subjects with type 2 diabetes regardless of baseline BMI or gastrointestinal adverse events in the SUSTAIN 1 to 5 trials. *Diabetes, Obes Metab.* 2018;20(9):2210-2219. doi:10.1111/dom.13353
16. Fda. Guidance for Industry Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. 2008. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>. Accessed November 2, 2016.
17. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome (ELIXA). *N Engl J Med.* 2015;373(23):2247-2257. doi:10.1056/NEJMoa1509225
18. Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-322. doi:10.1056/NEJMoa1603827
19. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834-1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141
20. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(13). doi:10.1056/NEJMoa1612917
21. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Design and baseline characteristics of participants in the Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND) trial on the cardiovascular effects of dulaglutide. *Diabetes, Obes Metab.* 2018;20(1):42-49. doi:10.1111/dom.13028
22. Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med.* 2007;356(24):2457-2471. doi:10.1056/NEJMoa072761
23. Bethel MA, Patel RA, Merrill P, et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(2):105-113. doi:10.1016/S2213-8587(17)30412-6
24. Zhang X, Shao F, Zhu L, Ze Y, Zhu D, Bi Y. Cardiovascular and microvascular outcomes of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled cardiovascular outcome trials with trial sequential analysis. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2018;19(1):58. doi:10.1186/s40360-018-0246-x

La combinazione agonisti del recettore del GLP-1 e inibitori di SGLT-2

Marco Castellana, Francesco Giorgino

Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche. Dipartimento dell’Emergenza e dei Trapianti di Organi. Università degli Studi di Bari Aldo Moro.

Introduzione

Il diabete mellito è una malattia complessa caratterizzata da alta prevalenza, morbilità e eccesso di mortalità con impatto significativo sulla vita dei soggetti con diabete, le loro famiglie e il Sistema Sanitario Nazionale [WHO, 2016]. È noto da tempo che un adeguato controllo glicemico riduce le complicanze micro-vascolari e potenzialmente anche macro-vascolari del diabete. Negli ultimi 10 anni, due nuove classi di farmaci sono state introdotte per la terapia del diabete mellito di tipo 2, gli agonisti recettoriali del GLP-1 (GLP-1RA) e gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i), entrambi caratterizzati da effetti sulla glicemia così come da effetti anche extra-glicemici. I GLP-1RA sono classificati in short-acting (exenatide, lixisenatide) e long-acting (albiglutide, dulaglutide, exenatide a rilascio prolungato [RP], liraglutide, semaglutide), in relazione al profilo farmacocinetico. I GLP-1RA stimolano la secrezione insulinica indotta dall’aumento della glicemia, riducono la secrezione di glucagone e la produzione epatica di glucosio, rallentano lo svuotamento gastrico e riducono l’appetito. Gli SGLT2i includono canagliflozin, dapagliflozin ed empagliflozin. Gli SGLT2i riducono il riassorbimento renale del glucosio, favorendone l’escrezione nelle urine, e diminuiscono gli effetti della glucotossicità sulle beta-cellule pancreatiche e su altri tessuti e organi in maniera insulino-indipendente; indirettamente, aumentano i livelli di glucagone. Entrambe le classi sono caratterizzate da un basso rischio di ipoglicemia e determinano, con meccanismi differenti, calo ponderale e riduzione della pressione arteriosa. I GLP-1RA determinano calo ponderale in quanto riducono l’appetito e l’introito calorico, mentre gli SGLT2i attraverso la glicosuria favoriscono una perdita di circa 250-300 kCal al giorno con le urine. La riduzione della pressione arteriosa si ottiene per i GLP-1RA attraverso un effetto sulla

vasodilatazione mediata dal rilascio di ossido nitrico a livello endoteliale e un effetto natriuretico mediato dal rilascio di ANP, mentre gli SGLT2i inducono un effetto natriuretico in seguito alla inibizione del co-trasportatore. Inoltre, alcuni tra i farmaci di queste due classi sono stati associati anche ad una riduzione degli eventi avversi cardiovascolari e renali e della mortalità [SID, 2018]. L’associazione tra GLP-1RA e SGLT2i potrebbe rappresentare uno strumento strategico nella gestione del diabete mellito tipo 2, in quanto basata su farmaci con diverso meccanismo d’azione, efficaci e con favorevole profilo di sicurezza (Figura 1).

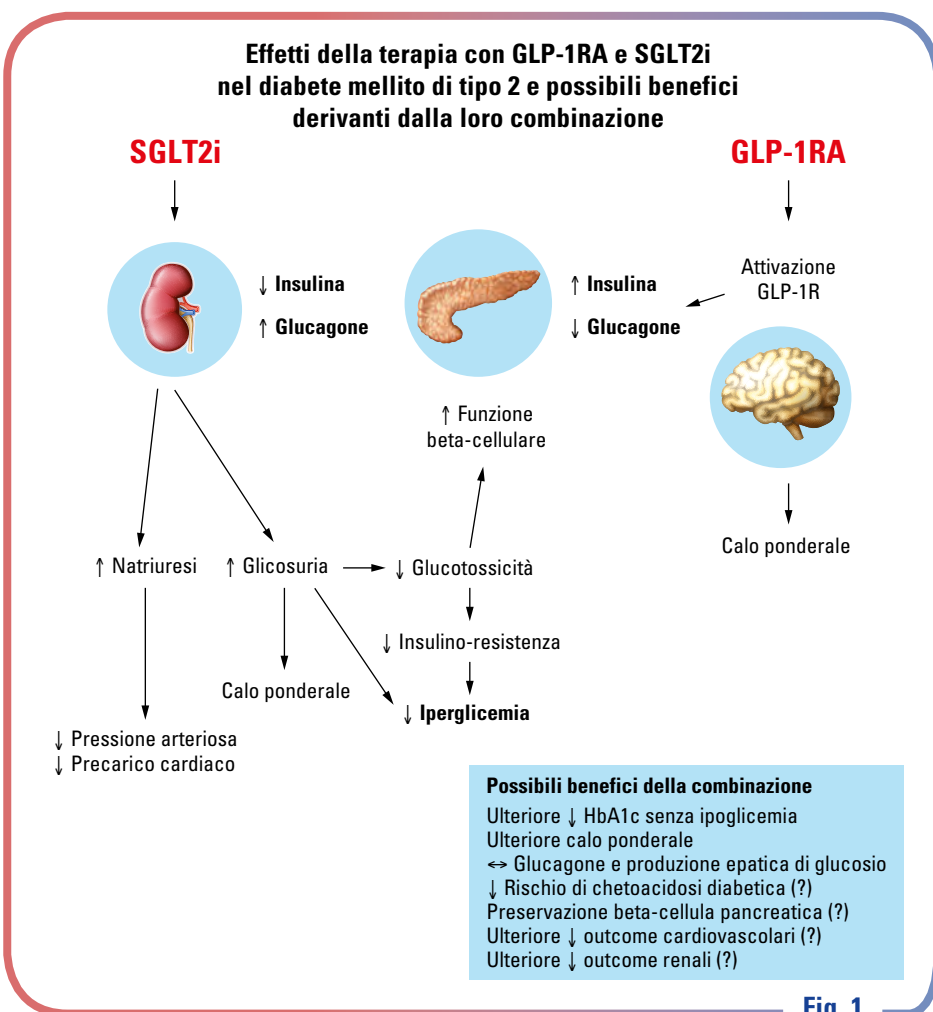


Fig. 1

I risultati ottenuti su endpoint diversi dalla glicemia hanno inoltre aperto la strada ad un possibile utilizzo anche in pazienti non diabetici, in particolare per alcuni GLP-1RA nel trattamento dell'obesità e per gli SGLT2i nel trattamento dello scompenso cardiaco e della malattia renale cronica.

Studi in pazienti con diabete mellito tipo 2

In letteratura sono disponibili tre studi che hanno valutato l'associazione tra GLP-1RA e SGLT2i.

Nel DURATION-8, sono stati reclutati 695 pazienti con diabete mellito tipo 2 in terapia con metformina e compenso glicemico non adeguato; i pazienti presentavano in media 54 anni di età, 7 anni di durata di malattia, e un livello di emoglobina glicata (HbA1c) pari a 9,3%. I bracci di randomizzazione sono stati tre: exenatide RP una volta alla settimana e dapagliflozin 10 mg una volta al giorno; exenatide RP; dapagliflozin. Dopo 28 settimane, è stata riscontrata una riduzione di HbA1c pari a -2,0%, -1,6% e -1,4%, rispettivamente. Contestualmente, è stato registrato un calo del peso corporeo (-3,4 kg, -1,5 kg, -2,2 kg, rispettivamente) e della pressione arteriosa sistolica (-4,2 mmHg, -1,3 mmHg, -1,8 mmHg, rispettivamente) [Frias et al., 2016]. Lo studio di estensione ha confermato la maggiore efficacia dell'associazione rispetto ai farmaci somministrati in monoterapia a 52 settimane; è in corso un ulteriore periodo di osservazione a 104 settimane [Jabbour et al., 2018].

Nell'AWARD-10, sono stati reclutati 424 pazienti con diabete mellito di tipo 2 in terapia con SGLT2i con o senza metformina e compenso glicemico non adeguato; ad inizio studio, i pazienti presentavano in media 57 anni di età, 9 anni di durata di malattia, e un livello di HbA1c pari a 8,0%. I pazienti sono stati randomizzati a dulaglutide 1,5 mg una volta alla settimana, dulaglutide 0,75 mg una volta alla settimana oppure a placebo. Dopo 24 settimane, è stata riscontrata una riduzione di HbA1c pari a -1,3%, -1,2% e -0,5%, rispettivamente, in assenza di un aumento del rischio di ipoglicemia. Contestualmente, è stato registrato un calo del peso corporeo (-3,1 kg, -2,6 kg, -2,1 kg, rispettivamente) e della pressione arteriosa sistolica (-4,5 mmHg, -3,2 mmHg, -1,4 mmHg, rispettivamente). Gli autori sottolineano tuttavia che l'associazione potrebbe determinare effetti ancor maggiori: nel braccio randomizzato a placebo è stata infatti registrata una riduzione di HbA1c di -0,5%; questo dato inusuale potrebbe essere attribuibile alla tardiva introduzione del SGLT2i in un numero significativo di pazienti (3-6 mesi prima dell'ingresso nello studio) [Ludvik et al., 2018].

I risultati preliminari del DUAL-IX sono stati presentati in occasione del 78° Congresso dell'American Diabetes Association tenutosi in Florida a giugno 2018. Sono stati reclutati 420 pazienti con diabete mellito di tipo 2 in terapia con SGLT2i con o senza metformina e compenso glicemico non adeguato; ad ini-

zio studio, i pazienti presentavano in media un livello di HbA1c pari a 8,3%. In questo studio i pazienti sono stati randomizzati a ricevere la combinazione fissa di liraglutide e insulina degludec (iDegLira) una volta al giorno oppure l'insulina glargine U-100 una volta al giorno. Dopo 26 settimane, è stata riscontrata una riduzione di HbA1c pari a -1,9% e -1,7%, rispettivamente. Con iDegLira si tuttavia osservato un ridotto rischio di ipoglicemia (rischio relativo 0,42) e un effetto neutro sul peso corporeo che è invece aumentato di 2 kg con glargine [Philis-Tsimikas et al., 2018]. I risultati di questo studio differiscono lievemente dai precedenti per l'impiego di insulina basale in entrambi i bracci di trattamento con un approccio treat-to-target; relativamente al rischio di ipoglicemia, la differenza potrebbe essere legata anche al tipo di insulina basale, dal momento che l'insulina degludec è caratterizzata da un minor rischio rispetto a glargine U-100 [Wysham et al., 2017].

Negli studi descritti è riportato un buon profilo di tollerabilità quando a un SGLT2i viene associato il GLP-1RA. Le più comuni reazioni avverse sono rappresentate da diarrea, nausea e noduli nella sede di somministrazione (nel DURATION-8 con exenatide a rilascio prolungato) attribuibili al GLP-1RA; sono inoltre segnalate infezioni delle vie genitali legate all'SGLT2i. Complessivamente, l'incidenza di tali eventi risulta sovrapponibile a quanto registrato per la corrispondente monoterapia [Ludvik et al., 2018; Jabbour et al., 2018]. Per meglio caratterizzare questa associazione sono in corso un numero significativo di studi randomizzati controllati in soggetti con diabete mellito di tipo 2 (Tabella 1). Gli studi hanno una numerosità campionaria compresa tra 17 e 711 pazienti e confrontano l'associazione GLP-1RA+SGLT2i con i relativi farmaci in monoterapia o con placebo, con follow-up compreso tra 6 e 52 settimane. Uno studio confronta l'associazione GLP-1RA/SGLT2i con insulina prandiale in soggetti in terapia multi-iniettiva al basale e che continuano l'insulina basale durante la sperimentazione. Un secondo studio valuta invece gli effetti dell'associazione GLP-1RA+SGLT2i in pazienti con diabete mellito tipo 2 in attesa di chirurgia bariatrica. Nei prossimi mesi saranno quindi disponibili evidenze utili a meglio comprendere le potenzialità e i possibili limiti di questa nuova opzione terapeutica.

Studi in pazienti con diabete mellito di tipo 1

Le evidenze sull'efficacia dell'associazione GLP-1RA e SGLT2i nel diabete mellito di tipo 1 sono limitate. Uno studio ha reclutato 30 pazienti in terapia insulinica intensiva (multi-iniettiva o mediante microinfusore) e con liraglutide; al reclutamento, i pazienti presentavano in media 54 anni di età, 27 anni di durata di malattia, e livelli di HbA1c pari a 7,7%. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere dapagliflozin 10 mg una volta al giorno oppure placebo. Dopo 12 settimane, è stata riscontrata

Studi in corso relativi all'associazione GLP-1RA e SGLT2i in pazienti con diabete mellito tipo 2

Nome dello studio (codice identificativo)	GLP-1RA + SGLT2i	Confronto	Follow-up (settimane)	Numero di pazienti	Popolazione	Stato	Data stimata di completamento
PIONEER-4 (NCT02863419)	GLP-1RA + SGLT2i	Placebo + SGLT2i	52	711	diabete mellito tipo 2, HbA1c 7-9.5%	Completato	-
NCT02324842	Liraglutide + Canagliflozin	Liraglutide o Canagliflozin	16	90	diabete mellito tipo 2, HbA1c 7-10%	Reclutamento	Dicembre 2018
NCT02846233	GLP-1RA + Empagliflozin	Insulina prandiale	16	40	diabete mellito tipo 2, HbA1c \geq 8%	Reclutamento	Dicembre 2018
EXENDA (NCT03007329)	Exenatide RP + Dapagliflozin	Placebo + Dapagliflozin	24	90	diabete mellito tipo 2	Reclutamento	Gennaio 2019
NCT03419624	Exenatide RP + Dapagliflozin	Exenatide o Placebo	28	60	diabete mellito tipo 2, HbA1c 8-11%	Reclutamento	Giugno 2019
DECREASE (NCT03361098)	Exenatide RP + Dapagliflozin	Exenatide o Dapagliflozin o Placebo	16	64	diabete mellito tipo 2, HbA1c 7-10%	Reclutamento	Gennaio 2020
DECADE (2017-004709-42)	Exenatide RP + Dapagliflozin	Exenatide o Dapagliflozin	6	17	diabete mellito tipo 2, HbA1c 7.5-10%	In corso	-
RESILIENT (2015-005242-60)	Exenatide RP + Dapagliflozin	Dapagliflozin	32	120	diabete mellito tipo 2, HbA1c 6.5-11%	In corso	-
DEXBASU (2017-001454-33)	Exenatide RP + Dapagliflozin	Terapia convenzionale	24	56	diabete mellito tipo 2, HbA1c 7-10%	In corso	-

Tab. 1

una riduzione di HbA1c pari a -0,7% rispetto a 0,0%, rispettivamente, in assenza di un aumento del rischio di ipoglicemia. Contestualmente, è stato registrato un calo miglioramento di peso corporeo con dapagliflozin (-1,9 kg rispetto a +0,7 kg, rispettivamente). A questi benefici si contrappone tuttavia una riduzione clinicamente non rilevante del fabbisogno insulinico giornaliero e un aumento significativo del rischio di chetoacidosi [Kuhadiya et al., 2016]. Si ricorda infatti che nessuna delle due classi ha indicazione nel diabete mellito di tipo 1. Gli Autori concludono che una simile terapia di combinazione andrebbe eventualmente utilizzata da un paziente ben istruito e da uno specialista esperto.

Studi in pazienti senza diabete mellito

Nel DAPALOST, sono stati reclutati 50 pazienti obesi senza diabete mellito; ad inizio studio, presentavano in media 52

anni di età, peso pari a 105 kg, body mass index 35 kg/m², livelli di HbA1c pari a 5,6%. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere exenatide RP una volta alla settimana e dapagliflozin 10 mg una volta al giorno oppure placebo. Dopo 24 settimane, è stato riscontrato un calo ponderale pari a -4,5 kg e -0,4 kg, rispettivamente, in gran parte attribuibile a riduzione del tessuto adiposo (misurato con la risonanza magnetica nucleare). Contestualmente, è stata registrata una minore prevalenza di alterazioni del metabolismo glucidico (35% rispetto a 85% dei pazienti, rispettivamente) e una riduzione della pressione arteriosa sistolica (-9,6 mmHg rispetto a -3,0 mmHg, rispettivamente) [Lundkvist et al., 2017]. Secondo gli Standard Italiani per la Cura dell'Obesità, viene definito non adeguato un calo ponderale inferiore al 5% in 6-12 mesi [SIO, 2016]. In questo studio, il 36% dei pazienti randomizzati a GLP-1RA+SGLT2i ha raggiunto un calo ponderale uguale al o maggiore del 5% ri-

petto al 4% dei pazienti trattati con placebo. Tale dato risulta interessante ma comunque di entità ridotta rispetto a quanto descritto per i farmaci attualmente approvati per la terapia dell'obesità (i.e. liraglutide 3,0 mg).

Inizio sequenziale o simultaneo?

Le raccomandazioni cliniche per la cura del diabete mellito raccomandano generalmente un impiego sequenziale della terapia farmacologica nel diabete mellito di tipo 2: il farmaco di prima scelta è la metformina; in caso di compenso glicemico inadeguato, è necessario aggiungere un secondo farmaco e poi eventualmente un terzo farmaco. In caso di marcato scompenso glico-metabolico o presenza di sintomi specifici del diabete, può essere considerato l'impiego simultaneo di metformina e di un'altra molecola o l'introduzione della terapia insulinica. Tale approccio risulta ragionevole in un'ottica individuale di rapporto beneficio/rischi e collettiva di spesa farmaceutica [AMD-SID, 2018]. Relativamente all'associazione tra GLP-1RA e SGLT2i, è stato condotto uno studio retrospettivo su 79 pazienti con diabete mellito tipo 2 in terapia con liraglutide e canagliflozin o empagliflozin. L'avvio simultaneo rispetto all'avvio sequenziale determinava una maggiore riduzione dell'HbA1c (-2.0%, -1.3%, rispettivamente), un calo ponderale simile ma più rapido e una maggiore riduzione della pressione arteriosa [Goncalves et al., 2017]. Questi risultati suggeriscono che l'approccio sequenziale di avvio della terapia farmacologica nel diabete mellito tipo 2 potrebbe comunque essere rivisto in un prossimo futuro, considerata la disponibilità di nuove molecole caratterizzate da un profilo di sicurezza ed efficacia migliore rispetto a quelle utilizzate nel passato.

Prescrivibilità e rimborsabilità

In relazione alle evidenze disponibili in letteratura, l'European Medicines Agency aggiorna periodicamente la scheda tecnica di ciascun farmaco. Al momento della scrittura del presente lavoro, la prescrivibilità è riconosciuta esclusivamente per due associazioni: exenatide RP e dapagliflozin; dulaglutide e SGLT2i. Le restanti associazioni sono da considerarsi off-label ed è pertanto prevista l'acquisizione di un consenso informato. Nessuna delle associazioni tra GLP-1RA e SGLT2i è attualmente rimborsata dal Sistema Sanitario Nazionale in Italia.

Le nuove linee guida

Nell'ottobre 2018 si è tenuto a Berlino il 52° incontro annuale della European Association for the Study of Diabetes (EASD). In questa occasione è stato presentato un documento di consenso tra l'EASD e l'American Diabetes Association (ADA) per la gestione del diabete mellito di tipo 2. In sintesi, viene

confermato il ruolo delle misure comportamentali, dell'educazione del paziente e della metformina come farmaco di prima linea. Innovativi risultano invece i criteri in base a cui scegliere i farmaci successivi, da effettuarsi in relazione a 5 aspetti:

- 1) anamnesi di malattia cardiovascolare (infarto miocardico, ictus, arteriopatia obliterante degli arti inferiori, aterosclerosi determinate da stenosi $\geq 50\%$, rivascolarizzazione, attacco ischemico transitorio, ospedalizzazione per angina instabile, amputazione);
- 2) anamnesi di scompenso cardiaco o malattia renale cronica III-V stadio KDOQI;
- 3) necessità di ridurre il rischio di ipoglicemie;
- 4) necessità di limitare l'incremento di peso o di favorire il calo ponderale;
- 5) costi individuali da sostenere per la terapia farmacologica.

Nei primi due casi è raccomandato l'utilizzo di un farmaco appartenente ad una classe con dimostrata riduzione del rischio cardiovascolare, ovvero GLP-1RA o SGLT2i. In caso di compenso glicemico inadeguato, è raccomandata l'associazione con un farmaco appartenente all'altra classe in triplice terapia con la metformina; altre strategie includono l'aggiunta di DPP-4i in pazienti in terapia con SGLT2i, insulina basale, pioglitazone o sulfanilurea. Le evidenze disponibili suggeriscono una maggiore efficacia sul rischio cardiovascolare di liraglutide > semaglutide > exenatide RP tra i GLP-1RA e di empagliflozin > canagliflozin tra gli SGLT2i. Nei prossimi mesi saranno disponibili i risultati degli studi condotti con dulaglutide e dapagliflozin; pertanto tale sequenza potrebbe essere rivista. L'associazione dei GLP-1RA con gli SGLT2i viene raccomandata anche per i pazienti in cui l'obiettivo primario è il compenso glicemico con basso rischio di ipoglicemia, nonché nei pazienti sovrappeso e obesi. Relativamente al problema dei costi, è da sottolineare che entrambe le classi sono caratterizzate da una spesa media per paziente trattato superiore ad altri farmaci ipoglicemizzanti secondo quanto riportato nel rapporto ARNO Diabete 2017. Come noto, questo rappresenta solo un costo diretto, e non considera altri fattori tra cui il risparmio legato ad una minore incidenza di complicanze nel breve (ipoglicemie) e nel medio-lungo termine (complicanze micro- e macro-vascolari). Inoltre, ha una rilevanza limitata nell'ottica del singolo paziente, dal momento che la terapia farmacologica è erogata dal Sistema Sanitario Nazionale previa compilazione del relativo piano terapeutico. Dallo stesso rapporto ARNO Diabete 2017 emerge infine che, nonostante le numerose evidenze presenti in letteratura, l'utilizzo di nuovi farmaci resta un privilegio riservato ad una minoranza: solo il 2,3% dei pazienti con diabete mellito di tipo 2 è in terapia con SGLT2i e il 2,4% con GLP-1RA [Cineca, 2017]. Importanti passi avanti possono quindi essere fatti al fine di migliorare l'acces-

so ai farmaci innovativi per le persone con diabete mellito di tipo 2 in Italia.

Conclusioni

La terapia di associazione GLP-1RA e SGLT2i rappresenta un'opzione terapeutica sicura e efficace per la gestione dell'iperglicemia e del rischio cardiovascolare dei pazienti con diabete mellito di tipo 2. Il suo utilizzo è supportato da studi clinici randomizzati ed è raccomandato da un recente aggiornamento delle linee guida internazionali ADA-EASD 2018. Gli studi in corso aiuteranno a confermare questi dati, rispondere a quesiti ancora aperti e a eventualmente identificare quali pazienti potrebbero beneficiare maggiormente di una tale associazione rispetto ad altre terapie farmacologiche (Tabella 2).

Quesiti aperti sull'associazione GLP-1RA e SGLT2i

-	Gli effetti protettivi cardiovascolari osservata in alcuni trial di outcome cardiovascolare con SGLT2i e GLP-1RA sono additivi?
-	Gli effetti protettivi renali osservati in alcuni trial di outcome cardiovascolare con SGLT2i e GLP-1RA sono additivi?
-	I benefici sono limitati ai soggetti a rischio cardiovascolare e/o renale più alto?
-	Vi possono essere effetti non desiderati a lungo termine (es. effetti non favorevoli sulla retinopatia)?
-	I benefici sono limitati alla combinazione tra farmaci con dimostrata protezione cardiovascolare e renale o vi sono effetti di classe quando si usa l'associazione?

Tab. 2

BIBLIOGRAFIA

1. Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID) – Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018.
2. Cineca. Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Rapporto 2017.
3. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing PO, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018 Oct 4. pii: dci180033.
4. Frías JP, Guja C, Hardy E, Ahmed A, Dong F, Öhman P, Jabbour SA. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Dec;4(12):1004-1016.
5. Goncalves E, Bell DSH. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: sequential or simultaneous start? *Diabetes Obes Metab*. 2017 Jun;19(6):909-911.
6. Jabbour SA, Frías JP, Hardy E, Ahmed A, Wang H, Öhman P, Guja C. Safety and efficacy of exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: 52-week results of the DURATION-8 randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2018 Oct;41(10):2136-2146.
7. Kuhadiya ND, Ghanim H, Mehta A, Garg M, Khan S, Hejna J, Torre B, Makdisi A, Chaudhuri A, Batra M, Dandona P. Dapagliflozin as additional treatment to liraglutide and insulin in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Sep;101(9):3506-15.
8. Ludvik B, Frías JP, Tinahones FJ, Wainstein J, Jiang H, Robertson KE, García-Pérez LE, Woodward DB, Milicevic Z. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 May;6(5):370-381.
9. Lundkvist P, Sjöström CD, Amini S, Pereira MJ, Johnsson E, Eriksson JW. Dapagliflozin once-daily and exenatide once-weekly dual therapy: A 24-week randomized, placebo-controlled, phase II study examining effects on body weight and prediabetes in obese adults without diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Jan;19(1):49-60.
10. Philis-Tsimikas A, Billings L, Busch RL, Morales Portillo C, Sahay R, Halladin N, Gronskyte R, Harris J, Harris S. Superior efficacy of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) vs. insulin glargine (IGlar U100) as add-on to sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor (SGLT2i) ± oral antidiabetic drug (OAD) therapy in patients with type 2 diabetes (T2D) - DUAL IX trial. Oral Presentations. American Diabetes Association. 78th Scientific Sessions. June 22 - 26, 2018, Orlando, Florida. *Diabetes* 2018 Jul; 67(Supplement 1). <https://doi.org/10.2337/db18-127-OR>
11. Società Italiana dell'Obesità – Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica. Standard Italiani per la Cura dell'Obesità 2016-2017.
12. World Health Organization. Global report on diabetes. Geneva, 2016.
13. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, et al. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: the SWITCH 2 randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318(1):45-56.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Trajenta 5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 5 mg di linagliptin.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

come monoterapia

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

come terapia di associazione

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

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

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

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

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

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

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Valutazione delle interazioni in vitro

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

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

Valutazione delle interazioni in vivo

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

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

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

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

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

Effetti di linagliptin su altri medicinali

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

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

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

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

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

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

Tabella 1

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

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

Reazioni avverse in base al regime di trattamento

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

* Sulla base dell'esperienza post-marketing

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

Biotrasformazione A seguito di una dose orale di 10 mg di linagliptin [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 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.

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

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

Indice di massa corporea (BMI) Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio basato sul BMI. In un'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati di fase I e fase II, il BMI non ha avuto nessun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di linagliptin. Gli studi clinici prima dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono stati condotti con un valore di BMI fino a 40 kg/m².

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

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

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

Film di rivestimento

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 agosto 2011

Data del rinnovo più recente: 22 marzo 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

03/2017

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

Trajenta 5 mg compresse rivestite con film -

28 compresse

Prezzo € 61,90

Classe di rimborsabilità: A

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

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

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Jardiance 10 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 10 mg di empagliflozin.

Eccipienti con effetti noti:

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

Jardiance 25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 25 mg di empagliflozin.

Eccipienti con effetti noti:

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Jardiance 10 mg compresse rivestite con film

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

Jardiance 25 mg compresse rivestite con film

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose iniziale raccomandata è di 10 mg di empagliflozin una volta al giorno in monoterapia e in associazione aggiuntiva con altri medicinali per il trattamento del diabete. Nei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) ≥ 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 volumica (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Nei pazienti di età pari o superiore a 85 anni non è raccomandato l'inizio della terapia con empagliflozin a causa dell'esperienza terapeutica limitata (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

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

Chetoacidosi diabetica

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

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

sospetta o è stata diagnosticata DKA.

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

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

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

Compromissione renale

Jardiance non deve essere iniziato nei pazienti con eGFR inferiore a 60 ml/min/1,73 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).

Anziani

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

Rischio di deplezione volumica

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

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

Infezioni delle vie urinarie

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

Amputazioni a carico degli arti inferiori

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

Insufficienza cardiaca

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

Analisi delle urine

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

Lattosio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche

Diuretici

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

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

Insulina e secretagoghi dell'insulina

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

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di altri medicinali su empagliflozin

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

Effetti di empagliflozin su altri medicinali

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Tabella delle reazioni avverse

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

Tabella 1: Reazioni avverse riportate negli studi controllati con placebo

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Infezioni ed infestazioni		Moniliasi vaginale, vulvovaginite, balanite e altre infezioni genitali ^a Infezioni delle vie urinarie ^a		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia (quando utilizzato con sulfanilurea o insulina) ^b	Sete		Chetoacidosi diabetica ^{a,b}

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

^a vedere le sottosezioni di seguito per informazioni aggiuntive

^b derivato dall'esperienza dopo l'immissione in commercio

^c 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%

^d 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: 1,6%, empagliflozin 25 mg: 0,5%, placebo: 1,6% durante le 18 settimane iniziali del trattamento quando non era possibile l'aggiustamento del dosaggio dell'insulina e nel corso dello studio della durata di 52 settimane).

Moniliasi vaginale, vulvovaginite, balanite e altre infezioni genitali

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

Minzione aumentata

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

Infezioni delle vie urinarie

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

Deplezione volumica

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

Creatininemia aumentata/velocità di filtrazione glomerulare diminuita

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

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

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

Terapia

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

Monoterapia

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

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

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

Tabella 2: Risultati di efficacia di uno studio di 24 settimane con empagliflozin come monoterapia controllato con placebo^a

	Placebo	Jardiance		Sitagliptin 100 mg
		10 mg	25 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 ≥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

^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 confirmatoria 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 placebo^a

	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 ≥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 ≥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)

¹ 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

² Media aggiustata per il valore basale

³ Non valutato per la significatività statistica come risultato di una procedura di analisi confirmatoria sequenziale

⁴ 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 componenti¹

	EMPAGLIFLOZIN 10 MG ^a			EMPAGLIFLOZIN 25 MG ^a			METFORMINA ^a	
	+ 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	169	171	172	170	170	167	171	170
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%) ²	-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%) ²	-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

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

³ Somministrato in due dosi giornaliere egualmente suddivise quando somministrato insieme a metformina

⁴ Somministrata in due dosi giornaliere egualmente suddivise

*p \leq 0,0062 per HbA1c

Empagliflozin in pazienti non controllati adeguatamente con metformina e linagliptin

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

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

	In aggiunta a metformina e linagliptin 5 mg		
	Placebo 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 $\geq 7\%$ che hanno raggiunto HbA1c $< 7\%$²	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
Peso corporeo (kg)²			
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 (MDRO) 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 covariate lineari e 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 metformina¹

	Empagliflozin 25 mg	Glicemipiride ⁵
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 $\geq 7\%$ 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)	

¹ 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

² Fino a 4 mg di glicemipiride

³ Media aggiustata per il valore basale

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

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

** valore di p < 0,0001

Aggiunta alla terapia con insulina

Empagliflozin in aggiunta a dosi multiple giornaliere di insulina

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

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

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
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 $\geq 7\%$ 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 sulfanilurea³

	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)

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

* valore di p <0,0001

** valore di p <0,0025

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

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

Tabella 9 Risultati di efficacia a 24 settimane in uno studio controllato verso placebo con empagliflozin in pazienti con diabete di tipo 2 e compromissione renale³

	Placebo	eGFR da >60 a <90 ml/min/1,73 m ²		eGFR da >30 a <60 ml/min/1,73 m ²	
		Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Placebo
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)³					
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)

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

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

Tabella 10 Effetto del trattamento per l'endpoint primario composito, le sue componenti e la mortalità³

	Placebo	Empagliflozin ³
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

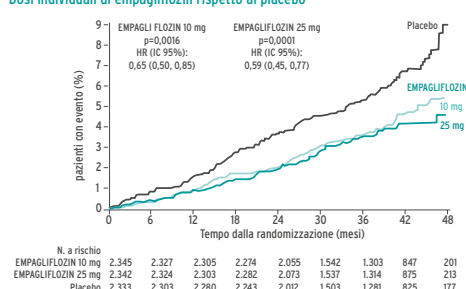
³ Set di pazienti trattati (TS, treated set), ossia i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio

² Dosi raggruppate di empagliflozin 10 mg e 25 mg

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

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

Dosi individuali di empagliflozin rispetto al placebo



Glicemia a digiuno

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

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

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

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

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

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

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

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
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)

* 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

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

Distribuzione Il volume di distribuzione apparente allo stato stazionario è stato stimato a circa 73,8 l in base all'analisi di farmacocinetica sulla popolazione. In seguito a somministrazione di una soluzione orale di [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 sulla popolazione, l'emivita di eliminazione terminale apparente di empagliflozin è stimata a 12,4 ore, mentre la clearance orale apparente è di 10,6 l/ora. La variabilità tra i soggetti e la variabilità residua per la clearance orale di empagliflozin sono risultate del 39,1% e del 35,8%, rispettivamente. Con la monosomministrazione giornaliera, le concentrazioni plasmatiche di empagliflozin allo stato stazionario sono state raggiunte entro la quinta dose. Allo stato stazionario è stato osservato un accumulo fino al 22% relativamente all'AUC plasmatica, in modo coerente con l'emivita. In seguito a somministrazione di una soluzione orale di [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 Non sono stati condotti studi per caratterizzare la farmacocinetica di empagliflozin in pazienti pediatrici.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

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

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

6.2 Incompatibilità Non pertinente.

6.3 Periodo di validità 3 anni

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Str. 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Germania

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 maggio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

04/2017

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

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

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

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

Classe di rimborsabilità A

Prezzo €62,34

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

3. FORMA FARMACEUTICA

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

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

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

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

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

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

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

Popolazioni speciali

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

Tabella 1: Posologia per i pazienti con compromissione renale

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

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

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

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

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

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

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

4.3 Controindicazioni

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Empagliflozin

Interazioni farmacodinamiche

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

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

Interazioni farmacocinetiche

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

Effetti di empagliflozin su altri medicinali

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

Metformina

Uso concomitante non raccomandato

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

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

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

Tabella 2 Reazioni avverse riportate negli studi controllati con placebo

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Infezioni ed infestazioni		Moniliasi vaginale, vulvovaginite, balanite e altre infezioni genitali ^{1,2} Infezioni delle vie urinarie ^{1,2}			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia (quando utilizzato con sulfanilurea o insulina) ¹	Sete ²		Chetoacidosi diabetica ^{a,b}	Acidosi lattica ³ Carenza di vitamina B12 ⁴
Patologie del sistema nervoso		Disturbi del gusto ³			
Patologie vascolari			Deplezione volumica ^{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}			Eritema ³ Orticaria ³
Patologie renali e urinarie		Minzione aumentata ^{1,2}	Disuria ²		
Esami diagnostici		Lipidi sierici aumentati ^{2,c}	Creatininemia aumentata/velocità di filtrazione glomerulare diminuita ¹ Ematocrito aumentato ^{2,d}		

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

^c Derivato dall'esperienza dopo l'immissione in commercio

^d Vedere paragrafo 4.4

^e 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%

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

Descrizione di specifiche reazioni avverse

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

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

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

Empagliflozin Empagliflozin è un inibitore reversibile, molto potente (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 glucosurico è dipendente dalla concentrazione di glucosio nel sangue e dalla velocità di filtrazione glomerulare. L'inibizione del SGLT2 nei pazienti con diabete di tipo 2 e iperglicemia causa un aumento dell'escrezione di glucosio nelle urine. Inoltre, l'inizio della terapia con empagliflozin aumenta l'escrezione del sodio che porta a diuresi osmotica e alla riduzione del volume intravascolare. Nei pazienti con diabete di tipo 2, l'escrezione urinaria di glucosio è aumentata immediatamente dopo la prima dose di empagliflozin ed è continuata per un intervallo di somministrazione di 24 ore. L'aumentata escrezione urinaria del glucosio è rimasta costante al termine del periodo di trattamento di 4 settimane, con una media di 78 g/die circa con empagliflozin 25 mg. L'aumentata escrezione urinaria di glucosio ha causato una riduzione immediata dei livelli plasmatici di glucosio nei pazienti con diabete di tipo 2. Empagliflozin migliora i livelli plasmatici di glucosio a digiuno e post-prandiali. Il meccanismo d'azione di empagliflozin è indipendente dalla funzione delle cellule beta e dall'azione dell'insulina e questo contribuisce a ridurre il rischio di ipoglicemia. Sono stati notati miglioramenti dei marker surrogati della funzionalità delle cellule beta, compreso il modello HOMA-β (Homeostasis Model Assessment, HOMA-β). Inoltre, l'escrezione urinaria di glucosio determina una perdita di calorie, associata a perdita di grasso corporeo e riduzione del peso. La glicosuria osservata con empagliflozin è accompagnata da lieve diuresi, che può contribuire ad una riduzione moderata e sostenuta della pressione arteriosa. La glicosuria, la natriuresi e la diuresi osmotica osservate con empagliflozin potrebbero contribuire al miglioramento degli esiti cardiovascolari.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

	Empagliflozin 10 mg ^b			Empagliflozin 25 mg ^b			Metformina ^c	
	+ met 1.000 mg ^d	+ met 2.000 mg ^d	No met	+ met 1.000 mg ^d	+ met 2.000 mg ^d	No met	1.000 mg	2.000 mg
N	169	171	172	170	170	167	171	170
HbA1c (%)								
Basale (media)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Variazione dal basale ^e	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Confronto vs. empa (IC 95%) ^f	-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%) ^f	-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

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

³ Somministrato in due dosi giornaliere egualmente suddivise quando somministrato insieme a metformina

⁴ Somministrata in due dosi giornaliere egualmente suddivise

⁵ 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 ¹	Empagliflozin ²	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Valore basale (media)	7,96	7,97	7,97
Variazione rispetto al valore basale ^e	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 ^e	-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 ^e	-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 covariate(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

	Empagliflozin 25 mg	Glicemipiride ^b
N	765	780
HbA1c (%)		
Valore basale (media)	7,92	7,92
Variazioni rispetto al valore basale ^e	-0,66	-0,55
Differenza rispetto a glicemipiride ^f (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 ^e	-3,12	1,34
Differenza rispetto a glicemipiride ^f (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 ^e	-3,1	2,5
Differenza rispetto a glicemipiride ^f (IC 97,5%)	-5,6** (-7,0, -4,2)	

¹ 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

² Fino a 4 mg di glicemipiride

³ Media aggiustata per il valore basale

⁴ Non valutato per la significatività statistica come parte di una procedura di analisi confermativa sequenziale

⁵ LOCF, valori successivi alla terapia antipertensiva di emergenza censurati (censored)

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

** valore di p <0,0001

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

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

	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	135	128	137
HbA1c (%) alla settimana 18^a			
Valore basale (media)	8,29	8,42	8,29
Variazioni rispetto al valore basale ^e	-0,58	-0,99	-1,03
Differenza rispetto al placebo ^f (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 ^e	-0,86	-1,23	-1,31
Differenza rispetto al placebo ^f (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 ^e	12,84	0,22	-2,25
Differenza rispetto al placebo ^f (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			
Valore basale (media)	97,78	98,86	94,93
Variazioni rispetto al valore basale ^e	0,42	-2,47	-1,94
Differenza rispetto al placebo ^f (IC 97,5%)		-2,89* (-4,29, -1,49)	-2,37* (-3,75, -0,98)

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

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

³ Media aggiustata per il valore basale

⁴ Non valutato per la significatività statistica come parte di una procedura di analisi confermativa sequenziale

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

* valore di p ≤0,0005

** valore di p <0,005

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

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

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
N	96	107	99
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)

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

²Media aggiustata per il valore basale

* valore di p < 0,0001

** valore di p < 0,025

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

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

Esito cardiovascolare Lo studio in doppio cieco, controllato con placebo EMPA-REG OUTCOME ha confrontato dosi raggruppate (pooled) di empagliflozin 10 mg e 25 mg con placebo in aggiunta alla terapia standard in pazienti con diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare accertata. Sono stati trattati 7.020 pazienti in totale (empagliflozin 10 mg: 2.345, empagliflozin 25 mg: 2.342, placebo: 2.333) seguiti per un periodo medio di 3,1 anni. L'età media era 63 anni, l'HbA1c media era 8,1% e il 71,5% dei pazienti era di sesso maschile. Al basale, il 74% dei pazienti era in terapia con metformina, il 48% con insulina e il 43% con una sulfanilurea. Circa metà dei pazienti (52,2%) presentava una eGFR di 60-90 mL/min/1,73 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 ridurre l'endpoint primario composto di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale rispetto al placebo. L'effetto del trattamento è stato determinato da una significativa riduzione della morte cardiovascolare in assenza di variazioni significative dell'infarto miocardico non fatale o dell'ictus non fatale. La riduzione della morte cardiovascolare è risultata sovrapponibile per empagliflozin 10 mg e 25 mg (Figura 1) ed è stata confermata da un miglioramento della sopravvivenza totale (Tabella 9). L'efficacia nella prevenzione della mortalità cardiovascolare non è stata stabilita in modo definitivo negli utilizzatori degli inibitori della DPP-4 o nei pazienti di etnia nera, in quanto questi gruppi di pazienti sono stati rappresentati in maniera limitata nello studio EMPA-REG OUTCOME.

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

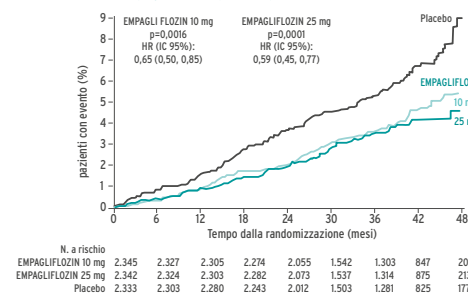
^a Set di pazienti trattati (TS, treated set), ossia i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio

^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



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)

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

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

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

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

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

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

* valore di p < 0,0001

** valore di p < 0,001

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche Synjardy I risultati degli studi di bioequivalenza nei soggetti sani hanno dimostrato che le compresse di Synjardy (associazione empagliflozin/metformina cloridrato) 5 mg/850 mg, 5 mg/1.000 mg, 12,5 mg/850 mg e 12,5 mg/1.000 mg sono bioequivalenti alla co-somministrazione delle corrispondenti dosi di empagliflozin e metformina come compresse distinte. La somministrazione di empagliflozin/metformina 12,5 mg/1.000 mg a stomaco pieno ha determinato una diminuzione del 9% dell'AUC e una diminuzione del 28% della C_{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 e 259 nmol/L con empagliflozin 10 mg e di 4.740 nmol.h e 687 nmol/L con empagliflozin 25 mg una volta al giorno. L'esposizione sistemica a empagliflozin è aumentata in modo proporzionale alla dose. I parametri farmacocinetici relativi alla singola dose e allo stato stazionario di empagliflozin sono risultati simili, suggerendo una farmacocinetica lineare in funzione del tempo. Non sono emerse differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di empagliflozin tra volontari sani e pazienti con diabete di tipo 2. La farmacocinetica di empagliflozin 5 mg due volte al giorno e di empagliflozin 10 mg una volta al giorno sono state confrontate in soggetti sani. L'esposizione complessiva (AUC₀₋₂₄) 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 delle uridina 5'-difosfoglucuroniltransferasi UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 e UGT1A9.

Eliminazione In base all'analisi farmacocinetica sulla popolazione, l'emivita di eliminazione terminale apparente di empagliflozin è stimata a 12,4 ore, mentre la clearance orale apparente è di 10,6 L/ora. La variabilità tra i soggetti e la variabilità residua per la clearance orale di empagliflozin sono risultate del 39,1% e del 35,8%, rispettivamente. Con la monosomministrazione giornaliera, le concentrazioni plasmatiche di empagliflozin allo stato stazionario sono state raggiunte entro la quinta dose. In accordo con l'emivita, allo stato stazionario è stato osservato un accumulo fino al 22% rispetto all'AUC plasmatica. In seguito a somministrazione di una soluzione orale di [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 diminuisce con la diminuzione della clearance della creatinina, comportando un aumento dell'esposizione al medicinale.

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

Indice di massa corporea Nell'analisi farmacocinetica di popolazione, l'indice di massa corporea non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di empagliflozin. In questa analisi, l'AUC stimata era inferiore rispettivamente del 5,82%, del 10,4% e del 17,3% nei soggetti con BMI di 30, 35 e 45 kg/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 Non sono stati condotti studi per caratterizzare la farmacocinetica di empagliflozin in pazienti pediatrici.

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

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

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

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

Popolazioni speciali Popolazione pediatrica Studio a dose singola: dopo dosi singole di metformina cloridrato 500 mg, i pazienti pediatrici hanno mostrato un profilo farmacocinetico simile a quello osservato negli adulti sani. Studio a dose multipla: dopo dosi ripetute di 500 mg due volte al giorno per 7 giorni in pazienti pediatrici la concentrazione plasmatica di picco (C_{max}) e l'esposizione sistemica (AUC₀₋₂₄) erano ridotte rispettivamente di circa il 33% e il 40% rispetto ad adulti diabetici che hanno ricevuto dosi ripetute di 500 mg due volte al giorno per 14 giorni. Poiché la dose è titolata individualmente in base al controllo glicemico, questo dato è di rilevanza clinica limitata.

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

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

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

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

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

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

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

6.2 Incompatibilità Non pertinente.

6.3 Periodo di validità 3 anni

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 maggio 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

04/2017

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

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

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

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

Classe di rimborsabilità A

Prezzo € 59,22



Semplice.¹

Ogni giorno.¹

Depositato presso AIFA in data 7/3/2018

Trajenta 5 mg compresse rivestite con film -
28 compresse

Prezzo € 61,90

Classe di rimborsabilità: A

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

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

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


linagliptin

Jardiance[®] 
(empagliflozin)

Synjardy[®] 
(empagliflozin/
metformin HCl)

Nel trattamento del diabete di tipo 2
**PROTEGGI PIÙ VITE
DALLA MORTE
CARDIOVASCOLARE**^{1, 2}

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



Depositato presso AIFA in data 21/04/2017

Divulgato con RCP

Bibliografia:

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

**AGGIORNAMENTO
RCP**^{1, 2}